

***I manuali SIFO***

Sophia Elizabeth Campbell Davies e Maria Vittoria Lacaita

# **Il farmacista clinico in pediatria**

## **Best Clinical Practice**



**SIFO**

edizioni  
**ilcampano**





Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## **I manuali SIFO**



*Sophia Elizabeth Campbell Davies e Maria Vittoria Lacaita*

# **Il farmacista clinico in pediatria Best Clinical Practice**

edizioni  
**ilcampano**

Si ringraziano per la collaborazione Tatiana Rozzi e Paola Tarro.  
Revisione del testo Maria Ernestina Faggiano.

Le immagini in quarta di copertina sono tratte dal sito ufficiale  
dell'Evelina London Children's Hospital  
<<http://www.evelinalondon.nhs.uk/children/fun.aspx>>

ISBN 978-8-86528-390-5

© 2017 by Edizioni Il Campano  
Via Cavalca, 67, 56126 Pisa  
Tel. 050 580722  
[info@edizioniilcampano.it](mailto:info@edizioniilcampano.it)  
[www.edizioniilcampano.it](http://www.edizioniilcampano.it)

# Indice

<b>Prefazione</b>	
di Marcello Pani .....	7
<b>Ambasciatrici tra i piccoli</b>	
di Maria Ernestina Faggiano .....	9
<b>Introduzione</b>	
di Maria Vittoria Lacaita .....	11
<b>Principi di farmacocinetica in pediatria</b>	
di Maria Vittoria Lacaita .....	27
<b>Galenica clinica pediatrica</b>	
di Sophia Elizabeth Campbell Davies .....	51
<b>La Riconciliazione Terapeutica</b>	
di Sophia Elizabeth Campbell Davies .....	69
<b>Il Counselling</b>	
di Maria Vittoria Lacaita .....	81
<b><i>Antimicrobial Stewardship</i> in pediatria</b>	
di Sophia Elizabeth Campbell Davies .....	105
<b>HIV in pediatria</b>	
di Maria Vittoria Lacaita .....	123
<b>Il bambino in terapia intensiva</b>	
di Maria Vittoria Lacaita .....	147
<b>I neonati “prematuri”</b>	
di Sophia Elizabeth Campbell Davies .....	167



# Prefazione

*di Marcello Pani*  
*Presidente SIFO*

**L**a SIFO, ormai da anni, è impegnata affinché il farmacista ospedaliero possa utilmente collaborare all'interno dei reparti/dipartimenti, in equipe con gli altri operatori sanitari. Diversi sono gli studi pilota fatti, che hanno dimostrato quanto la presenza del farmacista di reparto sia fondamentale per l'appropriata farmacoutilizzazione che significa migliore cura e benessere per il paziente, ma significa anche perseguire obiettivi utili alla sostenibilità del nostro sistema sanitario.

Saper affrontare le difficoltà legate alla comunicazione con il paziente ed i medici è una sfida che i farmacisti che lavorano nel SSN italiano hanno da tempo colto, confrontandosi con i colleghi degli altri stati europei, che da tempo, invece, lavorano inseriti nelle equipe di reparto.

Con questo manuale viene resa disponibile l'esperienza ragionata di due giovani colleghe, che hanno partecipato ad un importante appuntamento europeo, il "6<sup>th</sup> Annual Paediatric Pharmaceutical Care International Masterclass", tenutosi a Londra nello scorso ottobre.

Riconciliazione terapeutica, counselling, galenica clinica, infettivologia e tutte le situazioni di fragilità dei piccoli pazienti che lottano nelle terapie intensive e nelle neonatologie sono gli argomenti affrontati in questa pubblicazione SIFO, a disposizione di tutti coloro che volessero fare semplici approfondimenti e di coloro che volessero trarne spunti per esigenze lavorative, perseguendo un cammino evolutivo sempre più vicino agli altri operatori sanitari ovvero sempre più orientato ad un ruolo clinico.

L'incremento della collaborazione con le Società Scientifiche internazionali, con le Istituzioni pubbliche e private e la divulgazione di manoscritti come questo rappresentano una maniera per rafforzare ed integrare un nuovo modello specialistico del farmacista ospedaliero, che valorizza la nostra professione in Europa e con l'Europa, che tanto ci insegna, ma a cui tanto possiamo anche dare.

L'auspicio è che Sophia Elizabeth Campbell Davies e Maria Vittoria Lacaita continuino a seminare e che altri, tra noi, seguano il loro esempio.



# Ambasciatrici tra i piccoli

*di Maria Ernestina Faggiano*

*Direttore Scientifico SIFO*

**A**ppena ricevuto l'incarico di Direttore Scientifico della SIFO, alla fine del maggio 2016, il mio primo pensiero è stato quello di cominciare a lavorare con i giovani colleghi, non solo perché essi possano apprendere e approfondire le tematiche della nostra professione, ma anche perché la marzialità incandescente della loro energia, attraverso, l'acquisizione di pratiche cliniche innovative, mi elettrizza e penso che possa avere ricadute su di noi, meno giovani, che in cambio, abbiamo il dovere di indirizzarli, forti della nostra esperienza.

L'occasione mi è stata offerta da una lettura, quasi distratta, di mail arrivata al mio indirizzo, in cui era scritto che la "Foundation in Paediatric Pharmaceutical Care" organizzava, a Londra, presso l'ospedale pediatrico "Evelina London Children's Hospital, con la collaborazione del "Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust" il **"6<sup>th</sup> annual Paediatric Pharmaceutical Care International Masterclass"**.

Quale occasione migliore per iniziare la mia attività di Direttore Scientifico potevo sperare di avere? Far rappresentare SIFO al prestigioso appuntamento, attraverso un bando tra i giovani, approvato dal Consiglio Direttivo tutto, da qualcuno di loro.

Così, Sophia Elizabeth Campbell Davies e Maria Vittoria Lacaita, specializzande del IV anno in Farmacia Ospedaliera, rispettivamente della scuola dell'Università di Milano e di quella dell'Università di Bari, arrivano a Londra e tornano donandoci questa pubblicazione, che evidenzia e promuove le best practices anglosassoni, ricche di metodiche innovative e di spunti per la nostre pratiche quotidiane.

Diverse nello stile letterario, ma identiche nel perseguire l'obiettivo, le nostre "ambasciatrici" a Londra hanno saputo dimostrare, il senso della Pharmaceutical Care e le metodologie da perseguire per ottenere interventi a misura dei piccoli pazienti e la presa in carico dei bambini sofferenti, riconciliando terapie ed operatori sanitari e accudendo quanti necessitano di cure.

La mission di SIFO, che spalanca le porte all'Europa, è anche in questo

opuscolo: il futuro è della farmacia clinica per dare fiducia al paziente e al SSN .

Facciamo, allora, un passo indietro, verso il letto della sofferenza, per farne tanti in avanti, verso la qualità dei percorsi di cura e verso la qualificazione della nostra professione.

Grazie a Sophie e a Maria Vittoria: che siano sempre “Ambasciatrici” di SIFO e di quanti credono nella nostra mission!

# Introduzione

*di Maria Vittoria Lacaita*

**L**a stesura di questo manuale nasce dalla necessità di riportare esperienze, procedure e tecniche utili apprese in seguito alla partecipazione al Masterclass “Evelina London Children’s Hospital International Paediatric Pharmacy 2016”.

Il Masterclass ha posto come obiettivo primario quello della “condivisione internazionale” di esperienze personali, sulla pratica clinica e sulle differenti modalità di risoluzione dei problemi in pediatria. Durante i tre giorni del corso, svoltosi a Londra, nei tre Ospedali del Guy’s and St Thomas’ NHS Foundation Trust, i partecipanti hanno esplorato il completo spettro della metodologia della pratica clinica del farmacista in Pediatria attraverso sezioni interattive e letture specifiche fornite da specialisti esperti e dedicati a vari aspetti della ricerca e cura delle malattie dei bambini.

Si è discusso con i partecipanti sulla stretta sinergia tra ricerca e progresso clinico e su come il successo dell’attività clinica quotidiana del farmacista sia subordinato a profonde conoscenze dell’avanzamento della ricerca scientifica, importante soprattutto in ambito pediatrico.

Solo fornendo un’assistenza di qualità al paziente si può raggiungere un livello di eccellenza, e questo dovrebbe persuadere la nostra classe politica ad investire sempre di più in figure professionali come quella del farmacista.

La grande discrepanza rilevata tra il nostro SSN e il National Health Service (NHS), il sistema sanitario nazionale in vigore nel Regno Unito, non ci consentirà di riprodurre in Italia tutte le competenze apprese, ma sarà una testimonianza che potrà portare ad un auspicabile riconoscimento della figura professionale del farmacista clinico nella nostra Nazione.

Una figura che dovrebbe operare in collaborazione con il medico all’interno del percorso di cura, in un’ottica di presa in carico del paziente. Un lavoro finalizzato principalmente all’uso sicuro e razionale del farmaco, alla riduzione degli errori nella somministrazione, all’incremento della qualità dell’assistenza.

Il manuale è pertanto indirizzato ai professionisti e soci SIFO che, speriamo, nella lettura possano arricchirsi e divenire nostri compartecipanti, attraverso la nostra esperienza.

## Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust

L'Ospedale pediatrico Evelina, struttura organizzatrice del Masterclass, è parte del Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. Il Trust è una delle più grandi fondazioni del Regno Unito e comprende il St. Thomas' Hospital, Evelina London Children's Hospital e il Guy's Hospital, rispettivamente con 665, 144 e 288 posti letto. Ha un fatturato annuo di 1.2 miliardi di sterline e 13.500 dipendenti, oltre 100.000 pazienti ricoverati, 600.000 pazienti ambulatoriali, 1.500 bambini per anno.

La farmacia è composta da uno staff di 360 persone: 150 farmacisti, 14 studenti pre-laurea, 350 studenti tirocinanti all'anno.

Il Trust offre un'ampia gamma di servizi ospedalieri, vanta una delle più grandi unità di terapia intensiva nel Regno Unito, servizi specialistici inclusi: oncologia pediatrica, ortopedia, servizi per donne e bambini, nefrologia. Le indagini statistiche svolte dall'NHS, vedono un tasso di sopravvivenza del 25% più alto alla media nazionale, e il più basso tasso di mortalità, questo indica l'ottima qualità delle cure fornito dallo staff clinico.

L'Ospedale Guy's è il maggior centro di oncologia e nefrologia ed è anche il principale centro per lo studio della genetica, cellule staminali e ricerche allergologiche, labbro leporino e palato.



L'Ospedale St Thomas è il principale centro di riferimento per trattamento di patologie cardiovascolari, infarto, HIV e dermatologia.

L'Evelina è il più antico dei tre Ospedali, la struttura originale aprì nel 1869 sulla



Southwark Bridge Road, con 30 posti letto, per i bambini di età superiore ai 2 anni, poi, venne ricostruito nel 2005, fondato dal Guy's and St Thomas' Charity e progettato intorno ai bisogni dei bambini e delle loro famiglie, con sede in uno splendido edificio a vetri di sette piani (Fig. 1) costruito appositamente a St Thomas', con pavimenti in tema (Fig. 2), un giardino d'inverno e camere con vista su Lambeth Palace e Archbishop's Park. L'edificio è a tema, raffigura tutto il mondo naturale, dal mare al piano terra verso il cielo in alto. Ha simboli visivi per rendere più facile muoversi e opere d'arte a tema sul pavimento di ogni livello.



*Figura 1. Immagine fotografica dell'Ospedale Evelina, Londra.*



*Figura 2. Simboli sul pavimento dell'Ospedale Evelina, Londra.*

L'Ospedale comprende: 151 posti letto di degenza, di cui 20 posti letto di terapia intensiva, 46 lettini in unità neonatale, 5 sale operatorie, servizio di imaging per bambini con scanner MRI, raggi X e ultrasuoni, un'unità di

dialisi renale, un ambulatorio e di un'unità di cure mediche al giorno, una scuola in ospedale.

## ***"Medicines Optimisation"***

I farmaci svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della salute, nella gestione delle malattie croniche, nella prevenzione e nella cura delle stesse, inducendo variazioni funzionali benefiche (curative, profilattiche o diagnostiche) nell'organismo.

Alcune volte però, se usato male (alto dosaggio, intervallo troppo breve tra le somministrazioni, non idoneo per l'età del bambino), il farmaco può portare a variazioni funzionali inutili o dannose nell'organismo diventando pertanto un veleno, o semplicemente rappresentando un inutile spreco economico per le famiglie e per il Sistema Sanitario Nazionale.

In un'epoca di notevoli cambiamenti economici, demografici e tecnologici, è fondamentale che i pazienti ottengano i migliori risultati in termini di qualità delle cure, poiché sono molteplici le prove che dimostrano l'urgente bisogno dei pazienti di ottenere fondamentali informazioni per l'uso corretto dei medicinali.

Si tratta di un approccio chiamato, nel Regno Unito, *"Medicines Optimisation"* (1), incentrato sul paziente, per ottenere da parte dello stesso un corretto utilizzo dei farmaci: questo approccio richiede una visione olistica (dal greco *olos*, "totalità"), cioè un intervento "integrato" e multidisciplinare che unisce i punti di forza delle diverse discipline sanitarie, operando su più livelli, per produrre uno stato di reale benessere, al fine di aiutare il paziente nella sua interezza.

Focalizzando l'attenzione sui pazienti e sulle loro esperienze, li si aiuta a:

- migliorare il decorso clinico della malattia;
- assumere correttamente i farmaci;
- evitare l'assunzione di farmaci non necessari;
- ridurre gli sprechi;
- migliorare la sicurezza dei medicinali.

Riportiamo di seguito (Fig. 3) i quattro principi guida che descrivono l'approccio della *"Medicines Optimisation"* nella pratica clinica e i risultati che si intendono raggiungere con l'adempimento degli stessi. I quat-

tro principi sono coerenti con le linee guida nazionali esistenti in UK e le linee guida di buona pratica professionale che supportano la farmaco-ottimizzazione (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

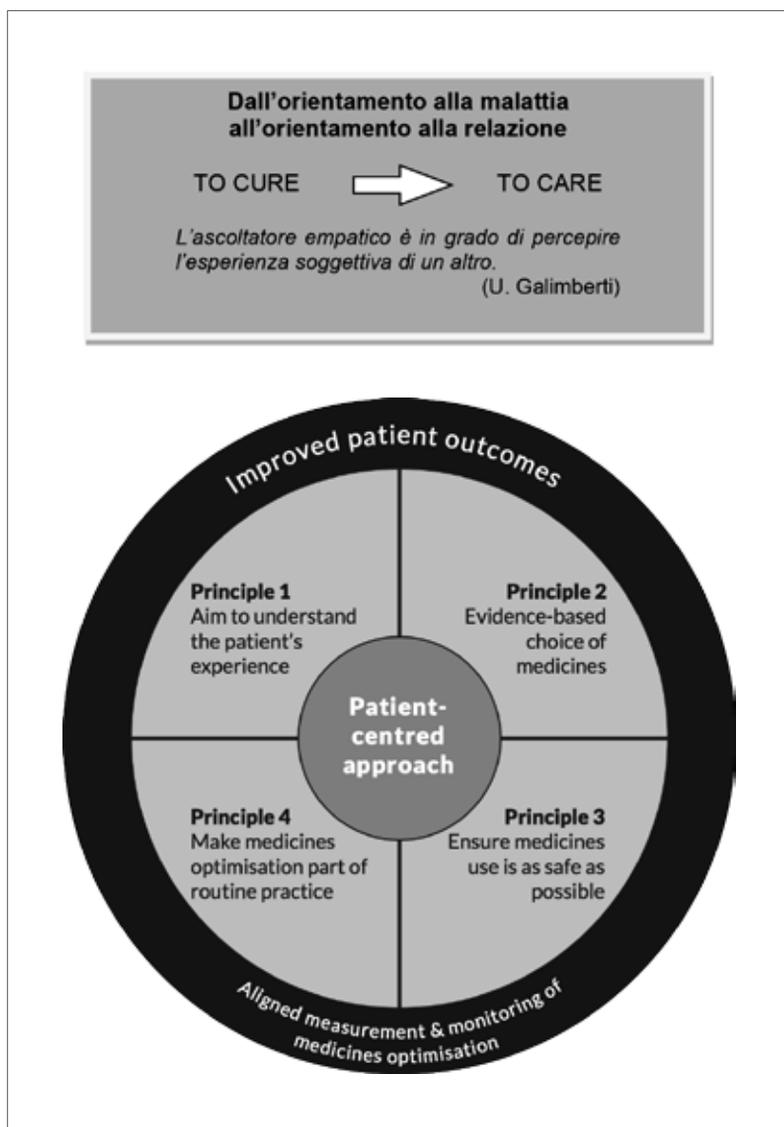


Figura 3. Sintesi dei quattro principi della farmaco-ottimizzazione.

## Principio 1.

### L'obiettivo è comprendere attraverso le esperienze e i racconti del paziente, la modalità d'uso dei loro farmaci

Circa la metà dei pazienti non assume le proprie medicine come raccomandato (10).

Per garantire i migliori *outcomes* dai farmaci, ci deve essere un dialogo aperto e continuo con il paziente e/o il suo accompagnatore, sulla scelta e sull'utilizzo dei farmaci, per la gestione della sua condizione; riconoscendo anche che le esperienze del paziente possono essere mutevoli col passare del tempo, benché farmaci non lo siano.

*Un paziente dimesso di recente dall'ospedale, ometteva di prendere la sua dose di farmaco antipsicotico perché gli era stato prescritto: "Prendere una compressa al mattino". Spesso si svegliava dopo mezzogiorno. Poiché gli era stato consigliato di prendere la compressa al mattino, non l'ha presa per tre giorni consecutivi. Io gli ho suggerito di cambiare il tempo di assunzione, come gli era più comodo, ad es. di prenderla alle 01:00 pm, l'ora non era davvero importante, l'importante era prenderla una volta al giorno. Adattare la terapia al suo stile di vita, cambiando i tempi di somministrazione del farmaco, lo ha aiutato ad essere aderente alla terapia e ha migliorato le sue possibilità di avere un decorso clinico positivo.*

Farmacista specialista in psichiatria

I risultati che si intendono raggiungere:

- I pazienti si sentono partecipi, apprendono di più sui loro farmaci e sono capaci di prendere decisioni, incluse le scelte riguardanti la prevenzione e la conduzione di una vita sana.
- Le "credenze" e le preferenze dei pazienti sui medicinali, vengono apprese anche dai clinici, che cooperando con il paziente, prendono decisioni condivise sul trattamento.
- I pazienti sono in grado di prendere/usare i loro farmaci come concordato.
- I pazienti si sentono abbastanza sicuri di condividere apertamente le loro esperienze riguardo l'assunzione dei medicinali, il loro parere su ciò che i farmaci significano per loro e quanto influenzino la loro vita quotidiana.

## Principio 2. Scelta basata sull'evidenza dei farmaci

Assicurarsi che la scelta più appropriata del farmaco dal punto di vista clinico e di costo-efficacia (supportata dalle migliori evidenze disponibili) possa meglio soddisfare le esigenze del paziente.

Lo sapevate?

In UK, se il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha dato una valutazione positiva ad un farmaco attraverso il processo di valutazione tecnologica (*technology appraisal process*) si deve automaticamente inserire nel formulario locale (9).

*Un team multidisciplinare (medico di famiglia, servizi sociali e infermiere coordinatrici per le attività assistenziali a livello territoriale e infermiere professionali) verifica regolarmente i pazienti ad alto rischio di ricovero ospedaliero. Loro mi hanno recentemente riferito di un paziente che assume trentacinque farmaci. Le mie raccomandazioni sono state: la riduzione dei farmaci antipsicotici a causa dei loro effetti sul rischio cardiaco e il controllo del diabete; interrompere i farmaci che non erano più necessari, che potevano essere causa di effetti avversi aggiuntivi o che erano controindicati. Ho anche consigliato di controllare la tecnica inalatoria del paziente e l'uso del dispositivo per somministrare l'insulina, e ho suggerito di aggiungere uno steroide al regolare uso del beta agonista a breve durata d'azione. Il paziente deve prendere meno farmaci, avere una migliore qualità di cura e una riduzione della probabilità di essere ricoverato in ospedale.*

Clinical Commissioning Group (CCG) support pharmacist

I risultati che si intendono raggiungere:

- I migliori risultati sul paziente si ottengono con scelta di un farmaco supportato da evidenze scientifiche (ad esempio, seguendo le linee guida NICE, prontuari locali ecc.).
- Non vengono utilizzati trattamenti per situazioni di scarso valore clinico ove le medicine non sono più necessarie, quindi, sono sospese.
- Le decisioni sulla prescrizione dei farmaci sono trasparenti e in conformità con la Costituzione NHS.

### **Principio 3.**

#### **Assicurarsi che il paziente faccia uso di farmaci che siano più sicuri possibile**

L'uso sicuro dei farmaci è responsabilità di tutti i professionisti sanitari e dovrebbe essere discusso con i pazienti e/o dei loro accompagnatori. La sicurezza copre tutti gli aspetti dalla farmaco-utilizzazione, compresi gli effetti indesiderati, le interazioni, processi e sistemi di sicurezza e l'efficace comunicazione tra i professionisti.

Quando ricoverati in ospedale, la maggior parte dei pazienti hanno omesso una medicina o hanno assunto una dose sbagliata. I pazienti che assumono diversi farmaci per patologie croniche hanno più probabilità di incorrere in errori (11).

*Un paziente era stato ricoverato in ospedale per ipotensione. Quando ho visto (riconciliazione) i farmaci che il paziente aveva portato con sé, c'erano due scatole dello stesso antipertensivo in confezioni diverse. Dopo un recente ricovero ospedaliero il paziente era stato dimesso con una scatola del farmaco, ma perché sembrava diverso alla scatola che aveva ricevuto dalla sua farmacia di comunità il paziente ha pensato che fossero diversi e a casa, li stava prendendo entrambi. Questa è stata una riammissione ospedaliera inutile che avrebbe potuto essere evitata se gli operatori sanitari avessero comunicato in modo più efficace con il paziente e tra loro.*

Lead pharmacist, NHS Foundation Trust

I risultati che si intendono raggiungere:

- Episodi di tossicità o effetti avversi da farmaci sono ridotti.
- I pazienti hanno più fiducia nel prendere le loro medicine.
- I pazienti si sentono in grado di chiedere agli operatori sanitari quando hanno perplessità o difficoltà con i loro farmaci.
- I pazienti si sentono bene e vi è una riduzione dei ricoveri e riammissioni ospedaliere legati all'uso farmaci.
- I pazienti discutono i potenziali effetti collaterali dei farmaci con gli operatori sanitari e di conseguenza, portano ad un aumento delle segnalazioni di reazioni avverse all'ente regolatorio Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

## **Principio 4.**

### **Fai che la "Medicines Optimisation" sia parte della tua routine**

Gli operatori sanitari discutono di routine tra loro e con i pazienti e /o i loro accompagnatori su come ottenere i migliori esiti dai farmaci in terapia attraverso la presa in carico del paziente.

*Uno dei miei pazienti anziani ha preso stabilizzanti dell'umore per diversi anni. La sua badante mi ha contattato per farmi sapere che l'umore del paziente stava diventando irregolare. Quando abbiamo parlato ho trovato che il paziente stava bevendo direttamente dalla bottiglia del medicinale il liquido, piuttosto che utilizzare una siringa. Questo chiariva il suo comportamento irregolare. Abbiamo discusso sui farmaci che il paziente prendeva e li abbiamo modificati, trovando un'alternativa alla soluzione orale. La sua badante è ora in contatto con la farmacia di comunità del paziente ed entrambi lo stanno monitorando da vicino. Questo stretto collegamento tra la badante e il team sanitario ha contribuito a garantire che la terapia del paziente fosse ottimizzata.*

Medico generico

I risultati che si intendono raggiungere:

- I pazienti si sentono in grado di discutere e rivedere i loro farmaci con chi li ha in cura.
- I pazienti ricevono messaggi coerenti sui medicinali perché la squadra di assistenza sanitaria si mantiene in contatto in modo efficace.
- La comunicazione inter-professionale e inter-agenzia sui farmaci dei pazienti è migliorata.
- Gli sprechi dei medicinali sono ridotti.
- L'NHS investe bene le proprie risorse in farmaci.
- L'impatto del "Medicines Optimisation" può essere regolarmente misurato.

Il metodo per eccellenza utilizzato nei 4 principi sopra riportati è il dialogo con il paziente, considerato uno strumento molto potente di formazione ed informazione. Il *Counselling*, infatti, riesce a 'tirar fuori' i pensieri ed i sentimenti assolutamente personali e può contribuire a migliorare il livello di conoscenza e consapevolezza del paziente in materia di salute, oltre che implementare l'efficacia e la sicurezza delle terapie farmacologiche, aiutando gli operatori sanitari a comprendere situazioni altrimenti non intuibili (12). In linea con quanto riportato in letteratura, arreca un effetto profondamente terapeutico in malati affetti da patologie croniche ed 'educare' il paziente al corretto utilizzo del farmaco assicura la continuità tra ospedale e territorio e migliora l'aderenza terapeutica dei pazienti.

Il *Counselling* al paziente, se corredato da riconciliazione terapeutica che lo completa e lo integra, rappresenta uno "strumento" di elevata potenzialità nel ridurre le discrepanze e nel favorire la continuità delle terapie farmacologiche in fase di prescrizione durante l'ammissione e la dimissione ospedaliera.

La riconciliazione terapeutica, nell'ambito del *Counselling*, dunque, si pone come una strategia efficace per aumentare la sicurezza e favorire la continuità nella gestione dei farmaci all'interfaccia tra sedi di cura diverse.

Data l'importanza degli argomenti, abbiamo riservato in seguito due capitoli sul *Counselling* e sulla riconciliazione terapeutica.

*There is increasing recognition that finding out whether and how patients take their medication is part of our jobs as health care professionals.*

Suzanna Jacks, General Practitioner, Chepstow

## **La farmacia clinica**

Il farmacista è uno dei protagonisti principali del "*Medicines Optimisation*", si pone come punto di unione tra gli operatori sanitari ed i pazienti per l'applicazione, in ambito ospedaliero, della *Pharmaceutical Care*. Nei fatti, l'essenza della *Pharmaceutical Care* consiste nello spostamento dell'attenzione dalla semplice dispensazione del farmaco alla sistematica ed organizzata erogazione di un servizio finalizzato ad una corretta fruizione della terapia farmacologica ed al raggiungimento degli obiettivi di cura, misurabili e verificabili in termini di *outcomes* clinici (Fig. 4).

L'apporto che il farmacista dà alla gestione clinica del paziente è fondamentale, integrandosi con le altre figure professionali concorre al miglioramento della qualità delle cure, non solo perché partecipa al governo clinico attraverso valutazioni di appropriatezza e gestione degli approvvigionamenti, ma anche perché rappresenta una figura importante per la rilevazione e definizione del bisogno di salute. Attraverso il *Counselling* al paziente, apporta feedback su *compliance* e aderenza alla terapia, rilevazione degli effetti collaterali e segnalazione di reazioni avverse, previene ed individua molti degli errori, che in UK sono in media il 7% (2-14%) dei farmaci prescritti, cioè 52 (8-227) errori per 100 ammissioni, e 24 (6-212) errori per 1000 pazienti al giorno (13). Di conseguenza, concorre alla riduzione dei costi nel comparto globale della sanità.

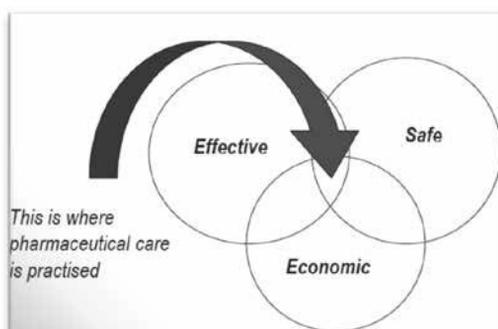


Figura 4. Pharmaceutical Care

In Italia, benché il farmacista clinico sia da qualche anno al centro dell'attenzione della SIFO e delle Aziende Sanitarie, con l'intento di implementare la diffusione di questa disciplina, promuovendo progetti di formazione e di ricerca, è una figura che ancora stenta ad affermarsi nel panorama sanitario italiano. In UK, il farmacista di reparto è presente in ogni ospedale, e dal 2006 si sono affermate anche le figure dell'*independent prescriber pharmacist* e del *non-medical prescriber*, farmacisti prescrittori.

Le tre figure che compongono lo staff della farmacia in UK sono: *junior*, *band 7* e *senior* i quali si occupano, rispettivamente, dei tre obiettivi perseguibili con la *Pharmaceutical Care* e cioè sicurezza dei medicinali, efficacia e costi economici (Fig. 5).



L'obiettivo delle attività di Farmacia Clinica è dunque quello di promuovere l'uso corretto e adeguato di prodotti medicinali e dispositivi medici. Queste attività mirano a:

- ottimizzare l'effetto terapeutico dei farmaci, utilizzando la terapia più appropriata per ogni tipo di paziente;
- ridurre al minimo il rischio di eventi avversi causati dalla terapia;
- monitorare il corso della terapia e la *compliance* del paziente alla stessa.

Le attività di Farmacia Clinica possono influenzare il corretto utilizzo dei farmaci in tre diverse fasi della prescrizione: prima, durante e dopo la formulazione della terapia.

### *1. Prima dell'atto prescrittivo*

I Farmacisti Clinici devono essere in grado di redigere ed indirizzare le scelte in ambito farmaceutico, cioè prendere decisioni in merito a quali farmaci debbano essere immessi sul mercato, quali dovrebbero essere inclusi nel prontuario nazionale; entrare a far parte delle commissioni atte alla redazione delle linee guida di trattamento, osservate poi nell'atto della prescrizione medica. I Farmacisti Clinici possono anche essere coinvolti in studi clinici a diversi livelli, partecipando a comitati etici e di monitoraggio. I Farmacisti Clinici sono in grado inoltre di dispensare e preparare farmaci sperimentali.

### *2. Durante la fase di prescrizione*

I Farmacisti Clinici possono collaborare con i medici prescrittori nella scelta dei trattamenti più adeguati ed idonei per la valutazione della terapia da somministrare al paziente, identificandoli tra quelli per i quali esistono studi clinici di evidenza. Il Farmacista Clinico ha il compito di rilevare l'interazione tra farmaci, attraverso segnalazioni di eventuali reazioni avverse mediante la valutazione dei profili delle prescrizioni.

### *3. Dopo che la prescrizione è stata redatta*

Il Farmacista Clinico svolge un ruolo chiave nella comunicazione e nella consulenza ai pazienti. Il Farmacista Clinico è in grado di seguire i pazienti nei loro trattamenti, monitorare la risposta al trattamento, l'aderenza terapeutica, controllare e migliorare il rispetto dell'assunzione dei farmaci da parte dei pazienti (14).

## Bibliografia

1. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines Good practice guidance for healthcare professionals in England May 2013. Royal Pharmaceutical Society. <<http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/helping-patients-make-the-most-of-their-medicines.pdf>>.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Medicines adherence*. Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE Clinical Guideline 76. 2009. <<http://www.nice.org.uk/CG76>>.
3. National Patient Safety Agency and National Institute for Health and Clinical Excellence. *Technical safety solutions, medicines reconciliation*. 2007. <<http://guidance.nice.org.uk/PSG001>>.
4. Department of Health. *NHS Outcomes framework*. 2013/14. <<http://www.dh.gov.uk/health/2012/11/nhs-outcomes-framework>>.
5. National Prescribing Centre (provided by NICE). *A single prescribing competency framework for all prescribers*. May 2012. <[http://www.npc.co.uk/improving\\_safety/improving\\_quality/resources/single\\_comp\\_framework.pdf](http://www.npc.co.uk/improving_safety/improving_quality/resources/single_comp_framework.pdf)>. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines.
6. Royal Pharmaceutical Society. *Keeping patients safe when they transfer between care providers – getting the medicines right: Good practice guidance for healthcare professionals*. July 2011. <<http://www.rpharms.com/medicines-safety/getting-the-medicines-right.asp>>.
7. Steering Group on Improving the Use of Medicines (for better outcomes and reduced waste). *Improving the use of medicines for better outcomes and reduced waste*. (An Action Plan). October 2012. <<http://www.dh.gov.uk/health/files/2012/12/Improving-the-use-of-medicines-for-better-outcomes-and-reduced-waste-An-action-plan.pdf>>.
8. Department of Health. *Innovation Health and Wealth, Accelerating Adoption and Diffusion in the NHS*. 2011. <<http://www.dh.gov.uk/health/2011/12/nhs-adopting-innovation>>.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Developing and updating local formularies*. December 2012. <<http://www.nice.org.uk/media/94A/F8/GPG1Guidance.pdf>>.

10. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A K, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
11. Dodds LJ. Unintended discrepancies between pre-admission and admission prescriptions identified by pharmacy-led medicines reconciliation: results of a collaborative service evaluation across East and SE England. *IJPP* 18 (Supp 2) September 201 pp 9-10.
12. Maria Vittoria Lacaita, Sabrina Amendolagine, Silvia Buongiorno, Cataldo Procacci, Maria Ernestina Faggiano, Michele Lattarulo, *Il counselling rende i farmacisti ospedalieri ascoltatori "efficaci": esperienza di farmacovigilanza attiva nel policlinico di Bari.*
13. EQUIP final report. <[http://www.gmc-uk.org/FINAL\\_Report\\_prevalence\\_and\\_cause\\_of\\_prescribing\\_errors.pdf\\_28935150.pdf](http://www.gmc-uk.org/FINAL_Report_prevalence_and_cause_of_prescribing_errors.pdf_28935150.pdf)>. Seden et al *BMJ Open* 2013; 3: e002036.doi:10.1136/bmjopen-2012-002036.
14. <<http://www.sifac.it/node/149>>.



# Principi di farmacocinetica in pediatria

di Maria Vittoria Lacaita

## Are Children Really Different?

I bambini non sono piccoli adulti, l'infanzia e l'età puerile sono periodi di rapida crescita e sviluppo. Le informazioni sul paziente, quali età, peso e superficie corporea, devono essere precise per assicurare un appropriato dosaggio e queste ultime (peso e superficie corporea) possono variare significativamente in un periodo di tempo relativamente breve, tanto da portare a rapidi cambiamenti farmacocinetici, che devono essere conside-

ratamente quando si sceglie una formulazione farmaceutica per un bambino.

Prescrivere è diventata una pratica clinica sempre più complessa e parte di un processo multidisciplinare che coinvolge i farmacisti, i medici, tecnici di farmacia e infermieri.

Paracelso (1493-1541) diceva che "la dose fa il veleno" sottolineando quindi l'importanza della posologia di un farmaco nella cura delle malattie. Se si dovesse utilizzare la stessa posologia di un farmaco con indicazioni per adulti, in un bambino di 7 kg,

la stessa diventerebbe un veleno, non una cura. Non è una novità affermare che il numero dei farmaci autorizzati nel corretto dosaggio pediatrico è piuttosto esiguo, per questo motivo, sono utilizzati al di fuori delle indicazioni (*off-label*), in dosaggi o formulazioni al di fuori di quelle riportate in licenza.

L'uso *off-label* o *unlicensed* è un aspetto molto complesso, poiché ad

### A Diverse population

- Circa il 25% della popolazione inglese ha meno di 18 anni
- 320,000 sono bambini disabili
- circa un milione hanno problemi psichici
- il 25% ha solo un genitore
- il 18% vive in casa con adulti disoccupati.

I bambini sono utenti frequenti dei servizi sanitari, necessitano di controlli sanitari di routine e vaccinazioni, l'80% delle loro malattie sono gestite dai genitori.

### Different in Every way

- Percepiscono e pensano diversamente, hanno una diversa dimensione sensoriale/psicologica
- hanno differenti funzioni corporee
- *Sulla gestione del farmaco - quanto sono diversi?*

esso è associato un aumento di rischi di reazioni avverse anche gravi che richiedono un ricovero ospedaliero o il protrarsi della degenza. La necessità di un'apposita guida per la popolazione pediatrica quindi, rappresenta oggi uno strumento essenziale nell'indicare per quali farmaci sono disponibili documentate evidenze terapeutiche, quali farmaci necessitano di ulteriori studi clinici e per i quali sarebbe opportuno intraprendere specifici e appropriati programmi di sorveglianza nazionale. In UK, vi sono diversi testi di consultazione riportati in Figura 1.

## Il bambino normale

La crescita e lo sviluppo sono importanti indici di generale benessere nel bambino e i pediatri devono conoscere i punti fondamentali del normale sviluppo durante l'infanzia. Il **peso** è uno dei più usati e più ovvi indicatori di crescita e i progressi sono valutati registrando le misurazioni del peso su una scheda percentile (Fig. 2). Una curva del peso di un bambino, non compresa nei paramenti normali, richiede ulteriori indagini. Le schede di registrazione sono diverse per maschi e femmine e poiché i percentili in genere sono basati su osservazioni della popolazione inglese bianca, per alcuni gruppi è necessario inserire degli aggiustamenti.

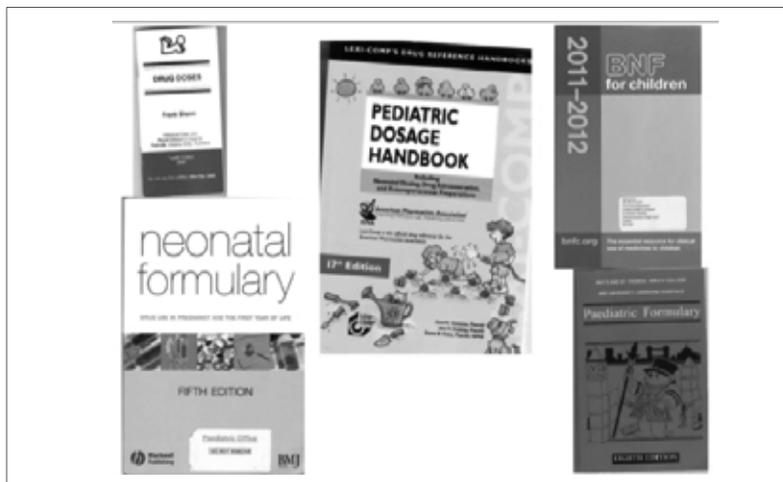


Figura 1. Testi di consultazione pediatrica utilizzati nella pratica clinica.

L'altezza (o la lunghezza nei bambini con età inferiore ai 2 anni) è un altro parametro importante di valutazione. Il bambino con un determinato peso, dovrebbe seguire la linea percentile, se la crescita si interrompe completamente sono necessarie ulteriori analisi. La velocità di crescita normale viene calcolata in 5 cm o più all'anno e qualsiasi variazione di questo valore dovrebbe essere analizzata.

Per infanti fino ai 2 anni, la **circonferenza della testa** rappresenta un altro parametro indicativo da monitorare.

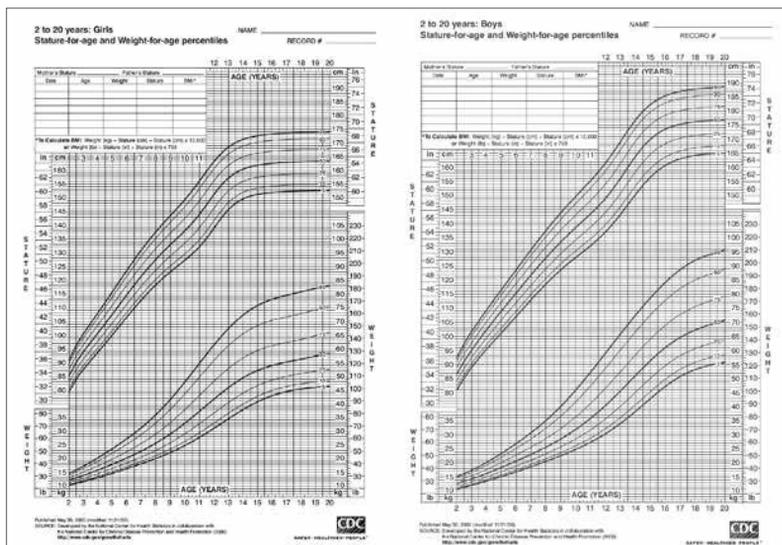


Figura 2. Esempi di tavola percentile (Child Growth Foundation).

### CURIOSITÀ

Dalla nascita all'anno e mezzo il piccolo aumenta il proprio peso fino ai 10-11 kg, dai 18 mesi ai 2 anni l'incremento è attorno al chilo. Lo stallo nella crescita ponderale prosegue sino ai 5 anni; durante questo triennio, il peso del bambino aumenta poco meno di 2 kg all'anno. Dal quinto anno di età, il ritmo di crescita del peso aumenta gradualmente, sino ad arrivare a circa 2,4 kg al sopraggiungere della pubertà.

L'andamento ponderale è disomogeneo rispetto a quello dell'altezza, tanto che intorno ai 6 anni di età si assiste ad un aumento fisiologico del Body Mass Index (BMI). Tanto più precoce è questa inversione, tanto maggiore è il rischio che il bambino diventi obeso in età adolescenziale ed adulta.

Lo sconvolgimento ormonale che accompagna la pubertà si associa ad una vivace ripresa del ritmo di crescita del peso, che si integra – secondo un'armonica alternanza – con l'accrescimento staturale.

## Il bambino malato, di cosa ha bisogno?

Nella tipica storia di un minore che necessita di cure, esiste certamente una prima fase di “*assessment*” in cui è necessario giungere ad una definizione che, partendo dalla diagnosi nota di malattia o di corredo sintomatologico, si allarga a descrivere ed interpretare la complessiva condizione clinica, funzionale, di attività e di potenzialità evolutiva della persona, le sue interazioni con l'ambiente fisico, sociale e relazionale. Questo *assessment* regola e governa tutte le azioni successive e fonda l'intero piano assistenziale per il paziente. L'*assessment* non si limita temporalmente solo alla prima fase, ma continua per tutto il periodo della presa in carico, rimodellando continuamente il progetto di intervento individuale in base all'eventuale modifica dei bisogni e delle richieste del malato e contribuendo alla sua verifica e evoluzione (1).

Dal punto di vista farmacologico, le esigenze dei pazienti pediatrici potremmo riassumerle in due punti fondamentali:

- il bisogno di avere formulazioni adeguate all'età
  - Tipo di formulazione (liquido/solido)
  - Flessibilità della dose
  - Tollerabilità degli eccipienti
- comodità di dosare il farmaco e *compliance*
  - Palatabilità
  - Frequenza di somministrazione
  - Facilità di manipolazione (con accompagnatore)
  - La percezione del genitore/accompagnatore?

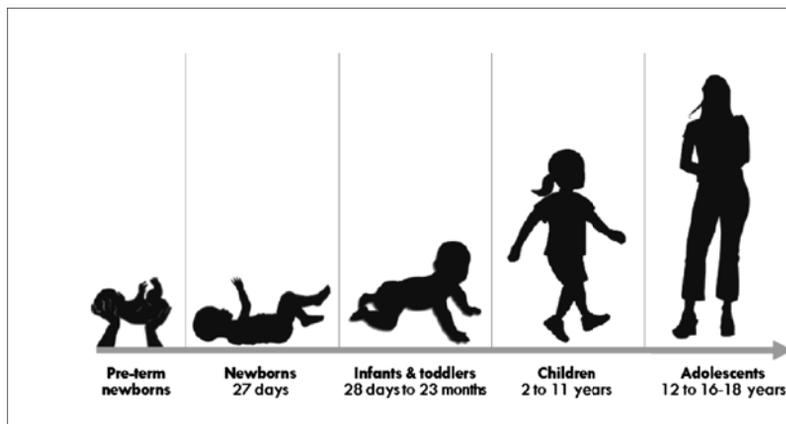
Se possibile, i bambini dovrebbero sapere perché necessitano di un farmaco e bisogna mostrare loro come possono assumerlo. I bambini piccoli che non possono comprendere, sono abitualmente disponibili ad assumerlo da qualcuno di cui si fidano, quindi, è importante, che il genitore o chi lo somministra il farmaco sia informato sul composto e sulle modalità d'uso. Talvolta un farmaco deve essere camuffato, raramente si dovrebbe immobilizzare il bimbo, e se è necessario, poi, deve essere confortato e rassicurato. L'essere malati non deve essere percepito come una punizione.

L'approccio dipende dalla capacità di comprensione del piccolo e dalle circostanze:

- *sotto i 2 anni*. La somministrazione, se possibile, dovrebbe essere eseguita dai genitori, utilizzando l'approccio che ritengono migliore.
- *2-5 anni*. I bambini hanno bisogno di un approccio calmo, gentile, deciso ed efficace dopo che gli è stato detto cosa sta succedendo. Giocare e recitare può aiutarli a capire. Una ricompensa può favorire la loro collaborazione.
- *5-12 anni*. I bambini necessitano ancora di incoraggiamento, rispetto per la loro fiducia e una spiegazione secondo la loro capacità di comprendere.
- *sopra i 12 anni*. A questa età i ragazzi hanno un'adeguata capacità di comprendere cosa sta succedendo e di condividere le decisioni da prendere come pure la responsabilità. Dovrebbero quindi essere partecipi delle scelte terapeutiche (3).

## Scelta del preparato

La scelta del preparato e la sua formulazione sono influenzate dalla via di somministrazione che si intende usare, dall'età del bambino, dalla disponibilità dei preparati, dalle altre terapie concomitanti e possibilmente, dallo stato patologico.



Dosage form?	Drops	Liquid/melt	Liquid/melt	Liquid/melt/tablet	Tablet/capsule
--------------	-------	-------------	-------------	--------------------	----------------

## ORALE

*Liquidi.* È improbabile che, prima dei 5-7 anni di età i bambini accettino di assumere le compresse sebbene possano ingoiare qualunque cosa trovino nell'armadietto dei medicinali o in qualsiasi altro posto. Anche i bambini più grandi spesso preferiscono le comunque le formulazioni liquide. Terapie farmacologiche sicure ed efficaci richiedono una somministrazione precisa, inoltre il cucchiaino da 5 ml è uno strumento poco adatto per somministrare medicine liquide. L'impiego di una siringa orale consente una somministrazione controllata, assicura una precisa misurazione della dose calcolata ed elimina la necessità di diluire le preparazioni con sciroppi.

Le soluzioni di medicinali possono essere somministrate anche attraverso il sondino per alimentazione, purché siano prese speciali precauzioni per evitare che la sonda si ostruisca. In generale, l'alimentazione continua deve essere sospesa 15 min prima di somministrare il farmaco attraverso la sonda. La soluzione deve scorrere facilmente lungo la sonda, che deve essere poi risciacquata.

Per la somministrazione di farmaci ad un neonato attraverso il sondino nasogastrico deve essere usata acqua sterile.

*Compresse.* L'ingestione di una compressa è bene sia accompagnata da un liquido (acqua). Molte compresse possono essere frantumate, benché non siano a lento rilascio o gastroprotette e molte capsule possono essere svuotate per fare una sospensione più accettabile per il bambino.

## INALATORIA

La somministrazione inalatoria per i disturbi respiratori consente di rilasciare il medicinale là dove è più necessario, utilizzare una dose inferiore e provocare meno effetti indesiderati. La terapia è poco affidabile quando il bambino non è collaborativo o è molto stressato.

## OCULARE

I medicinali devono essere mantenuti sterili, l'ideale è lasciar cadere la soluzione o di spremere la pomata in un canale formato attraverso la delicata pressione di un dito sulla palpebra inferiore, far dirigere lo sguardo del bambino in alto, evitando di toccare l'occhio.

## OTOLOGICA

Questa via di somministrazione può essere utile per trattare disturbi del canale uditivo esterno, che non è sterile.

## BUCCALE

I farmaci possono essere assorbiti rapidamente nella cavità orale (la tasca guancia) oppure si possono sciogliere ed essere inghiottiti ed assorbiti dallo stomaco. La tecnologia permette forme (es. piroxicam, ondasetron) in cui il principio attivo viene liofilizzato insieme a sostanze aromatizzanti all'interno di perle a rapida dissoluzione. Il prodotto, quindi, si scioglie rapidamente in un volume ridotto che difficilmente il bambino riesce a rifiutare.

## TOPICA

L'applicazione topica è rivolta principalmente al trattamento dei disturbi cutanei. Comunque può essere utilizzata come via di somministrazione per farmaci con effetto sistemico.

## RETTALE

Questa via è indicata per trattamenti locali e quando le vie orali e ev non sono utilizzabili. Quindi, può essere utile, ma è limitata dalla quantità di prodotti disponibili e dalla scarsa flessibilità di dosaggio del preparato rettale. I bambini coscienti possono trovare la procedura imbarazzante, difficile e spiacevole, ed è importante tenerne conto.

## INIETTABILE

I farmaci possono essere iniettati in molti siti corporei. Le soluzioni devono essere sterili e apirogene. La cute deve essere lavata e pulita con antisettico o nei bambini non sensibili allo iodio, con uno iodoforo. I bambini al di sotto dei 5 anni devono essere trattenuti fermi in maniera decisa; da 5-12 anni devono essere ben sostenuti, se necessario, ma non soverchiati; quelli sopra i 12 anni di età, possono avere la fobia dell'ago, perciò è necessario tranquillizzarli. I genitori devono collaborare anche confortando il proprio bambino.

*Sottocutanea.* Piccoli volumi (meno di 2ml) di soluzione isotonica sono abitualmente somministrati nel tessuto sottocutaneo utilizzando aghi corti con foro stretto e inclinazione regolare. I siti disponibili solitamente sono la superficie esterna del braccio, la coscia anteriore e laterale. Non somministrare sempre nello stesso sito.

*Intramuscolare.* Molti farmaci possono essere iniettati nel muscolo, anche se la via i.m. deve essere evitata se possibile. Ai bambini magri possono essere somministrati 1-2 ml e ai bambini più grandi 1-5 ml, usando aghi di lunghezza adatta per il sito scelto. Più corto e stretto sarà l'ago, meno dolore causerà. Le iniezioni i.m. non devono essere fatte a bambini in terapia con anticoagulanti o nei trombocitopenici. Nei bambini con meno di 5 anni è utilizzato il muscolo nella coscia media e laterale (vasto laterale); in alternativa iniettare nel muscolo della coscia anteriore (retto femorale). Per i bambini più grandi è il quadrante supero-esterno della natica (sito dorsogluteale), da preferirsi purché si faccia attenzione al nervo sciatico. Il muscolo deltoidei nei bambini piccoli è piccolo ed è meglio evitarlo se possibile, ma può essere impiegato nei bambini più grandi e negli adolescenti.

*Endovenosa.* I farmaci che non sono somministrati per os, sono abitualmente iniettati per via ev, in quanto l'effetto è immediato e prevedibile, si evita il dolore di iniezioni multiple e possono essere somministrati volumi maggiori. La difficoltà nella pratica di accesso alle piccole vene nei pazienti pediatriche è evidente. Tuttavia queste difficoltà spesso spiegano il perché vengono scelti alcuni siti di accesso particolari. Le vene del cuoio capelluto, comunemente sono utilizzate nei neonati e permettono una facile via d'accesso. Allo stesso modo l'arteria ombelicale rappresenta un utile via per il monitoraggio del paziente, ma può essere utilizzata in alcune occasioni per somministrare farmaci. I farmaci vasocostrittori, ad esempio adrenalina, dopamina, isoprenalina non devono essere somministrati attraverso questa via.

## **Sovraccarico di liquidi**

Nei neonati e nei bambini la somministrazione diretta di liquidi endovenosi da un intero flacone è associata al rischio di sovraccarico di liquidi. Questo problema può essere evitato usando un set di somministrazione

pediatrica e/o una pompa di infusione volumetrica per controllare la velocità di flusso. Il set di somministrazione pediatrica comprende una camera volumetrica graduata con una capacità massima di 150 ml. Anche la diluizione dei farmaci da infondere per via parenterale può causare inavvertitamente sovraccarico di fluidi nei bambini. Nei neonati, lattanti molto piccoli o con restrizione di liquidi può capitare che il volume del farmaco diluito superi le richieste giornaliere del bambino. I pediatri dovrebbero conoscere perfettamente i volumi di liquidi che i bambini possono tollerare. Come linea guida questi volumi possono essere calcolati usando la seguente formula 100 ml/kg per i primi 10 kg, più 50 ml/kg per i seguenti 10 kg, più 20 ml/kg per gli ulteriori chili (Tabella 1).

Tabella 1. Calcolo della richiesta di liquidi giornalieri standard nei pazienti pediatrici (4).

Paziente di 15 kg	Paziente di 35 kg
$100 \text{ ml/kg} \times 10 \text{ kg} = 1000 \text{ ml}$	$100 \text{ ml/kg} \times 10 \text{ kg} = 1000 \text{ ml}$
$+ 50 \text{ ml/kg} \times 5 \text{ kg} = 250 \text{ ml}$	$+ 50 \text{ ml/kg} \times 10 \text{ kg} = 500 \text{ ml}$
<i>Totale = 1250 ml/giorno</i>	$+ 20 \text{ ml/kg} \times 15 \text{ kg} = 300 \text{ ml}$
	<i>Totale = 1800 ml/ giorno</i>

## Peculiarità della farmacocinetica nel bambino

Ai fini di una razionale e appropriata terapia farmacologica nel bambino, è necessaria una conoscenza della variabilità nella risposta ai farmaci.

La farmacocinetica è quella branca della farmacologia che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci.

Analizza, cioè, gli effetti esercitati dall'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di una adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti.

Le informazioni disponibili nella letteratura scientifica hanno documentato l'esistenza di differenze significative nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci nei neonati e nei lattanti rispetto all'adulto (vedi Tabella 2).

Tabella 2. Differenze fisiologiche tra neonato e adulto.

<b>Assorbimento gastrointestinale</b>	
Output	↓
pH	↑
Peristalsi	↓
<b>Assorbimento cutaneo</b>	↑
<b>Distribuzione</b>	
% totale acqua (extracellulare)	↑
Tessuto adiposo	↓
Albumina sierica	↓
Permeabilità barriera emato-encefalica	↑
<b>Metabolismo</b>	
Capacità enzimatica	↓
<b>Eliminazione</b>	
Funzionalità renale	↓

adattata da Milsap R und Jusko WJ (10).

## ASSORBIMENTO

**Via orale.** I farmaci somministrati per via orale devono attraversare la barriera gastrointestinale prima di raggiungere la circolazione sistemica, per lo più attraverso un meccanismo di diffusione passiva. L'assorbimento è influenzato soprattutto dal tempo di transito nel tratto gastrico ed intestinale, dal pH gastrico ed intestinale, ed il contenuto gastrointestinale, che si modificano dopo la nascita. Infatti, a causa della presenza del liquido amniotico nello stomaco, nelle prime ore di vita il pH è neutro, intorno a 6-8. La capacità di secernere acido cloridrico si sviluppa nell'arco delle prime 24-48 ore di vita e, di conseguenza, nel corso delle prime settimane post-natali l'acidità dello stomaco aumenta e soltanto verso i 6 mesi, meglio verso i 2 anni, la concentrazione dei succhi gastrici aumenta e diventa paragonabile a quella osservata nell'adulto, rapportandola al peso corporeo in kilogrammi. Nei prematuri il pH gastrico, invece, rimane elevato più a lungo data la ridotta secrezione acida, il che comporta un maggiore assorbimento dei farmaci acido-labili (es. penicillina, ampicillina) rispetto

ad altri farmaci (es. fenobarbitale, fenitoina). La velocità di svuotamento gastrico durante il periodo neonatale è prolungata e variabile ed è influenzata dall'età gestazionale e dall'età postnatale, con tempi più elevati nel neonato prematuro; raggiunge i valori dell'adulto verso i 6-8 mesi di vita. Ciò comporta in generale un ritardo nell'assorbimento dei farmaci nei neonati rispetto agli infanti e bambini. La biodisponibilità di sulfonamidi, digossina e fenobarbitale è stata studiata in infanti e bambini di età molto ampia (vedi Tabella 3). Infine, dobbiamo considerare che la ridotta quantità di acidi biliari e di enzimi pancreatici, nonché l'iposviluppo della flora intestinale diminuiscono ulteriormente l'assorbimento dei farmaci in epoca neonatale, soprattutto di quelli liposolubili (es. vitamina E) (2).

Tabella 3. Biodisponibilità di alcuni farmaci nel neonato rispetto agli adulti.

Farmaco	Assorbimento orale
Acetaminofene	Diminuito
Ampicillina	Aumentato
Diazepam	Normale
Digossina	Normale
Fenobarbital	Diminuito
Fenitoina	Diminuito
Penicillina G	Aumentato
Sulfonamidici	Normale

**Cute e muscoli.** L'assorbimento transcutaneo può aumentare drasticamente nel neonato, a causa dell'aumentata superficie corporea (standardizzata per il peso), dell'imaturità della barriera epidermica e dell'aumentata idratazione della cute. L'applicazione di alcuni composti (es. esaclorofene, isopropanolo) può causare tossicità sistemica; d'altra parte, l'aumentato assorbimento transcutaneo potrebbe essere sfruttato per somministrare farmaci a scopo terapeutico. Ad es. le formulazioni di scopolamina idrobromuro si sono dimostrate molto utili per ridurre l'eccessiva salivazione nei bambini. Lo sviluppo di sistemi di infusione sottocutanea senza ago sembra portare molti benefici come modo di somministrazione dei farmaci. Questi sistemi si dimostrano paragonabili ai sistemi standard di iniezione sottocutanea e risolvono i problemi connessi con la

paura dell'ago, poiché la somministrazione risulta meno dolorosa. L'assorbimento dopo iniezione intramuscolare è scarso ed imprevedibile, in quanto negli infanti e nei bambini l'assorbimento è notevolmente più veloce che nel periodo neonatale, dovuto all'aumento del flusso sanguigno a livello muscolare. È, perciò, preferibile evitare in epoca neonatale questa via di somministrazione, anche perché nella pratica, è molto dolorosa.

**Via ossea.** Questa è una via di somministrazione molto utile nei pazienti in cui non è possibile utilizzare la via endovenosa. Si dimostra utile soprattutto negli arresti cardiorespiratori nei bambini, quando è necessaria una rapida via di accesso. È equivalente alla via intravenosa per velocità di assorbimento del farmaco e molti farmaci possono essere somministrati in questo modo.

**Via rettale.** La via di somministrazione rettale è meno impiegata in Inghilterra rispetto agli altri Paesi Europei. È utile nei pazienti con vomito o negli infanti e nei bambini riluttanti o incapaci di assumere medicine orali. Il meccanismo dell'assorbimento rettale è probabilmente simile a quello della parte superiore del tratto gastrointestinale, nonostante le differenze di pH area di superficie e contenuto di fluidi. Sebbene alcuni prodotti, come la teofillina, siano assorbiti nel retto in modo irregolare, il rapido inizio d'azione di altre preparazioni può essere utile. La somministrazione rettale di diazepam, ad esempio, determina un rapido arresto della crisi epilettica ed è facilmente somministrato dai genitori in caso di emergenza.

**Via buccale.** La cavità buccale è potenzialmente un utile via di somministrazione per pazienti che non tollerano i farmaci per via orale. I farmaci altamente liposolubili possono attraversare rapidamente la mucosa buccale. Il fentanil ad es. è disponibile in forma di "lecca-lecca", il midazolam viene somministrato per questa via per il trattamento di attacchi di epilessia.

**Via intranasale.** I farmaci possono essere somministrati per via intranasale per la loro azione topica (es. simpaticomimetici), oppure per i loro effetti sistemici (ad es. la desmopressina nel trattamento del diabete insipido). Il midazolam è stato ampiamente utilizzato nei bambini per via nasale prima dell'intervento ed anche il trattamento delle crisi epilettiche infantili come ansiolitico. Questi farmaci somministrati per via nasale, potrebbero avere un assorbimento sistemico significativo; ad es. i corticosteroidi usati nel trattamento della rinite allergica hanno portato a sintomi simili alla sindrome di Cushing ed alla interruzione della crescita.

## DISTRIBUZIONE

La distribuzione dei farmaci nei tessuti è determinata da diversi fattori che sono soggetti a cambiamenti correlati all'età. Questi fattori includono principalmente la perfusione vascolare, la composizione corporea (acqua e tessuto adiposo), le capacità di legame tissutale e la concentrazione delle proteine plasmatiche. L'acqua corporea totale corrisponde all'85-90% del peso corporeo del prematuro ed al 75% del neonato a termine. In percentuale rispetto al peso corporeo totale, la quantità di acqua e il volume del fluido extracellulare, diminuiscono con l'età (vedi Tabella 4). La conseguenza è che rispetto all'adulto per i farmaci idrosolubili (es. aminoglicosidi, teofillina) il volume di distribuzione è aumentato, mentre per i farmaci lipofili (es. diazepam) il volume di distribuzione è ridotto. Il legame con le proteine plasmatiche negli infanti è più basso rispetto al bambino e all'adulto, sia perché le concentrazioni dell'albumina e globulina sono ridotte, (si pensa che si raggiungano valori paragonabili all'adulto intorno ai 3 anni per i farmaci acidi, tra 7-12 anni, per quelli basici) sia per la competizione tra farmaci e bilirubina per il legame con l'albumina. Quest'ultima è particolarmente importante nel neonato per il suo legame con la bilirubina fisiologicamente aumentata: ne deriva un aumento della quota libera dei farmaci (che è quella attiva) ed un possibile aumento della concentrazione della bilirubina. Questo meccanismo di competizione è alla base dei casi di kernittero che si sono verificati dopo somministrazione di sulfamidici alla madre in prossimità del parto o al neonato nei primi giorni di vita. Infine, riguardo alla distribuzione dobbiamo considerare che alla nascita la barriera ematoencefalica presenta un'immaturità da scarsa mielinizzazione, che determina un'aumentata penetrazione di alcuni farmaci a livello liquorale (es. aminoglicosidi) (2).

Tabella 4. Volume di fluido extracellulare e acqua corporea totale come percentuale del peso (4).

Età	Acqua corporea totale%	Fluido extracellulare%
Neonato prematuro	85	50
Neonato a termine	75	45
3 mesi	75	30
1 anno	60	25
Adulto	60	20

## METABOLISMO

Alla nascita la maggior parte dei sistemi enzimatici responsabili del metabolismo dei farmaci sono assenti o comunque presenti in quantità considerevolmente ridotte, se paragonate ai valori dell'adulto, inoltre è noto che i vari sistemi non maturano contemporaneamente. I processi metabolici si distinguono in due tipi: fase I (es. ossidazione, riduzione, idrossilazione) e fase II (es. glucuronazione, solfatazione, acetilazione). Nel neonato diversi processi metabolici sono immaturi (Fig. 3) e il grado di maturazione è differente a seconda del processo enzimatico interessato, raggiungendo la capacità dell'adulto a circa 6 mesi. Il metabolismo di molti farmaci è, perciò, ridotto in epoca neonatale (es. fenobarbitale, diazepam, fenitoina). Questa ridotta capacità di degradazione metabolica alla nascita è seguita da un drammatico aumento della velocità del metabolismo negli infanti e nei bambini più grandi. In particolare, nel gruppo di bambini con età compresa tra 1 e 9 anni, l'eliminazione metabolica dei farmaci è maggiore che nell'adulto, come esemplificato dalla teofillina, fenitoina e carbamazepina (Tabella 5). Occorre, inoltre, tenere presente che l'esposizione a farmaci durante la gravidanza può modificare il metabolismo post-natale: ad esempio, nei neonati esposti in utero al fenobarbitale, il metabolismo di questo farmaco è più rapido (a causa del meccanismo di induzione enzimatica). In epoca neonatale anche i processi di fase II sono ridotti, quali la glucuronazione, che raggiunge la capacità dell'adulto solo verso i 3-4 anni d'età. Al contrario, alla nascita è presente la capacità di solfatazione. Ad esempio, nel neonato e nel bambino il paracetamolo è prevalentemente solfatato, mentre nell'adulto è prevalentemente eliminato dopo glucuronazione.

Tabella 5. Dosaggio della teofillina nei bambini con età superiore ad un anno (4).

Età	Dosaggio (mg/kg/giorno)
1-9 anni	24
9-12 anni	20
12-16 anni	18
Adulto	13

## ELIMINAZIONE

L'im maturità anatomica e funzionale dei reni alla nascita limitano la capacità escretoria renale. La maggior parte dei farmaci viene eliminata con le urine, per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. La funzionalità renale è ridotta alla nascita e si modifica rapidamente con l'età gestazionale e post-natale. Al di sotto dei 3-6 mesi di età la velocità di filtrazione glomerulare è più bassa che nell'adulto, (0,6-0,8 ml/min nel pretermine, 2-4 ml/min nel neonato a termine e 125 ml/min nell'adulto) ma può essere parzialmente compensata da una maggiore riduzione nel riassorbimento tubulare. Nell'arco delle prime 72 ore di vita la velocità di filtrazione glomerulare aumenta drammaticamente fino a 4 volte il valore di partenza, ne deriva che l'emivita dei farmaci eliminati per via renale risulta aumentata (es. aminoglicosidi, penicillina) (Tabella 6, Figg. 6-7). La funzione tubulare si sviluppa più tardi rispetto al processo di filtrazione. In genere, la completa maturazione della funzione glomerulare e tubulare viene raggiunta solo verso i 6-8 mesi. Dopo gli 8 mesi l'escrezione renale dei farmaci è paragonabile a quella osservata nei bambini più grandi e negli adulti. I cambiamenti nell'eliminazione renale della gentamicina forniscono un buon esempio della maturazione della funzionalità del rene. Altri fattori da considerare, oltre ai cambiamenti correlati all'età, sono: lo stato nutrizionale e le condizioni patologiche, queste possono influenzare la gestione dei farmaci. Ad esempio, nei bambini affetti da fibrosi cistica è stata dimostrata un'elevata eliminazione dal sangue di antibiotici quali penicillina ed aminoglicosidi; nei bambini con sindrome nefrosica, un'aumentata eliminazione di furosemide, mentre negli infanti con insufficienza cardiaca congestizia, un'eliminazione prolungata di furosemide.

Tabella 6. Clearance renale della gentamicina (4).

	Emivita plasmatica
Neonati prematuri che pesano meno di 1.5 kg	11.5 ore
Neonati prematuri che pesano meno 1.5 kg	8 ore
Neonati a termine e neonati prematuri grandi con meno di 1 settimana di età	5.5 ore
Neonati e lattanti con età tra 1 settimana- 6 mesi	3-3.5 ore
Lattanti con età tra 6 mesi ed età adulta	2-3 ore

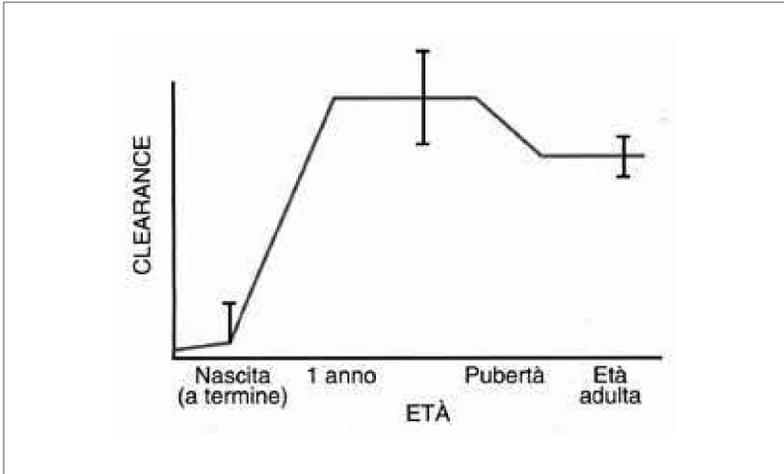


Figura 6. Variazioni della clearance dei farmaci in relazione allo sviluppo (9).

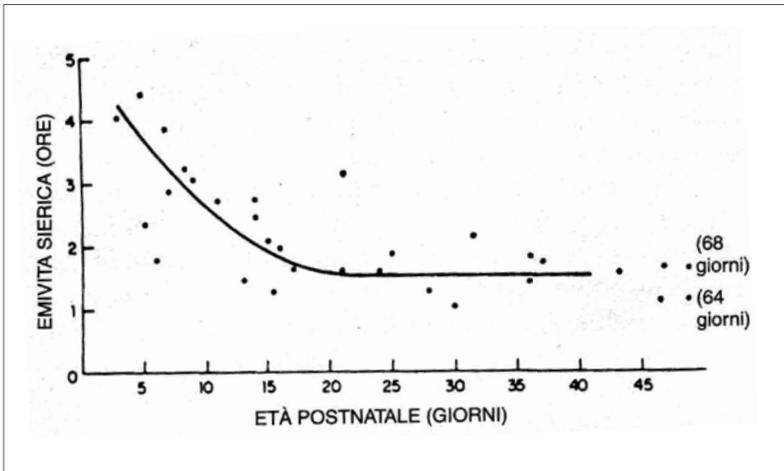


Figura 7. Variazioni postnatali dell'emivita sierica dell'ampicillina (9).

Tabella 7. Sviluppo della funzione renale (4).

	Prematuro		Età del neonato		
	Primi 3 giorni	Primi 3 giorni	2 settimane	8 settimane	1 anno
Escrezione urinaria quotidiana ml/kg 24ore % dei liquidi assunti	15-75 40-80	20-75 40-80	25-120 50-70	80-130 45-65	40-100 40-60
Entità della minzione ml/kg/ minzione	4-6	4-6	4-7	4-6	3-6
Osmolarità massima dell'urina mosm/kg H <sub>2</sub> O	400-500	600-800	800-900	1000-1200	1200-1400
Velocità di filtrazione glomerulare ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10-15	15-20	35-45	75-80	90-110

## IL DOSAGGIO

Le dosi dei farmaci da utilizzare nei bambini devono essere ricavate dalla letteratura sui dosaggi pediatrici e non devono essere estrapolate dai dosaggi negli adulti. Esistono numerosi testi di questo tipo a livello internazionale. Le informazioni contenute si devono basare su studi clinici condotti nei bambini o sull'esperienza clinica degli autori (Fig. 1). In Inghilterra, il "Medicines for Children", una pubblicazione del "Royal College of Paediatrics and Child Health" e del "Neonatal and Paediatric Pharmacists Group", rappresenta un formulario nazionale che include linee guida per la prescrizione e schede monografiche per i farmaci. Contiene informazioni riguardo l'utilizzo *unlicensed* di un farmaco.

Quando si consulta qualsiasi fonte di riferimento ai dosaggi, si deve prestare molta attenzione ai regimi posologici. Mentre l'età, peso e

- **Europa.** > 50% dei farmaci utilizzati nei bambini non sono mai stati testati nei bambini (5).
- **Australia.** Il 25% dei medicinali autorizzati nei bambini non hanno formulazioni appropriate per i bambini (6).
- 1/3 di documenti di ricerca in farmaci per bambini non sono stati riproducibili nel lavoro/51% non ha utilizzato una formulazione pediatrica. (7-8).

altezza sono i parametri più facili da misurare, le variazioni richieste per il dosaggio dei farmaci durante l'infanzia corrispondono più strettamente ai cambiamenti dell'area della superficie corporea (BSA), che può essere calcolata anche utilizzando la seguente equazione (4):

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{altezza (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3.600}}$$

La formula per la superficie corporea è stata utilizzata per sviluppare tabelle percentuali, che forniscono la percentuale di dose per adulti da somministrare nelle varie età e pesi corporei.

Tabella 8. Percentuale della dose per adulti, richiesta in base a età e peso corporeo.

Età	Peso ottimale per l'età (lb)	kg	Percentuale della dose per adulti
Neonato (a termine)	7.7	3.5	12.5
2 mesi	10	4.5	15
4 mesi	14	6.5	20
1 anno	22	10	25
3 mesi	33	15	33.3
7 mesi	50	23	50
10 mesi	66	30	60
12 mesi	86	39	75
14 mesi	110	50	80
16 mesi	128	58	90
Adulto	150	68	100

## Paediatric Dosing

### Body Surface Area (BSA)

$$\frac{\text{superficie corporea del bambino (m}^2\text{)}}{1.73 \text{ m}^2} \times 100 = \text{percentuale della dose dell'adulto}$$

dove 1.73 m<sup>2</sup> è la superficie corporea media dell'adulto.

### Peso

$$\frac{\text{Adult dose (mg)}}{70 \text{ kg}} = \text{mg/kg dose}$$

dove 70 kg è il peso medio dell'adulto.

Per farmaci con un basso indice terapeutico, come ad esempio i farmaci citotossici, in cui le indicazioni vengono riportate per metro quadro, il dosaggio si deve basare sull'area calcolata.

Nei bambini con meno di 1 anno, il dosaggio dei chemioterapici spesso si basa sul peso piuttosto che sulla superficie, in modo da evitare un dosaggio sovrastimato.

Per i farmaci con un alto indice terapeutico come la penicillina, le singole dosi possono essere riportate per un ampio intervallo di età. In mezzo a questi due estremi, le dosi vengono indicate in milligrammi per chilogrammo e questo è il metodo di calcolo più usato.

Qualsiasi metodo di calcolo venga impiegato, il dosaggio risultante deve essere modificato a seconda della risposta e degli effetti collaterali.

**Fattori da considerare quando si sceglie un regime di dosaggio farmacologico o una via di somministrazione, per un paziente pediatrico (4).**

Fattore	Commento
Età/peso/area di superficie corporea	Il peso è appropriato per l'età? Se la risposta è no, confermare la differenza. La discrepanza può essere spiegata dallo stato patologico del paziente, ad esempio pazienti con malattie neurologiche, quali paralisi cerebrale, che possono essere significativamente sottopeso per la loro età? C'è bisogno di calcolare il dosaggio sulla base dell'area di superficie (come ad es. in chemioterapia)? Ricordate che l'altezza e il peso possono variare significativamente nei bambini, in un periodo di tempo molto breve. È essenziale determinare l'area di superficie a ogni ciclo di trattamento, utilizzando i valori aggiornati di altezza e peso.
Stabilire la dose appropriata	L'età/peso del bambino può avere un'influenza significativa sul profilo farmacocinetico del farmaco e sulla sua preparazione. Inoltre lo stato patologico può influenzare il dosaggio o l'intervallo di somministrazione.
Stabilire l'intervallo più appropriato	Oltre all'influenza esercitata sull'intervallo di somministrazione, dallo stato patologico e dalla maturità, spesso considerata l'importanza del periodo di veglia del bambino. Il periodo di veglia in genere è più corto di quello di un adulto e può essere più breve di 12 ore. Le indicazioni date ai genitori devono fare particolare attenzione a questo, ad esempio le indicazioni di "tre volte al giorno" normalmente non intendono "ogni 8 ore" in un bambino. Se un farmaco deve essere somministrato ad intervalli regolari, la necessità di svegliare il bambino deve essere discussa con i genitori o, preferibilmente, si deve prendere in considerazione una formulazione alternativa, come i preparati a rilascio ritardato.
Stabilire la via di somministrazione, alla luce dello stato patologico, farmaci e formulazioni disponibili	Alcuni farmaci devono essere manipolati, al fine di garantire la loro somministrazione corretta. Anche i preparati che sembrano disponibili in una forma particolare, possono contenere eccipienti che devono essere sostituiti; ad esempio i pazienti affetti da fenilchetonuria devono evitare i preparati, per uso orale che contengono come dolcificante l'aspartame, che contiene fenilalanina.
Considerare la risposta attesa ed i parametri di monitoraggio	Nei bambini il normale profilo farmacocinetico è alterato? Esistono reazioni collaterali età specifiche o a lungo termine (ad esempio la crescita) che devono essere monitorate?
Interazioni	Le interazioni farmacologiche sono importanti ai fini delle prescrizioni pediatriche così come per gli adulti. Tuttavia le interazioni farmaco-alimenti possono essere anche più significative, in particolare le interazioni farmaco-latte nei lattanti che assumono cinque, sei razioni di latte al giorno.
Considerazioni legali	Il farmaco è autorizzato? Se viene impiegato un farmaco non autorizzato, il farmacista deve essere in possesso di informazioni sufficienti per approvare il suo utilizzo.

## Caso clinico

**M.K.**

2 anni

Femmina

Peso: 13 kg

*Stato del paziente:* febbre di origine sconosciuta, 38.7°C, dolore durante la minzione, sospetta infezione delle vie urinarie

*PMH:* un'infezione delle vie urinarie precedente trattata con **trimetoprim+sulfametossazolo**

*Allergie:* nessuna

*Farmaci prescritti:* **cefalexina** 130 mg 4 volte al giorno, più tardi il trattamento è stato cambiato in **ciprofloxacina** 130 mg due volte al giorno

Commentiamo il caso...

I punti da considerare in questo paziente sono :

Il rischio di gravi reazioni cutanee con trimetoprim+sulfametossazolo è minore nei bambini che negli adulti. Tuttavia, sarebbe ideale l'uso di un singolo principio attivo, quale il trimetoprim.

La cefalexina e altri farmaci somministrati quattro volte al giorno devono essere somministrati al bambino durante il periodo in cui è sveglio, ad es. a colazione, pranzo, cena, e prima di andare a dormire.

Considerare i cambiamenti di frequenza di somministrazione a due o tre volte al giorno per migliorare la *compliance*.

Utilizzare sospensioni di 250 mg/5 ml invece che 125 mg/ml per migliorare la tollerabilità.

Cambiare il dosaggio da 125 mg a 130 mg per rendere più facile la misurazione (della soluzione).

È stato dimostrato che l'uso dei chinolonici causa l'erosione della cartilagine, a livello delle articolazioni che sostengono il peso del corpo, e altri segnali di artropatia in animali immaturi, per questo motivo il loro impiego è limitato nei bambini, è *not licensed* per l'uso nei bambini al di sotto di un anno di età (fonte: BNF for children). Tuttavia sono stati riportati pochi problemi nei bambini ed esistono delle evidenze a favore della loro sicurezza per uso pediatrico. I chinolonici sono farmaci anti-pseudomonas, attivi solo per via orale ed il loro uso deve essere ristretto ai soli pazienti

che presentano infezioni da pseudomonas conclamate. Tenendo presente sempre il rapporto rischi/benefici.

La dose raccomandata di ciprofloxacina è 5-10 mg/kg per dose, due volte al giorno.

Suggerire di cambiare la dose a 125 mg due volte al giorno per facilità di somministrazione. Si può consigliare l'uso di mezza compressa sbriciolata con la marmellata, se esistono problemi con la sospensione, che ha un retrogusto amaro.

Il latte riduce l'assorbimento della ciprofloxacina e quindi non deve essere dato insieme al farmaco. Gli ioni calcio chelano le molecole di chinolone e riducono il suo assorbimento (4).

## Bibliografia

1. <[http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_pubblicazioni\\_580\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_580_allegato.pdf)>.
2. <<http://farmacineonato.biomedica.net/sito/note1.pdf>>.
3. *Guida dei Farmaci per i bambini*, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A, Roma 2003
4. Roger Walker, Clive Edwaeds, *Farmacologia Clinica e terapia*, volume I, Dompè Biotec nephrology, 2004, 2004 MDMMedical Media Srl.
5. Conroy S, Br Med J. 2000, 320: 79-82.
6. Tan E, Med J Aust. 2003, 179 (4): 195-8.
7. Standing J, Paediatrics. 2005, 116 (4): 559-562.
8. Pandit S, Arch Dis Child. 2010, 95: 754-756 .
9. <<http://www.sipps.it/pdf/fimp2005/Annunziato.pdf>>.
10. Rebecca L. Milsap and William J. Jusko, *Pharmacokinetics in the Infant. Environmental Health Perspectives*, 102 (Suppl 11): 107-110 (1994).



# Galenica clinica pediatrica

*di Sophia Elizabeth Campbell Davies*

## Introduzione

L'uso dei farmaci in pediatria è da sempre uno dei maggiori problemi per la pratica clinica a causa della frequente mancanza in commercio di farmaci e formulazioni con dosaggi adatti alle varie fasce della popolazione pediatrica e per la mancata estensione delle indicazioni di specialità medicinali in commercio per gli adulti causata da mancanza di studi sperimentali che includano la popolazione pediatrica. Adulti, bambini e neonati presentano infatti numerose differenze fisiologiche che comportano inevitabilmente diverse risposte ai farmaci e/o comparsa di effetti collaterali, pertanto sarebbe necessario, proprio per la sicurezza dei piccoli pazienti, avere a disposizione farmaci studiati e autorizzati specificatamente per uso pediatrico per una determinata indicazione.

L'impegno dell'EMA ad ottenere un numero sempre crescente di farmaci pediatrici è stato sancito nel Regolamento Europeo che impone alle aziende di sviluppare farmaci pediatrici tramite un sistema di premi ed incentivi (Tabella 1) e con il quale sono stati istituiti il Comitato pediatrico (Paediatric Committee – PDCA) e il piano di indagine pediatrica (Paediatric Investigation Plan – PIP) (1, 2).

## L'esperienza del GRiP (Global Research in Pediatric)

Le iniziative intraprese per affrontare le criticità correlate alla ridotta presenza di prodotti in commercio autorizzati per uso pediatrico sono numerose e tra queste è sicuramente degno di nota il Global Research in Pediatric – Network of Excellence (GRiP), un progetto a finanziamento europeo che ha lo scopo di incentivare e facilitare lo sviluppo e l'uso sicuro dei medicinali nei bambini.

La ragione principale dell'esistenza del GRiP è proprio la mancanza di appropriati studi sui farmaci pediatrici, e l'inadeguatezza delle informa-

zioni della maggior parte dei farmaci riguardo il regime posologico, l'aggiustamento del dosaggio e la somministrazione.

GRiP coinvolge 21 Paesi in Europa, Nord America e Giappone, nonché l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

*Tabella 1.* Studi clinici in pediatria: Obblighi delle industrie farmaceutiche e incentivi dell'EMA.

Tipo di prodotto medicinale	Obbligo	Incentivo	Commenti
Nuovo prodotto medicinale	PIP o rinuncia	6 mesi di estensione del Summary of Product Characteristic (SPC). (brevetto)*	Necessaria la validazione dell'applicazione
Medicinali autorizzati e brevettati	PIP o rinuncia	6 mesi di estensione del Summary of Product Characteristic (SPC). (brevetto)*	Se viene presentata una nuova indicazione, una nuova via di somministrazione o una nuova formulazione è necessaria la validazione
Medicinale Orfano	PIP o rinuncia	2 anni di esclusività commerciale in più*	In aggiunta ai 10 anni
Medicinale a brevetto scaduto	Nessuno (PIP volontario per la Paediatric Use Marketing Authorization – PUMA)	10 anni di protezione dei dati	Fondi per la ricerca ad uso pediatrico

Questo gruppo si concentra principalmente su:

- lo sviluppo di un programma di formazione di farmacologia clinica pediatrica;
- la validazione e l'armonizzazione di strumenti di ricerca specifici per la pediatria;
- la condivisione di strategie e programmi;
- l'uso di studi di ricerca in corso o pianificati per verificare la fattibilità degli strumenti di ricerca e delle strategie proposti.

Il GRiP intende produrre linee guida che riflettono i bisogni dei ricercatori (industria farmaceutica inclusa), facilitare l'interoperabilità dei pazienti nella ricerca pediatrica, migliorare l'efficienza nella ricerca clinica e permettere il confronto dei risultati dei vari studi. Vengono esaminati nuovi disegni di protocollo, procedure e metodi per studi clinici nei bambini. In particolare il Work Package 5 del GRiP si dedica alle formulazioni pediatriche lavorando:

- alla creazione di un network di esperti;
- allo studio degli eccipienti farmaceutici;
- alla minimizzazione del rischio e delle alternative alla formulazione pediatrica;
- all'educazione e alla formazione;
- nella ricerca (3).

## La galenica clinica

La galenica clinica, che nasce come strumento necessario a garantire la realizzazione di una terapia personalizzata in assenza di terapie pronte e disponibili sul mercato, può giocare un ruolo importante nel caso del paziente pediatrico e, attraverso il suo ricorso, il farmacista può:

- personalizzare i dosaggi di farmaci già in commercio;
- evitare l'uso di specifici eccipienti in caso di allergie note del piccolo paziente;
- allestire farmaci non ancora in commercio;
- allestire forme farmaceutiche ancora non in commercio;
- facilitare l'assunzione del medicinale.

Ovviamente in ogni caso di allestimento dei preparati galenici, questo deve sempre avvenire secondo le Norme di Buona Preparazione definite dalla Farmacopea Ufficiale Italiana.

### **Prodotto galenico magistrale**

Prodotto medicinale che non richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio, preparato dal farmacista su richiesta medica per la somministrazione ad uno specifico paziente.

Dunque, le motivazioni che spingono il medico alla prescrizione di galenici pediatrici ed il farmacista al loro allestimento sono analoghe a quelle per i farmaci orfani: la possibilità di preparare medicinali con principi attivi ("farmaci orfani") e/o dosaggi ("dosaggi orfani") non reperibili in commercio, l'allestimento di medicinali non commercializzati in quanto altamente instabili, l'associazione di più principi attivi compatibili, lo stu-

dio di formulazioni con eccipienti adeguati in caso di pazienti allergici o intolleranti, la preparazione di forme farmaceutiche più idonee alla somministrazione (4).

Sebbene la responsabilità dell'efficacia della prescrizione di un prodotto galenico magistrale sia medica, nell'avvalersi della galenica clinica magistrale, il farmacista deve assicurare la qualità delle terapie (5), la personalizzazione, la garanzia di appropriatezza dell'intervento, la tempestività nell'offerta, la qualità dell'informazione, il monitoraggio della prescrizione.

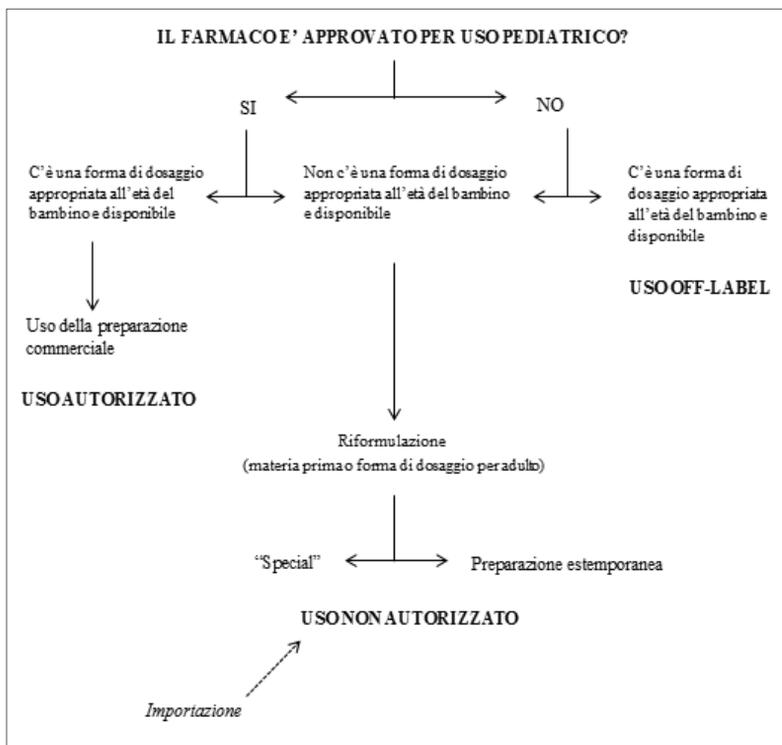


Figura 1. Gestione dei farmaci in pediatria nella pratica.

Il ricorso alla manipolazione di specialità medicinali o alla preparazione estemporanea a partire da materie prime al fine di rendere disponibili farmaci non presenti in commercio (sia per principio attivo che forma farmaceutica e dosaggio), è certamente l'unica arma ad oggi disponibile per

ovviare alla mancanza di forme farmaceutiche e di dosaggio pronte alla somministrazione e appropriate per le varie fasce d'età del bambino.

Nel novembre 2015 lo European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care (CD-P-PH) e la European Pharmacopoeia Commission hanno lanciato il progetto per la creazione dello European Paediatric Formulary in modo da avere un formulario costituito da monografie descrittive per ciascuna preparazione estemporanea pediatrica, quale strumento di standardizzazione dell'allestimento di tali preparazioni. Tuttavia, l'atto dell'allestimento estemporaneo non è privo di rischi ed è il farmacista a dover garantire la qualità del preparato. Uno dei maggiori problemi riguarda la contaminazione microbiologica dei preparati, in particolar modo quella fungina.

In questo contesto, sono diverse le raccomandazioni per operare in condizioni ottimali, limitando i rischi per gli operatori, i piccoli pazienti e l'ambiente, assicurando un prodotto di qualità, efficace e sicuro.

#### *Raccomandazioni per gli operatori prima della manipolazione:*

- Evitare il ricorso alla manipolazione quando possibile:
  - procurarsi forme di dosaggio appropriate all'età e alla capacità del paziente anche attraverso l'importazione dall'estero o al ricorso a prodotti non autorizzati (es. preparazioni estemporanee galeniche);
  - consultare il proscrittore al fine di valutare se un differente prodotto o dosaggio possono essere utilizzati o se la posologia può variare al fine di ottenere il dosaggio necessario.
- Evitare la manipolazione di farmaci con basso indice terapeutico (es. digossina, warfarin).
- Evitare di manipolare farmaci rischiosi (es. farmaci citotossici) in ambiente non controllato.
- Evitare di manipolare farmaci la cui forma farmaceutica è a rilascio modificato, a meno di possedere specifiche informazioni dal produttore.
- Prima di effettuare la manipolazione, assicurarsi di possedere tutte le informazioni necessarie per agire accuratamente e in sicurezza.
- Effettuare la manipolazione immediatamente prima alla somministrazione (gli effetti di prodotti ottenuti per manipolazione possono differire da quelli dei prodotti di partenza).

- Assicurarsi di possedere tutti gli strumenti necessari alla manipolazione ( scelta idonea della misura della siringa per effettuare misurazione opportuna del volume di soluzione).

### *Manipolazione e forme farmaceutiche*

Nel manipolare un farmaco già presente in commercio è ben necessario tenere in considerazione la/e forma/e farmaceutica/che in cui esso è disponibile; dato che non tutte le forme farmaceutiche possono subire qualsiasi tipo di manipolazione in sicurezza assicurando la medesima qualità ed efficacia del prodotto, di seguito vengono riportate le manipolazioni possibili per forma farmaceutica (Tabella 2) (6).

*Tabella 2.* Manipolazione delle diverse forme di dosaggio.

<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Manipolazioni possibili</b>
Compresa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dividere/rompere/tagliare e somministrare una parte.</li> <li>• Triturare e somministrare una parte della polvere.</li> <li>• Disperdere in un liquido e somministrare parte del liquido.</li> </ul>
Capsula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprire, disperdere in un liquido e somministrare parte di liquido.</li> <li>• Aprire e somministrare parte della polvere.</li> </ul>
Cartine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprire, disperdere in un liquido e somministrare parte di liquido.</li> <li>• Aprire e somministrare parte della polvere.</li> </ul>
Soluzione per nebulizzazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somministrare parzialmente.</li> <li>• Diluire e somministrare parzialmente.</li> </ul>
Iniezione endovenosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diluire la soluzione ricostituita o pronta all'uso per considerare una dose minore.</li> <li>• Rimuovere dal contenitore il volume di liquido e aggiungere il farmaco fino ad ottenere la giusta concentrazione per l'infusione.</li> <li>• Aggiungere il farmaco alla sacca di infusione e infondere una porzione con dose ridotta.</li> </ul>
Supposte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagliare/dividere e somministrare una parte.</li> </ul>
Clistere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somministrare parte della sacca/unità.</li> <li>• Rimuovere parte del contenuto e somministrare il resto.</li> </ul>
Cerotto transdermico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagliare il cerotto e applicare una porzione.</li> <li>• Scoprire parte del cerotto e applicare.</li> </ul>

Ulteriori raccomandazioni specifiche per la manipolazione delle diverse forme farmaceutiche sono raccolte nella linee guida inglesi MODRIC, sviluppate dal National Institute for Health Research in seguito ai risultati di un questionario effettuato presso gli ospedali pediatrici inglesi.

### *Criticità pratiche nella gestione del farmaco pediatrico*

Al di là della problematica relativa alla bassissima varietà di farmaci disponibili per uso pediatrico sul mercato, di cui si è già abbondantemente discusso, la scelta della terapia farmacologica in ambito pediatrico e la sua effettiva assunzione da parte del paziente presenta diverse criticità (Fig. 2) (7).

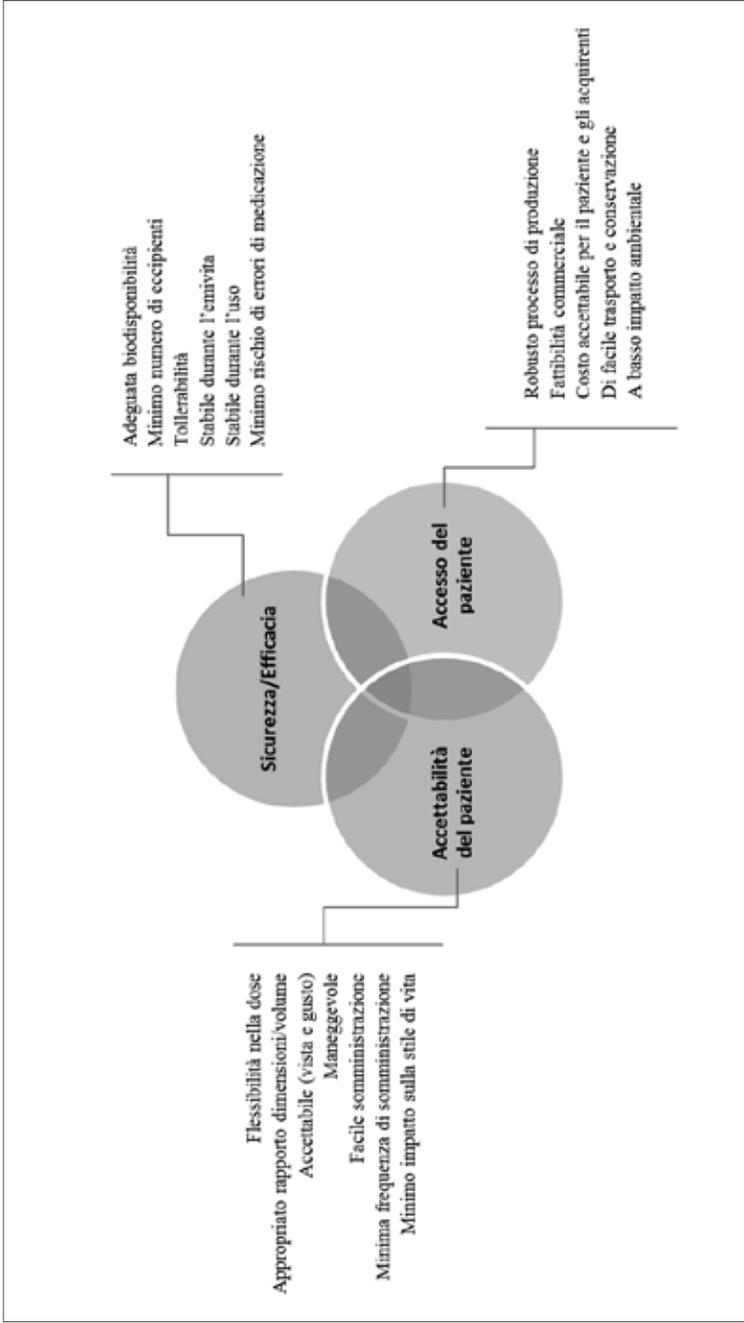
Le formulazioni allestite ad hoc devono essere adatte al paziente nel tempo (la posologia necessita continui aggiustamenti in relazione alla crescita) e devono garantire oltre che sicurezza, efficacia e qualità anche una buona palatabilità e caratteristiche, modalità e vie di somministrazione atte a non perdere di vista la compliance del piccolo paziente (Fig. 3).

La scelta della via di somministrazione, la palatabilità e l'aggiustamento della posologia nel tempo sono quindi i punti cardine nella pianificazione della terapia pediatrica ed è pertanto possibile allestire forme farmaceutiche differenti da quelle presenti in commercio per rispondere a particolari esigenze terapeutiche e facilitare l'assunzione del medicinale.



*Figura 2. Criticità nell'utilizzo di un farmaco in ambito pediatrico.*

Figura 3. Necessità da considerare durante lo sviluppo dei medicinali ad uso pediatrico (8).



## Formulazioni e via di somministrazione

La scelta della formulazione deve tenere conto della successiva via di somministrazione che comporta e deve poter integrare considerazioni terapeutiche, proprietà della sostanza relativa al farmaco, fattibilità tecnica e soprattutto le necessità del paziente.

Nell'eseguire preparazioni galeniche in ambito pediatrico bisogna tenere presente:

- L'eventuale possibilità di ingerire forme orali solide.
- La possibilità di cambiare facilmente e repentinamente il dosaggio in funzione delle variazioni di peso, di superficie corporea, dell'età e del decorso della patologia.
- La palatabilità della formulazione.
- La difficoltà dell'allestimento a causa dei piccoli volumi.
- La compliance associata alla somministrazione.

Spesso le formulazioni orali e rettali sono quelle maggiormente utilizzate in caso di somministrazione pediatrica, tuttavia le prime sono le favorite poiché risultano più maneggevoli e permettono una maggiore facilità e agilità nella somministrazione.

Sebbene le forme liquide comportino il vantaggio di poter essere somministrate a qualsiasi età, il ricorso a forme farmaceutiche orali di tipo solido può essere vantaggioso poiché si tratta di forme compatte, capaci di mascherare il sapore e caratterizzate da una stabilità superiore rispetto alle liquide. Le formulazioni solide orali di piccole dimensioni, le multiparticolate (con particelle di diametro minore di 2 mm come granuli e pellets) possono essere perfino migliori (Tabella 3) (9). Tra le forme solide più adatte e utilizzate per i bambini, vi sono le cartine che, in alcuni casi, possono rappresentare il mezzo di elezione per somministrare principi attivi poco stabili in forma liquida (es. riboflavina, betaina anidra...).

La Figura 4 mostra il progresso negli ultime 20 anni delle formulazioni orali emergenti.

Tuttavia, la somministrazione di forme orali solide non sempre è possibile, poiché richiede la capacità di deglutizione da parte del piccolo paziente. È ancora controversa la scelta dell'età in cui i bambini riescano a deglutire in sicurezza forme solide orali: la letteratura riporta anche casi in cui vengono

suggerite somministrazioni di forme solide orali anche a partire dai 3 anni di età del piccolo paziente ma nella pratica clinica si possono riscontrare casi in cui viene ancora consigliata la forma liquida orale fino ai 15 anni.

Tabella 3. Formulazione liquida, solida e multi-particolata a confronto (7).

Forma di dosaggio	Capacità di deglutire	Flessibilità nel dosaggio	Mascheramento del gusto	Rilascio modificato	Stabilità chimica	Tollerabilità degli eccipienti
Liquida	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Solida	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Multi-particolata	✓	✓	✓	✓	✓	✓

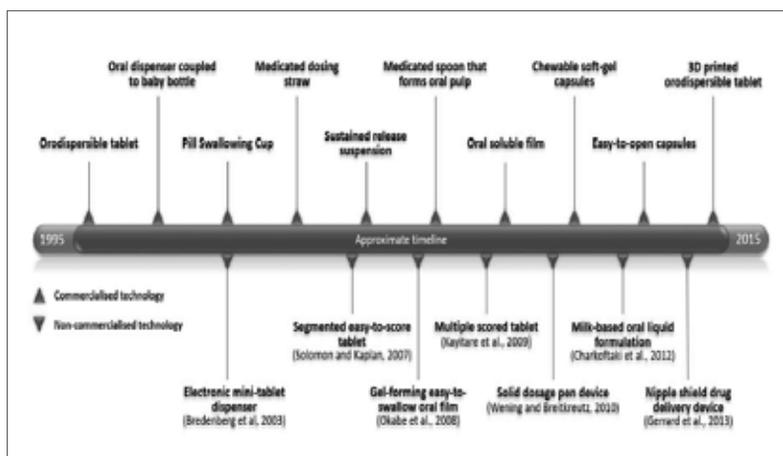


Figura 4. Progresso delle formulazioni orali nelle ultime due decadi (10).

Di seguito viene riportata a scopo esemplificativo la consultazione dello United Kingdom General Practice Research Database (UK-GPRD) per verificare l'età di passaggio dalla forma liquida orale al solido orale in trattamenti acuti e cronici (Fig. 5) (1, 11).

Il ricorso a formulazioni somministrabili per via endovenosa è ridotto nel paziente pediatrico per le difficoltà che si riscontrano lavorando con piccoli volumi di soluzione madre di partenza (altamente concentrata): l'assenza di dispositivi capaci di permettere misurazioni accurate di volumi minori di 0,1 ml causerebbe l'esposizione a rischi e ridurrebbe la sicurezza, qualità ed efficacia del prodotto (12).

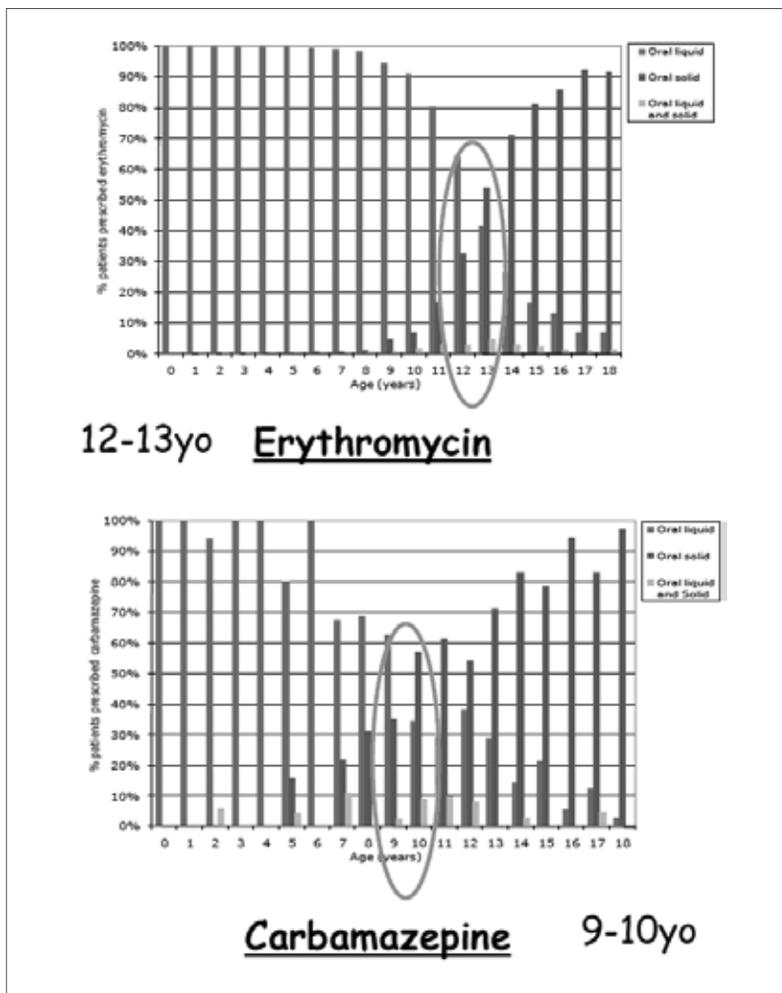


Figura 5. Esempi di shift terapeutico dalla formulazione liquida alla solida orale.

### Formulazioni e gusto

In particolare nei preparati per uso pediatrico c'è la necessità di presentare il medicinale da somministrare in forma gradevole dal punto di vista del sapore, aspetto, colore ed odore (13). Il problema del "gusto" del farmaco è sicuramente quello che riveste il maggior ruolo nella compliance del piccolo paziente alla terapia.

La palatabilità, ovvero la gradevolezza della formulazione, nel caso di formulazioni orali liquide, è un aspetto che può interferire con l'aderenza terapeutica dei farmaci, come nel caso degli antibiotici, determinando spesso un fallimento terapeutico.

Trattandosi di farmaci rivolti a bambini, si cerca di renderli il più gradevoli possibile così da facilitarne l'assunzione, quindi gli sciroppi, sospensioni e soluzioni saranno gradevolmente aromatizzati.

L'importanza della palatabilità è tale che prima di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, in Europa, vengono richiesti degli studi relativi alla valutazione del gusto ottenuta tramite metodi sofisticati come l'ASTREE Electronic Tongue (14).

### *Modalità e strumenti di somministrazione*

Le modalità di somministrazione del farmaco nel paziente pediatrico possono influenzare la compliance del piccolo paziente così come influire sull'efficacia del trattamento causando fallimento terapeutico per mancata volontà di assunzione della terapia farmacologica.

È importante quindi istruire soprattutto i genitori e i caregiver di neonati e bambini ed anche gli stessi pazienti in caso di adolescenti, dell'importanza dell'aderenza al trattamento terapeutico. È bene ricordare che bisogna evitare di somministrare il farmaco con costrizione o attraverso il ricorso a punizioni per evitare la volontà di interruzione del trattamento; è invece consigliata l'aggiunta del farmaco al cibo e a liquidi come il latte materno o artificiale o di far seguire l'assunzione con dolci, cioccolato o altri farmaci (magari sciroppi con aromi che coprano il gusto precedente), al fine di favorire l'assunzione del farmaco orale, talvolta dotato di sapore sgradevole.

Al di là della via e della modalità di somministrazione, una criticità non di poco conto è lo strumento di somministrazione: da evitare sia i biberon in quanto possono contenere residui di altre sostanze o trattenere al loro interno il farmaco che i cucchiari da the casalinghi dei quali non si conoscono le effettive capacità. Viene suggerito la somministrazione attraverso cucchiari per medicinali a misura di bambino, o siringhe di opportune capacità ma si potranno preparare anche gelatine, lecca-lecca e vere e proprie caramelle.

Eccipienti: "additivi capaci di trasformare sostanze attive in forme farmaceutiche".

Sebbene la clinica protenda la sua attenzione verso lo studio dei principi farmacologicamente attivi, nel caso della galenica clinica non si può far a meno di introdurre la variabile eccipienti.

Gli eccipienti, possono essere tossici, cancerogeni, mutageni, teratogeni e possono avere effetti sulla riproduzione. Nonostante si tratti infatti di sostanze per lo più inerti, quasi sempre trascurate da pazienti ai fini della cura, questi rivestono all'interno di una formulazione ruoli fondamentali: consistenza e forma, stabilità, durezza, palatabilità del prodotto vengono influenzate e variate in funzione della tipologia, qualità, purezza e quantità degli eccipienti presenti in formulazione.

Gli eccipienti inoltre, essendo inclusi nella formulazione, sono capaci di influenzare il rilascio del principio attivo, nonché la biodisponibilità della formulazione. Ne consegue che essendo diverse le esigenze rivestite, diverse saranno le sostanze che andremo a ritrovare alla voce eccipienti di diverse formulazioni.

Al di là della garanzia delle caratteristiche sopracitate, è importante ricordare come il pattern di eccipienti presente in formulazione deve essere preso in considerazione al momento della preparazione galenica magistrale anche in termini di capacità di generare allergia nel paziente.

Nel caso di preparazioni galeniche allestite per la terapia del paziente pediatrico, l'attenzione rivolta verso l'eccipiente deve essere perfino superiore al caso dell'adulto: al di là del fatto che reazioni allergiche nel piccolo paziente possano avere effetti diversi e comportare gravi danni e problematiche superiori nel bambino rispetto all'adulto, alcuni eccipienti possono rivelarsi mal tollerati ed inopportuni per il bambino (es. lattosio) il cui sistema fisiologico è ancora in sviluppo e pertanto la loro presenza in formulazione deve essere evitata o limitata.

L'alcol benzilico, un eccipiente spesso utilizzato come conservante antimicrobico nelle formulazioni parenterali ad uso adulto, può causare sindrome fetale tossica nei prematuri (per metabolismo immaturo) e dolore nel sito di iniezione durante la somministrazione (1).

Un'adeguata valutazione e gestione della sicurezza degli eccipienti utilizzati nelle formulazioni pediatriche prima dell'uso risulta di essenziale importanza; ad oggi, però, i dati di sicurezza disponibili non sempre sono sufficienti, pertanto talvolta è necessario far riferimento agli eccipienti presenti in specialità medicinali formulate ad uso pediatrico e già presenti in commercio. Per far fronte alla mancanza di dati relativi alla farmacocinetica e all'aggiustamento delle dosi in pediatria nonché all'assenza di un unico database accessibile che riunisca almeno quei pochi dati ad oggi presenti sulla sicurezza e la tossicità legata ad eccipienti potenzialmente utilizzabili in formulazioni pediatriche, dalla collaborazione tra l'European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) e l'United States Paediatric Formulation Initiative (USPFI) è stato creato il database STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics). Quest'ultimo, lanciato con un versione pilota nell'ottobre 2014, ad oggi comprende 29 eccipienti, di cui fornisce informazioni generali, dati ottenuti da studi clinici, non clinici, in vitro, indicazioni regolatorie e revisioni sulla sicurezza e tossicità (15). Inoltre, l'European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE) ha intrapreso una serie di reviews sistematiche in collaborazione con STEP ed EuPFI per valutare quali eccipienti siano ad oggi in uso e quanti di questi siano presenti nei prodotti medicinali che vengono somministrati ai neonati. In questo modo si avrà una valutazione sistematica di ogni eccipiente al fine di ottenere dati di grande aiuto nella pratica clinica come anche nella produzione farmaceutica (1, 16).

## **Esempio di caso clinico**

In seguito alla diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia di un paziente pediatrico di 7 mesi che presenta sintomi di scompenso cardiaco e ipertensione, si prescrive:

- Spironolattone 3,125 mg per os
- Enalapril 3,125 mg per os
- Furosemide 8 mg per os
- Vancomicina 35 mg ev
- Omeprazolo 10 mg per os

Verificando la disponibilità dei farmaci già disponibili sul mercato e analizzando i dati di letteratura, al paziente vengono somministrati i seguenti farmaci nelle relative formulazioni (Tabella 4):

Tabella 4.

Farmaco	Prescrizione	Considerazioni	Formulazione	Somministrazione
Spirono-lattone	3,125 mg per os	Non esistono formulazioni in commercio liquide o galeniche	Di preferenza cartine dosate o capsule. A partire da materie prime, tranne se in urgenza da compresse 25 mg.	Orale. Mescolato con cibo/pappe o bevande (succo di frutta o acqua).
Enalapril	3,125 mg per os	Non esistono formulazioni in commercio liquide o galeniche.	Di preferenza cartine dosate o capsule. A partire da materie prime, tranne se in urgenza da compresse 25 mg.	Orale. Mescolato con cibo/pappe o bevande (succo di frutta o acqua).
Furose-mide	8 mg per os	Esiste in commercio una formulazione liquida: soluzione orale 10 mg/ml ma contiene alcol.	Di preferenza cartine dosate o capsule. A partire da compresse 25 mg.	Orale. Tal quale o mescolato con cibo/pappe o bevande (succo di frutta o acqua).
Vanco-micina	35 mg per ev	Esiste in commercio vancomicina 250 mg o 500 mg soluzione endovenosa. Posologia: 40 mg/kg ogni 6 ore ev. Infusione in 60 minuti.	Viene utilizzata la formulazione endovenosa in commercio.	Endovenosa.
Omepra-zolo	10 mg per os	Non esistono formulazioni in commercio liquide o galeniche. Esistono capsule da 20 mg contenenti granuli. Proporre al prescrittore di sostituire con lansoprazolo di cui è in commercio formulazione orodispersibile utilizzabile come off label.	Soluzione 2 mg/ml ottenuta come preparazione galenica a partire da materie prime. In caso di urgenza: capsule 20 mg utilizzando come veicolo bicarbonato in maniera da alzare il pH e ridurre il rischio di degradazione. Alternativa se il bambino è già passato a prendere le pappe: pesare i granuli gastroprotetti e utilizzarli senza romperli.	Orale. In caso di utilizzo dei granuli: mescolarli alla pappa semisolida o in succo di frutta preferibilmente leggermente acido (per mantenere il film gastroprotettivo integro).

## Considerazioni finali

La terapia farmacologica autorizzata per il trattamento del paziente pediatrico, proprio per le criticità connesse alla tipologia del paziente trattato, richiede non soltanto la garanzia di appropriatezza, qualità e sicurezza ma un occhio di riguardo alla compliance e al ricorso a strumenti che possano in qualche modo tener conto dei gusti, delle capacità e della volontà del piccolo paziente. In virtù di ciò, anche in ambito di galenica clinica, per assicurare una decisione strategica ottimale al fine di garantire l'optimum terapeutico per il paziente (Fig. 6), nonché la sicurezza e qualità del prodotto desiderate, è necessario tener conto non soltanto dei dati ottenuti dalla ricerca, che possono essere limitati nel caso dell'ambito pediatrico, ma soprattutto dei dati clinici ottenuti dall'evidence based medicine nonché soprattutto del paziente stesso.



Figura 6. Optimum terapeutico.

## Bibliografia

1. Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio dei ministri dell'Unione Europea.
2. Bernini M et al. Formulazioni galeniche in campo pediatrico per patologie rare o tali da richiedere una forma farmaceutica diversa dal commercio: raccolta dati e studio statistico *GIFaC* 2016; 30: 94-101.
3. Global Research in Paediatrics Network of Excellence. <[www.grip-network.org](http://www.grip-network.org)> (accesso al sito Novembre 2016).
4. Standing JF et al. Paediatric formulations-Getting to the heart of the problem. *Inter J Pharmaceutics* 2005; 300: 56-66.
5. Ass. Osp. Ped. It. L'allestimento di preparati farmaceutici personalizzati nelle UU.OO. di farmacia degli ospedali pediatrici italiani. *Bollettino SIFO* 2005; 51: 5.
6. Manipulation of Drugs Required in Children (MODRIC) – A Guide for Health Professionals <<http://www.alderhey.nhs.uk/departments/pharmacy/information-for-professionals>> (accesso al sito novembre 2016).
7. Levitz SM. Compounding drugs contaminated with fungi: a recipe for disaster. *Emerg Microbes Infect* 2012; 1: e41.
8. Sam et al. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – An application for paediatric dosage form selection *Int J Pharm* 2012; 435: 115-123.
9. Stolenberg I et al. Solid oral dosage forms for children - formulations, excipients and acceptance issues. *J Applied Ther Res* 2010; 7: 141-146.
10. Lopez et al. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12: 1727-1740.
11. Thomson SA et al. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatric* 2009; 123: e235-238.
12. Uppal N et al. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ* 2011; 183: E246-8.
13. Cohen R et al. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 851-<7.

14. Baguley D et al. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child* 2012; 97: 293-7.
15. STEP database (Safety & Toxicity of Excipients for Paediatrics) <<http://www.eupfi.org/step-database-info>> (accesso al sito novembre 2016).
16. Graham S et al. European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE). *Infant* 2011; 7: 196-99.

# La riconciliazione terapeutica in pediatria

di Sophia Elizabeth Campbell Davies

## Introduzione

**L**a maggior parte dei farmaci che vengono prescritti e somministrati ai bambini non è stata studiata né autorizzata per uso pediatrico. Meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati a livello mondiale e meno del 50% di quelli espressamente destinati alla fascia pediatrica vengono utilizzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino (1).

Le sperimentazioni cliniche dei farmaci che vengono approvati anche per uso pediatrico vengono effettuate nella popolazione adulta e non tengono conto delle differenze farmacocinetiche esistenti tra il bambino e l'adulto. Negli ultimi anni, il Regolamento europeo (2) ha introdotto una importante innovazione che prevede uno specifico piano di indagine pediatrico (PIP) relativa alla sicurezza e all'efficacia dei nuovi farmaci nel bambino, tuttavia è necessario ulteriore tempo per far sì che le opportunità consentite dal Regolamento si traducano in effettivo progresso della sperimentazione pediatrica in Europa.

L'adattamento della dose dell'adulto al peso o alla superficie corporea del bambino è *insufficiente dato che* la farmacocinetica di questi pazienti è in rapido cambiamento. Il metabolismo e la maturazione degli organi (es. maturazione epatica e renale, crescita ossea, proteine plasmatiche, rapporto massa magra/grassa) subiscono modifiche repentine soprattutto nei primi anni di vita e questo comporta una necessità di revisione quotidiana dei dosaggi che altrimenti possono portare a rischi di dosaggi impropri o insuccessi terapeutici (3).

L'ambito pediatrico riguarda pazienti che hanno una variabilità intrinseca molto diversa: dal neonato prematuro che può pesare 0,4 kg e un adolescente di più di 100 kg. Per questo motivo, per ottenere il dosaggio appropriato bisogna prendere in considerazione fattori ulteriori oltre al peso e all'età. Purtroppo però le forme farmaceutiche presenti in commercio non sempre permettono di avere prodotti con dosaggi idonei.

Spesso, i pazienti pediatrici vengono sottoposti a terapie con farmaci

non autorizzati all'uso (farmaci galenici o importati da altri Paesi) o con farmaci "off-label" (prodotti già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato per dosaggi, indicazioni e formulazioni), di cui non sono disponibili dati sulla sicurezza.

I pazienti pediatrici, quindi, vengono sottoposti a trattamenti di cui non si conosce il profilo di efficacia e di sicurezza e di conseguenza rappresentano i pazienti più a rischio di sviluppare reazioni avverse (ADR) (4). Queste, tra l'altro, non sono sempre assimilabili a quelle dell'adulto a causa di effetti sulla crescita, sviluppo del sistema nervoso centrale, sviluppo sessuale e particolari effetti comportamentali (5).

Per tutta questa serie di fattori, i pazienti pediatrici sono esposti tre volte più degli adulti ad errori terapeutici potenzialmente pericolosi (6). Gli errori maggiormente riscontrati sono: calcolo della dose, scelta tra formulazioni diverse e diluizione durante la ricostituzione del farmaco da preparati in polvere disponibili in dosaggi per adulti.

## **Il significato della riconciliazione terapeutica**

Una tecnica efficace per ridurre gli errori terapeutici e migliorare la qualità della cura può essere rappresentata dalla riconciliazione terapeutica effettuata dal farmacista clinico in reparto. Diversi studi hanno evidenziato l'impatto positivo dell'intervento del farmacista in grado di supportare il medico nella gestione dei farmaci nel paziente ospedalizzato attraverso la valutazione dell'efficacia terapeutica, effettuata mediante la *medication review* e l'individuazione di ADR e di interazioni potenzialmente pericolose per il paziente (7).

È stato rilevato che i momenti più critici che sembrano favorire l'errore terapeutico sono gli spostamenti del paziente nell'ambito di diversi setting sanitari, con l'interruzione della continuità di cura. Si stima infatti che circa il 60% degli errori terapeutici avvengono al momento del ricovero, del trasferimento in un'altra unità o alla dimissione (8) e che possono derivare da inesattezze o incompletezze nella rilevazione della storia clinica-terapeutica del paziente, che costituisce il punto di partenza nell'impostazione di una nuova terapia farmacologica.

È stato stimato che un'adeguata riconciliazione della terapia farmacologica, condotta in fase di ricovero e dimissione possa ridurre l'errore terapeutico del 75% e diminuire il rischio di ADR (7); la sua applicazione richiede un processo di acquisizione e registrazione della storia dei farmaci in uso a casa come base per la prescrizione medica al momento in cui il paziente è ricoverato, trasferito tra i reparti o dimesso. Nel percorso di riconciliazione terapeutica, è inoltre importante considerare anche le interazioni farmacologiche che possono causare ADR o ridurre l'efficacia del trattamento (6).

## **Raccomandazione n. 17 - La riconciliazione terapeutica in Italia**

Ad aprile 2015, in Italia è stato pubblicato sul portale Ministero della Salute la Raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica che si pone come obiettivo la prevenzione degli errori in terapia nei momenti in cui il paziente viene ricoverato, dimesso o trasferito tra reparti dello stesso ospedale o ad altra struttura ospedaliera o extraospedaliera (territoriale) (9).

Come indicato nel documento, la raccomandazione "è rivolta alle Direzioni aziendali e agli operatori sanitari, coinvolti nel processo di cura del paziente, delle Aziende Sanitarie Locali (ASL), delle Aziende Ospedaliere (AO), degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), delle Strutture sanitarie private accreditate, delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) nonché ai medici di medicina generale (MMG) e pediatri di famiglia (PdF)". Viene dunque fatto riferimento anche nel testo del coinvolgimento in ambito pediatrico.

## **Criticità per l'applicazione in pediatria**

Da un'analisi della letteratura, si è riscontrato un limitato numero di studi che riguardano gli interventi di riconciliazione farmacologica nella popolazione pediatrica (10). In realtà, questa è *costituita da* un gruppo di pazienti ad altissimo rischio essendo trattati con terapie di cui non si conosce il reale profilo di efficacia, vulnerabili ad errori di terapia e sensibili allo sviluppo di reazioni avverse. È fondamentale quindi trovare delle strategie

appropriate per effettuare la riconciliazione del trattamento farmacologico nei bambini.

Nel caso del paziente pediatrico, l'acquisizione delle informazioni relative alla terapia farmacologica in atto può risultare maggiormente difficile in quanto la maggior parte dei pazienti sono troppo giovani sia per fornire un report accurato dei trattamenti farmacologici in uso sia per ricevere e comprendere informazioni istruttorie per la corretta gestione della terapia farmacologica prescritta. L'attuazione della raccomandazione, nell'ambito del paziente pediatrico, richiede quindi il coinvolgimento attivo e la collaborazione tra tutte le figure coinvolte, siano esse figure sanitarie quali medici o farmacisti di reparto o parenti, *caregiver* e persone coinvolte attivamente nella quotidianità del paziente pediatrico (es. *babysitter*).

#### **Perché effettuare la riconciliazione terapeutica in pediatria?**

- Il paziente è più vulnerabile.
- La storia farmacologica, lo stato delle vaccinazioni e delle allergie del piccolo paziente possono influenzare il risultato della terapia e la qualità della cura.
- La mancanza di preparati farmaceutici specifici opportunamente formulati e dosati in base alle esigenze dei piccoli pazienti.
- Modifiche continue del dosaggio del farmaco.
- Maggiori criticità nell'effettuare il counselling al paziente.

## Esempio di applicazione della riconciliazione terapeutica in pediatria

Si riporta un esempio delle azioni che possono essere intraprese dal farmacista clinico nel reparto di pediatria (Figg. 1-4):

- *Al ricovero (11-12)*  
Si effettua la ricognizione dei farmaci assunti dal paziente al momento del ricovero intervistando il genitore/*caregiver* o il paziente stesso e consultando i documenti disponibili. Si ottiene in questo modo una lista completa e aggiornata dei farmaci assunti dal paziente (Best Possible Medication History List – BPMHL). A questo punto si può effettuare la riconciliazione terapeutica e si verificano le interazioni.
- *Durante la degenza (3)*  
Il farmacista effettua la revisione delle prescrizioni in corso e verifica l'aderenza alla terapia del paziente fornendo informazioni utili al genitore/*caregiver* o paziente per la corretta assunzione e conservazione della terapia al domicilio. Inoltre effettua il monitoraggio dell'efficacia delle terapie attraverso la revisione di test di laboratorio e sintomi del paziente. Può partecipare attivamente al "giro visita" in reparto valutando direttamente i casi clinici con i medici e gli infermieri. I farmacisti devono applicare le loro conoscenze di farmacocinetica al contesto clinico del paziente per consigliare modifiche nella terapia (forma farmaceutica, dosaggi) e corretto monitoraggio.
- *Alla dimissione (12-13)*  
Si effettua la ricognizione e la riconciliazione dei farmaci alla dimissione creando una lista completa e aggiornata dei farmaci che il paziente dovrà assumere al domicilio. Si confrontano le due liste (al ricovero e alla dimissione) analizzando le variazioni tra la vecchia e nuova terapia e controllando la presenza di eventuali interazioni. Inoltre, si effettua il counselling al genitore/*caregiver* o paziente accertandosi dell'acquisizione della corretta conoscenza sull'uso dei farmaci da somministrare al domicilio e fornendo foglietti informativi sui farmaci (14).

Qualora la realtà non permettesse di avere a disposizione risorse sufficienti per effettuare la riconciliazione per tutti i pazienti, è necessario individuare le classi di pazienti con maggiore priorità (es. pazienti in terapia cronica).

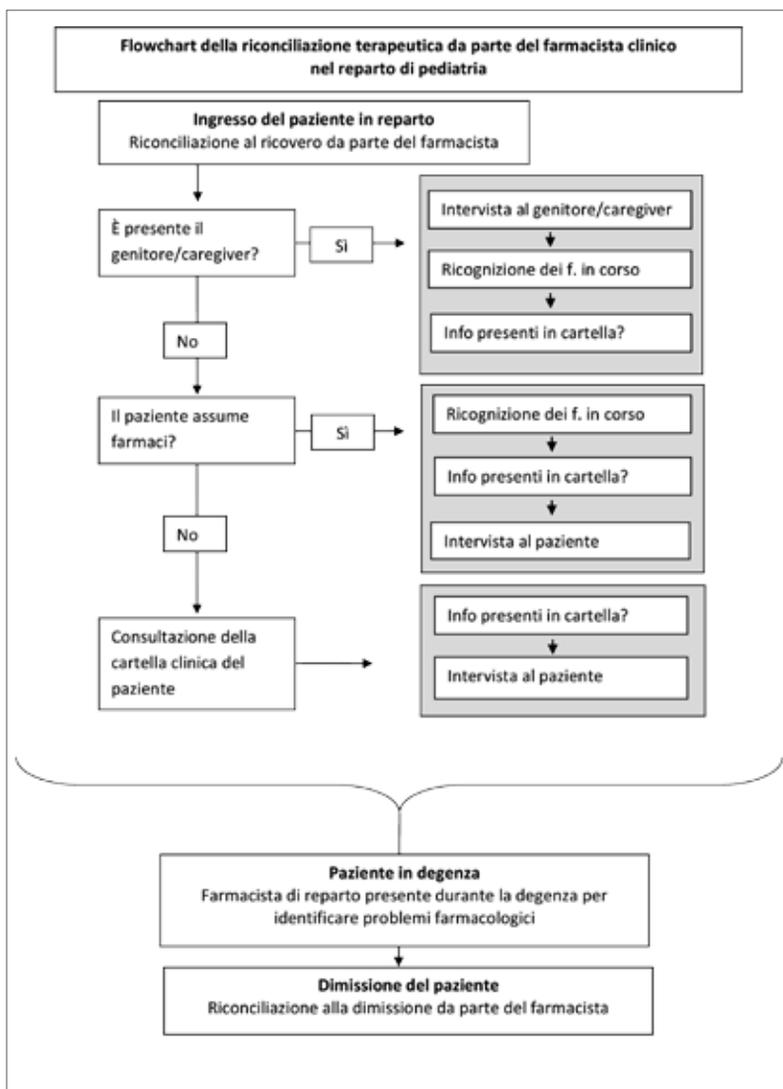


Figura 1. Flowchart della riconciliazione terapeutica da parte del farmacista clinico nel reparto di pediatria.

- **Introduzione**

Presentati al paziente indicando il tuo ruolo in ospedale.

Spiega di volere rivedere insieme la terapia farmacologica assunta al domicilio anche ricontrollando insieme i documenti in tuo possesso e le liste di farmaci indicate in cartella.

Assicurati che sia il momento più opportuno e chiedi l'eventuale possibilità di interagire con parenti che siano a conoscenza dei suoi trattamenti farmacologici.

- **Allergie e reazioni avverse**

Chiedi informazioni e specifiche relative ad allergie note o pregresse reazioni avverse.

- **Acquisizione di informazioni sui farmaci sottoposti a prescrizione medica**

Richiedi di poter vedere le confezioni di farmaci di cui il paziente è in possesso qualora possibile.

Quando presenti, chiedi specifiche sulle tempistiche e modalità di assunzione nonché conferma delle dosi, posologia e frequenza di assunzione (qualora presenti, annotare gli errori o le differenze di assunzione rispetto alle effettive prescrizioni).

Chiedere informazioni e motivazioni specifiche circa le eventuali modifiche o interruzioni di trattamento avvenute nell'ultimo periodo.

- **Farmaci OTC**

Richiedi informazioni sull'eventuale assunzione di farmaci OTC e le specifiche di assunzione.

- **Vitamine/Minerali/Integratori**

Richiedi informazioni sull'eventuale assunzione di vitamine, minerali, integratori e le specifiche di assunzione.

- **Gocce per occhi/orecchie/naso**

Richiedi informazioni sull'eventuale assunzione di gocce oftalmiche (per quale occhio) e gocce/spray nasale o auricolari (per quale orecchio) e le specifiche di assunzione.

- **Inalatori/Cerotti/Crema/Unguenti/Iniettabili/Campioncini**

Richiedi informazioni sull'eventuale utilizzo di inalatori, cerotti, creme, unguenti, sostanze iniettabili e le specifiche di assunzione. Richiedi inoltre anche se sono stati utilizzati campioncini negli ultimi mesi, di che prodotto e specifiche di utilizzo.

- **Antibiotici**

Chiedere informazioni circa l'utilizzo di antibiotici negli ultimi 3 mesi e specifiche di assunzione: nome dell'antibiotico, dosaggio, posologia, durata della terapia.

- **Conclusioni**

Ringrazia per la disponibilità e ricorda di essere a disposizione in caso di domande e in caso il paziente o qualche familiare ricordi specifiche differenti rispetto a quelle momentaneamente dichiarate lasciando un recapito.

*Figura 2.* Esempio di intervista guidata per ottenere la BPMHL necessaria ad effettuare la riconciliazione terapeutica.

Figura 3. Esempio di Scheda raccolta dati per effettuare la riconciliazione terapeutica al ricovero del paziente pediatrico.

Scheda raccolta dati		Numero identificativo del paziente:	
<b>Riconciliazione terapeutica al ricovero del paziente pediatrico</b>			
Cognome del paziente : Nome del paziente : Data di nascita : Sesso (Maschio/Femmina) :		Reparto:	Allergie:
Peso (kg):      Altezza (cm):      Superficie corporea (m <sup>2</sup> ):		Medico:	Stato delle vaccinazioni aggiornate? Si/No Vaccinazioni effettuate (data):  Prossime vaccinazioni da effettuare (data):
		Data del ricovero:	Ricoverato da: .....

**Motivo del ricovero:**

**Diagnosi:**

**Data della Ricognizione e Riconciliazione al ricovero:** - ..... Numero modulo ..... di .....

Ricordarsi sempre di controllare che il codice identificativo del paziente (nome/data di nascita/codice fiscale) coincida con il paziente su ogni fonte di informazione

A. Nome del farmaco, dose del farmaco e forma farmaceutica	B. Dosaggio	C. Via di somministrazione	D. Frequenza	E. Fonti utilizzate	F. Ultima somministrazione (GG/MM/AA)	G. Consiglio del Farmacista (Interruzione/Continuazione/Modifica/altro)	H. Note
Riconciliazione effettuata da: ..... Firma.....:Ruolo .....							Riconciliazione effettuata da: ..... Firma.....:Ruolo.....

Commenti (Informazioni aggiuntive che non potevano essere incluse nel modulo)

Fonti utilizzate: -  Documenti dal PLS (PLS-D) ;  Documenti dal PS (PS-D) ;  Documenti da specialista (S-D) ;  Lettera di dimissione di altro ospedale (LD-AH) ;  Genitore/Caregiver  Da una lista/informazioni da intervista (GCG) ;  Visualizzazione fisica dei farmaci (VFF) ;  
 Altro specificare .....

#### Una guida sulla compilazione della scheda raccolta dati:

- A. Nome del farmaco e forma farmaceutica**  Indicare il nome specifico del farmaco (generico o originator), il dosaggio e la forma farmaceutica. Per i farmaci liquidi indicare le unit  per volume (per es. 100 mg/5 ml). Per le compresse indicare il dosaggio (per es. 50 mg).
- B. Dose**  Indicare il dosaggio da somministrare al paziente (per es. 25mg). Per i farmaci liquidi, indicare la dose in ml e mg.
- C. Indicare la Via di somministrazione:** per es. orale, buccale, im, attraverso PEG, ...
- D. Indicare la Frequenza**  per es. una volta al giorno, una volta a settimana, al bisogno.
- E. L'ordine delle fonti utilizzate**  Si possono utilizzare diverse fonti per effettuare la riconciliazione (per es. 1. Genitore/caregiver, 2. Visualizzazione fisica dei farmaci e 3. Documenti dello specialista). Per un farmaco per. es omeprazolo sono state utilizzate per la riconciliazione le fonti 1-2 e per l'adrenalina 1 e 3.
- F.** Indicare quando  stata somministrata l'ultima dose di farmaco al paziente.
- G.** Terapia consigliata dal Farmacista su indicazione medica.  Indicare l'interruzione, la continuazione, la modifica. Per la modifica, scrivere la dose consigliata, il dosaggio del farmaco, la via di somministrazione e le indicazioni e documentare le motivazioni della modifica (utilizzare lo spazio delle note nel caso in cui non ci fosse spazio sufficiente).
- H.** Nelle note specificare quali informazioni sono state ottenute, da quale fonte e la motivazione dell'utilizzo di una fonte aggiuntiva per completare la riconciliazione terapeutica.

Figura 4. Esempio di Scheda raccolta dati per effettuare la riconciliazione terapeutica alla dimissione del paziente pediatrico.

Scheda raccolta dati		Numero identificativo del paziente:					
<b>Riconciliazione terapeutica alla dimissione del paziente pediatrico</b>							
Cognome del paziente : - Nome del paziente : - Data di nascita : - Sesso (Maschio/Femmina): -		Reparto : -  Allergie: -	Dimesso da: .....  Data della dimissione:				
Peso (kg):      Altezza (cm):      Superficie corporea (m <sup>2</sup> ):		Medico: -					
Data della Ricognizione e Riconciliazione alla dimissione: - ..... di .....							
<b>A. Nome del farmaco, dosaggio del farmaco e forma farmaceutica</b>	<b>B. Dose prescritta</b>	<b>C. Via di somministrazione</b>	<b>D. Frequenza</b>	<b>E. Motivo di assunzione del farmaco</b>	<b>F. Ultima somministrazione (GG/MM/AA)</b>	<b>G. Istruzioni sull'utilizzo</b>	<b>H. Note</b>
Riconciliazione effettuata da: ..... Firma: ..... Ruolo: .....				Riconciliazione effettuata da: ..... Firma: ..... Ruolo: .....			

Commenti (Informazioni aggiuntive che non potevano essere incluse nel modulo)

Fonti utilizzate: -  Documenti dal PLS (PLS-D) ;  Documenti dal PS (PS-D) ;  Documenti da specialista (S-D) ;  Lettera di dimissione di altro ospedale (LD-AH) ;  Genitore/Caregiver  Da una lista/informazioni da intervista (GCG) ;  Visualizzazione fisica dei farmaci (VFF) ;  
 Altro specificare .....

**Motivi di sospensione di farmaci assunti dal paziente prima del ricovero**

A. Nome del farmaco	B. Motivo della sospensione (allergia, intolleranza, inappropriatazza, interazioni, intervento...)

## Bibliografia

1. Permanand G et al. The EU's new paediatric medicines legislation: serving children's needs? *Arc Dis Child* 2007; 92: 808-811.
2. Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004.
3. Benn CE et al. Optimising medicines for children: considerations for clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm* 2014; 21: 350-354.
4. Bouvy JC et al. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015; 38:437-453.
5. de Bie et al. Pediatric Drug Safety Surveillance in FDAAERS: A Description of Adverse Events from GRiP Project. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0130399.
6. Ghaleb MA et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1766-76.
7. Pronovost P et al. Medication Reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 2003; 18(4): 201-5.
8. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. Ginevra: WHO 2007.
9. Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria . Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. Dicembre 2014.
10. Huynh C et al. Medication discrepancies at transitions in pediatrics: a review of the literature. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 203-15.
11. An evaluation of the epidemiology of medication discrepancies and clinical significance of medicines reconciliation in children admitted to hospital *Arc Dis Child* 2016; 101: 67-71.
12. Medicines reconciliation for paediatric patients on admission and discharge *Arch Dis Child* 2016; 101: 9 e2.
13. An evaluation of paediatric reconciliation at hospital discharge in the community *International Journal of Pharmacy Practice* 2016; 24: 196-202.
14. Medicines for Children. <<http://www.medicinesforchildren.org.uk>> (accesso al sito novembre 2016).

# Il counselling

di Maria Vittoria Lacaita

*Tranquillizzare l'immaginazione del malato, che almeno non abbia a soffrire, come è accaduto fino ad oggi, più dei suoi pensieri sulla malattia che della malattia stessa, penso che sia già qualcosa. E non è poco.*

(Nietzsche)

## “Person centred medicine”

Il farmacista è l'esperto del farmaco e di tutte le problematiche ad esso connesse; il suo ruolo si è trasformato nel corso degli anni adeguandosi alla realtà che cambiava: da preparatore e dispensatore del farmaco, attività orientata alla gestione del prontuario, alla logistica e alla galenica tradizionale, a farmacista clinico, attività orientata alla patologia e quindi all'ottimizzazione della terapia, erogatore di *Pharmaceutical Care*, attività volta alla presa in carico della terapia del singolo paziente. Questa figura professionale, sempre più specialista e altamente competente, deve essere capace di **ascoltare il paziente e rispondere alla persona e non solo al sintomo**.

L'approccio del medico e del farmacista alla malattia, infatti, si è gradualmente modificato, lasciando sempre più il dovuto spazio al “paziente”, nella sua globalità, e alla “relazione” come strumento fondamentale e imprescindibile nel processo di diagnosi e cura.

MODELLO TRADIZIONALE BIOMEDICO (disease-centred)	MODELLO CENTRATO SUL PAZIENTE (patient-centred)
Approccio unidirezionale	Approccio olistico
Prima degli anni '50: medico → malattia	Dopo gli anni '50: medico → paziente → malattia

Il concetto di “**person centred medicine**” viene introdotto da Balint. Per Balint la diagnosi doveva essere non solo biomedica, ma allargata: il nodo

centrale dell'attività del medico diventava la "relazione con il paziente", considerata di per sé "terapia". Veniva data importanza alla capacità di "ascolto" (inteso come ascolto globale) del medico nei confronti del paziente.

In un suo famoso libro *Medico, paziente e malattia* Balint afferma: «La nostra esperienza mostra che, se il medico pone domande di tipo anamnesi medica, riceverà sempre risposte ma difficilmente qualcosa di più. Prima di poter giungere a quella che abbiamo chiamato una "diagnosi" più profonda egli deve imparare ad ascoltare» (1).

Quindi, non più la malattia al centro dell'interesse del clinico, ma il paziente, "quel" paziente, con la "sua" storia e all'interno di "quel" contesto specifico e con il quale viene instaurata una relazione.

La comunicazione, verbale e non verbale, come strumento di relazione, diventa progressivamente oggetto di interesse nei vari corsi di formazione rivolti, nello specifico, al personale sanitario (medico e farmacista) ed estesi anche al personale *front-office* inserito in contesti di cura.

Diventa necessario quindi affinare le tecniche di comunicazione e integrare la *disease*, malattia in senso biomedico, ciò che accomuna i malati, con l'*illness*, malattia come vissuto, esperienza personale del paziente: il *counselling* può essere lo strumento giusto (2).

## Un po' di storia...

Il termine *Counselling* venne introdotto in America alla fine dell'Ottocento. Al suo esordio, con tale termine si intendeva l'attività orientamento professionale offerta ai soldati che rientravano dalla guerra e che necessitavano di una ricollocazione professionale; venne applicato successivamente all'attività di orientamento scolastico e professionale e all'assistenza sociale e infermieristica.

Negli anni '50 Carl Rogers e Rollo May definirono il *Counselling* nella sua attuale accezione di una relazione nella quale il cliente è assistito da un *Counselor* nell'affrontare i temi problematici della propria esistenza, senza però rinunciare alla libertà di scelta e alla propria responsabilità.

Negli anni '70 il *Counselling* approdò in Europa attraverso la Gran Bretagna, come servizio di orientamento pedagogico e trovò poi applicazione nei servizi sociali e nel volontariato; si diffuse quindi rapidamente in tutti i principali Paesi occidentali.

In Italia il termine *Counselling* si affermò solo a partire dagli anni '60, inizialmente ad opera di Scuole di psicoterapia che diedero vita a corsi specifici aperti anche a coloro che non fossero impegnati nell'ambito della salute mentale o fisica.

Il *Counselling* è una metodologia trasversale a tutte le professioni che prevedono la relazione tra persone come determinante essenziale in termini decisionali e applicativi allo svolgimento dell'attività. Queste professioni sono anche di frequente a rischio di *burn out* e necessitano della piena efficienza dell'individuo per raggiungere un elevato livello di produttività. Ne consegue che l'applicazione di interventi di *Counselling* potenziano enormemente gli standard qualitativi di determinate professioni.

In ambito sanitario l'acquisizione da parte del medico di una postura relazionale e comunicativa adeguata favorisce un instaurarsi di una solida alleanza operativa con il paziente e con i familiari, consente di conseguire una migliore aderenza terapeutica e riduce enormemente la conflittualità espressa in termini di aggressioni al sanitario, che viene percepito come meno tecnicistico e più abile a integrare la conoscenza scientifica con un rapporto umano (3).

## **Cosa si intende con il termine Counselling?**

Secondo l'OMS il *Counselling* è un «processo che, attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire problemi e a prendere decisioni; esso coinvolge un "cliente" e un "Counsellor": il primo è un soggetto che sente il bisogno di essere aiutato, il secondo è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, addestrata all'ascolto, al supporto e alla guida» (*Organizzazione Mondiale della Sanità, 1989*).

Il termine *Counselling* non è facilmente traducibile nella nostra lingua, non significa consigliare, come spesso accade di sentire. Il termine inglese *Counselling*, dal verbo *to counsel*, "dare consigli", deriva dal verbo latino *consulere*, che letteralmente significa "venire in aiuto", "provvedere", "aver cura", "darsi pensiero per qualcuno". Poiché è intraducibile nel suo pieno significato in italiano, ed il termine consulenza è già in uso con un significato diverso, si è convenuto di mantenere anche in Italia la denominazione inglese.

Non vi è, a tutt'oggi, una definizione di *Counselling* chiara ed unani-

memente condivisa, ma vi sono alcuni aspetti caratterizzanti che permettono di definirne le sue caratteristiche fondamentali (3):

1. **È una forma di intervento di aiuto**, «una molteplicità di interventi, accomunati dall'intento di offrire a soggetti che si confrontano con situazioni conflittuali o con problemi di varia natura, un'occasione, attraverso l'incontro con un'altra persona, di comprendere la propria situazione in modo più chiaro, così che possano affrontare le scelte ed i cambiamenti connessi alle diverse fasi del ciclo della vita» (Valerio P. 1997 *La psicologia di counseling. Appendice all'edizione italiana, in Counseling psicodinamico con adolescenti e giovani adulti*, a cura di E. Noonan, Napoli, Gnocchi, pp. 153-176).

2. **Si fonda sull'incontro, la comunicazione e la relazione tra due persone**, il professionista ed il paziente, con lo scopo di permettere a quest'ultimo di esplorare le sue difficoltà e di trovare la possibilità di cambiamento.

3. **La relazione è finalizzata ad aiutare il paziente**. Viene enfatizzato il ruolo attivo e di protagonista del paziente; il *counseling* consiste «nell'aiutare le persone ad aiutarsi» (Di Fabio A.M. *Dalla teoria all'applicazione*, Firenze, Giunti 1999).

4. **Ha lo scopo di aiutare il paziente ad affrontare vari tipi di problemi e difficoltà**, utilizzando le risorse personali a disposizione: «offre alla persona la possibilità di esplorare, scoprire e rendere chiari gli schemi di pensiero e di azione, per vivere più congruentemente, vale a dire aumentando il proprio livello di consapevolezza, facendo un uso migliore delle proprie risorse rispetto ai propri bisogni» (Di Fabio A.M. *Counseling. Dalla teoria all'applicazione*, Firenze, Giunti 1999).

5. **Il Counselor mette a disposizione le proprie competenze nella relazione di aiuto**, utilizzando le proprie abilità comunicative e relazionali. Tutte queste caratteristiche sono ben evidenziate nella definizione di *counseling* proposta dall'Associazione Britannica di Counseling (BAC): «Il Counseling è l'uso, professionale e regolato da principi, di una relazione, nell'ambito della quale il cliente è aiutato nel processo finalizzato a facilitare una miglior conoscenza di sé e l'accettazione dei propri problemi emotivi e a

*portare avanti la propria crescita emozionale e lo sviluppo ottimale delle proprie risorse personali. Lo scopo finale è di fornire al cliente un'opportunità di vivere in modo soddisfacente ed in base alle proprie risorse. La relazione di Counselling può variare a seconda dei bisogni, ma riguarda comunque i compiti evolutivi ed è rivolta a risolvere problemi specifici, a prendere decisioni, a fronteggiare momenti di crisi, a sviluppare un'insight personale ed una migliore conoscenza di sé, e ad elaborare sentimenti connessi a conflitti personali o a migliorare le relazioni con altre persone. Il ruolo del Counselor è quello di aiutare il cliente rispettando i suoi valori, le sue risorse personali e la sua capacità di autodeterminarsi».*

## **L'idea Rogersiana della relazione interpersonale tra paziente ("cliente") e terapeuta (il Counselor)**

Rogers, psicologo statunitense, fu uno dei primi ad introdurre il termine "Counselling", definendo la relazione terapeutica come una relazione interpersonale tra paziente (che chiama "cliente") e terapeuta (il Counselor) (Rogers C. *La terapia centrata sul cliente*. Bari: Edizioni la meridiana, 2007). Egli afferma che la terapia non deve essere direttiva, poiché se una persona si trova in difficoltà la miglior cosa da fare per venirle in aiuto non è quella di dare dei consigli e dirle cosa fare, quanto piuttosto di metterla in condizione di comprendere appieno la sua situazione e di gestire il suo problema da sola prendendosi la piena responsabilità delle scelte. Aiutare cioè il paziente a sviluppare le proprie potenzialità in maniera autonoma.

Rogers elenca quattro caratteristiche fondamentali che il terapeuta dovrebbe avere nella relazione con il paziente:

- Essere autentico.
- Avere un atteggiamento positivo, ottimista.
- Essere empatico (riuscire a mettersi nei suoi panni emotivamente).
- Accettarlo positivamente in maniera incondizionata (ossia non essere giudicante).

Per Rogers bisogna essere capaci di entrare in un rapporto personale e soggettivo con il "cliente", non un rapporto come quello tra scienziato e oggetto di studio, ma in una relazione "da persona a persona".

## Counselling per la professione del farmacista

Secondo la dott.ssa Daniela Scala (2), la definizione più calzante è quella riportata in uno dei libri di testo adottati dagli studenti di farmacia nella formazione universitaria di base negli USA: «*It means pharmacists talking with patients and listening to them about the medications and the lifestyle modifications they are intended to take, in order to educate them about medications and lifestyle related issues and to help them get the most benefit from therapy... There are both helping and educational goals of patient counselling in pharmacy...*» (Melanie J. Rantucci. Lippincott Williams & Wilkins, 2007).

«Si riconosce facilmente l'*educational goal*, c'è dimestichezza e familiarità con esso perché ha a che fare con l'expertise tecnico-scientifica: ma questo è sufficiente? Funziona? Prendiamo ad esempio le patologie croniche: il paziente informato, che ha compreso bene le indicazioni per il trattamento, è aderente? La letteratura riporta che solo un terzo dei pazienti lo è. Qui interviene l'*helping goal*, abilità comunicativo-relazionale alla quale il farmacista italiano non è formato nel suo corso di studi. L'*helping goal* ha a che fare con la capacità di costruire la fiducia, la relazione, l'alleanza terapeutica».

Quindi, il *Counselling* consente al farmacista di integrare la consulenza, ossia l'intervento nel quale vengono messe in gioco le competenze specifiche di un professionista (*educational goal*) con la relazione di aiuto ovvero, un processo nel quale un soggetto attraverso l'offerta di tempo, attenzione e rispetto, talvolta col sostegno di specifiche metodologie, aiuta un altro che è in difficoltà a ritrovare risorse e modi per condurre in modo produttivo la sua esistenza (*helping goal*) (2).

Osservando da vicino la realtà dei farmacisti italiani, "consiglio e consulenza" sono già alla base della loro etica professionale, così come espletato dall'art. 12 del codice deontologico (4).

Più recentemente, queste tematiche riaffiorano nella Raccomandazione Ministeriale n. 17 che delinea la "comunicazione" tra le azioni finalizzate alla riconciliazione delle cure ed alla prevenzione degli errori in terapia (5). L'integrazione del *Counselling* nel lavoro del Farmacista Ospedaliero sta ricoprendo un ruolo sempre più innovativo, che permette la rivalutazione di questa professione e la possibilità di accedere sempre più ai reparti, tanto che è stato reso obbligatorio dall'art. 2 del nuovo Decreto del 4 febbraio 2015 n. 68 della SSFO.

## La letteratura internazionale cosa dice...

La letteratura internazionale riporta l'effetto profondamente terapeutico del *Counselling* in patologie croniche quali la depressione, le malattie oncologiche, nefrologiche ed il diabete (6, 7).

Il *Counselling* non è descritto come un intervento identificabile con la psicoterapia, ma, capace di accompagnare il paziente con diagnosi di depressione ad accettare ed affrontare la propria condizione, oltre a portare a un modesto miglioramento delle cure, in senso di aderenza ed efficacia, in pazienti con problemi psicologici o psicosociali (7, 8).

Il farmacista-Counsellor, negli studi, appare aver un ruolo essenziale ed indispensabile nel limitare errori che possono verificarsi principalmente al momento delle dimissioni (9).

È un professionista che 'educa' il paziente al corretto utilizzo del farmaco assicurando la continuità tra ospedale e territorio e migliorando l'aderenza terapeutica dei pazienti (6). Il periodico intervento telefonico dello stesso potrebbe risultare utile a migliorare la compliance in pazienti trattati con politerapie e, conseguentemente, come riportato da Jennifer Y F Wu et al. (10) e Leung WYS et al. (11), ridurre la mortalità.

Una recente rassegna della letteratura evidenzia come l'attenzione alle esigenze psicosociali ed emozionali del paziente e della sua famiglia abbia un peso addirittura maggiore dell'abilità tecnica e dell'efficienza degli operatori sanitari nel determinare il livello di soddisfazione dell'utenza che afferisce in ospedale (12).

La Joint Commission dell'American Academy of Pediatrics e dell'American College of Emergency Physicians, nel definire gli standard di qualità del dipartimento d'emergenza (ED), afferma che il coinvolgimento del paziente e della sua famiglia nelle scelte che li riguardano e un'efficace strategia per migliorare la sicurezza (13). La mancata applicazione di questo approccio nel contesto dell'ED pediatrico «*può portare a molteplici conseguenze negative, comprese le difficoltà con il consenso informato, errori e cattiva comunicazione, comprensione inadeguata della diagnosi e trattamento da parte delle famiglie, insoddisfazione della cura, prevenibili casi di morbidità e mortalità, errori nella valutazione degli abusi sui minori*» (14).

Questi concetti trovano conferma in numerosi studi effettuati in diversi contesti sanitari, compreso l'ED pediatrico, che hanno evidenziato come

la qualità dell'interazione operatore sanitario-paziente influisca non solo sul livello di soddisfazione del paziente stesso, ma anche sulla necessità di farmaci anti-dolorifici, sugli *outcome* di salute e i tempi di recupero (15). Per i sanitari inoltre il "*patient and family-centered care*" è fonte di maggiore soddisfazione nel lavoro e minor *burnout*, mentre una cattiva comunicazione aumenta il rischio di rivendicazioni per *malpractice* (16).

Investire risorse nel *Counselling* appare vantaggioso in termini di riduzione dell'errore medico, di crescita della soddisfazione e riduzione delle denunce per *malpractice*. Ulteriori studi potranno meglio chiarire quali effetti comporti a breve e lungo termine l'attuazione di questo approccio, nonché quali siano gli strumenti formativi più efficaci al fine di implementare la qualità delle cure, la soddisfazione del paziente e quella del personale sanitario (17).

## Ed in pediatria...?

Il *Counselling* in pediatria appare leggermente diverso da quello praticato negli adulti, esso coinvolge quasi sempre due "clienti" e un "Counsellor". Come si può dedurre, i due clienti sono il genitore ed il bambino. Anche in questo caso, il rapporto farmacista-paziente deve essere improntato sulla fiducia e sul rispetto reciproci, perché ne possa conseguire un dialogo aperto, una comunicazione diretta del farmacista con i genitori e bambini. Fino a creare una vera e propria alleanza terapeutica. Il principio è sempre lo stesso, genitori sono particolarmente inclini a richiedere consigli; il farmacista è naturalmente propenso ad elargirli. Egli dovrà piuttosto sforzarsi di aiutare i suoi pazienti a far uso delle proprie risorse.

Il clinico deve offrire un'assistenza centrata sul piccolo paziente e sulla sua famiglia, utilizzando il metodo della relazione d'aiuto (anche attraverso il *Counselling*) e con interventi mirati nell'ambito di un armonico lavoro in equipe multidisciplinare.

Ma il bambino, non è un adulto in miniatura, né un individuo privo della capacità di comprensione e di scelta, il bambino è un soggetto "competente", in grado di esprimere sé stesso, i propri pensieri, le proprie emozioni, le proprie scelte con tempi e modalità peculiari; è titolare del diritto di essere preso in considerazione.

Bowlby, padre della teoria dell'attaccamento parla di "base sicura"

come bisogno del bambino di avere *caregiver* o figure di attaccamento che lo confortino o sostengano in momenti di bisogno e correla la psicopatologia a partner di attaccamento insicuro o disorganizzato.

La malattia costituirebbe, per Bowlby, una minaccia al sentimento di sicurezza di base. È ovvio che, a seconda dell'età, il vissuto di malattia cambia proprio perché cambiano i bisogni evolutivi. La malattia è comunque strettamente correlata al concetto di "vulnerabilità" con cui ciascuno, in maniera diversa, a seconda delle proprie esperienze, dovrà fare i conti.

Evidenzia, inoltre, come la malattia di un membro della famiglia alteri, necessariamente, gli equilibri all'interno di essa.

Ancora più, il modello sistemico-relazionale, riconosce la funzionalità del sintomo e della malattia all'interno del sistema in cui l'individuo è inserito. Il paziente sarebbe "designato" dal sistema a fare da portavoce di un conflitto dell'intero nucleo (3).

Capiamo quanto sia importante nel paziente pediatrico quindi, la figura del pediatra o del farmacista, che lo guidi in modo efficace, facendo attenzione a non farlo "sentire diverso" dagli altri suoi coetanei. Facendo apparire la sua malattia una condizione di quasi "normalità", altrimenti questa condizione potrebbe influenzare il concetto di sé, la sua autostima.

Il bambino interiorizza ciò che l'ambiente in cui vive gli comunica su sé stesso, quello che gli adulti gli rimandano e può accadere che consideri questo come realtà oggettiva.

Le relazioni familiari nei primi anni di vita sono molto importanti nella formazione dell'autostima. Soggetti con buona autostima in genere hanno avuto relazioni empatiche con i genitori, elevata stima da parte di questi, supporto incondizionato e incoraggiamento. All'interno della famiglia se il bambino si sente accettato e amato indipendentemente dai risultati che raggiunge avrà maggiore autostima. Ma oltre alle relazioni primarie, fondamentali sono anche le esperienze di vita nelle relazioni con gli altri.

L'autostima si evolve, infatti, in svariati contesti in cui l'individuo si trova ad interagire fin dall'infanzia: le esperienze in questi contesti concorrono all'autostima globale, che raggiunge una differenziazione stabile verso gli 8/9 anni.

Fino a quest'età l'operatore sanitario, quindi, non dovrebbe solo occuparsi del bambino, ma anche del contorno familiare, nonché, i genitori che lo accompagnano.

Esempi possono essere: *un bambino di poco più di 3 anni combattu-*

*to tra la spinta di crescere e la paura di perdere i vantaggi del rimanere piccolo; una madre lavoratrice che non riesce a godersi la maternità; un adolescente portato alla visita medica da una madre impressionata dalla magrezza e dalla disarmonia del suo corpo; la condizione di una ragazza madre in cui tutto funziona bene tranne che il padre viene taciuto.*

Si deve cercare di cogliere ad esempio, nel caso dell'adolescente, l'occasione di introdurre il tema della pubertà, rivolgendosi sia alla madre che al ragazzo; o, nel caso della madre nubile, come favorire il discorso sul padre assente.

Solitamente si ha poco tempo a disposizione, ma se una piccola parte viene spesa nel *Counselling*, forse, alla lunga, si riesce invece a risparmiarne.

Il caso della madre lavoratrice può esserne un esempio: *angosciata per la modificazione della crescita della sua bambina di 6 mesi, peraltro paffuta e rosea, mostrava alla pediatra il suo diario dove annotava giorno per giorno, meticolosamente, orario, qualità e quantità dei pasti e peso della bambina. Il clinico ha cercato, grafici alla mano, di convincerla dell'assoluta normalità di accrescimento della bambina, e molto opportunamente le ha suggerito di smettere di annotare i pasti e il peso, e di spostare la sua attenzione sui progressi statico-dinamici e relazionali della bambina. La madre continuava a esprimere il suo rammarico e la sua preoccupazione per il fatto che la bambina non cresceva più come prima.* Con ogni probabilità continuerà a lamentarsene nelle visite successive, che saranno più frequenti e più lunghe del necessario, fino a quando il clinico non troverà il modo di proporle un incontro mirato a cercare di capire il vero motivo della sua angoscia. Non è necessario dilungarsi troppo nei colloqui, anzi è utile contenere il bisogno dei pazienti di dare libero sfogo alle loro esternazioni. È sufficiente e terapeutico che loro sentano la disponibilità del clinico ad occuparsi anche di questo aspetto della salute.

*Il bambino di tre anni di cui i genitori stavano lamentando il fatto che da qualche tempo, dopo la nascita della sorellina, accusava frequenti "mal di pancia" e richiedeva di dormire nel letto dei genitori, si è avvicinato alla dottoressa e ha annunciato molto seriamente che ora lui aveva un suo "lettone".* Il bambino, avendo percepito la disponibilità della sua dottoressa, si è sentito di poterle comunicare direttamente il suo problema: la difficoltà di scegliere tra un letto per bambini "grandi", il suo "lettone", e il letto dei genitori. È stato sufficiente e terapeutico il solo che la dottoressa lo abbia ascoltato con attenzione, comunicandogli che

comprendeva (capiva e accoglieva) l'importanza di quello che lui stava dicendo (18).

**Il *Counselling* richiede che il clinico sviluppi dentro di sé alcune caratteristiche di personalità quali:**

- disponibilità;
- interesse (voglia di conoscere meglio, voglia di aiutare a star meglio);
- fiducia (nelle capacità positive del paziente; riconoscimento e rispetto del paziente quale persona);
- empatia (capacità di mettersi al posto dell'altro);
- riservatezza;
- professionalità;
- conoscenza delle modalità di sviluppo, delle problematiche relazionali più frequenti, delle funzioni dei sistemi famiglia e scuola.

È necessario peraltro evitare giudizi moralistici, pregiudizi, rigidità, competitività, ma anche l'eccessivo coinvolgimento emotivo.

Si tratta quindi di sviluppare competenze relazionali (sui temi dell'ascolto, di empatia, di leadership, di comunicazione, di facilitazione, di confronto in condizioni di criticità) acquisibili con una specifica formazione e training (19).

Il *Counselling* è riconosciuto come parte integrante ed essenziale di una cura efficace e di qualità (20).

**Si può presentare sotto diversi aspetti:**

- **Ascolto attivo:** permettere e incoraggiare l'espressione del disagio psicologico comunicando al paziente che si presta attenzione a quello che dice, che si cerca di capirne il senso; lavorare con la propria disponibilità a ricevere informazioni e a contenerne gli aspetti emozionali. Può accadere che le cose più importanti vengano dette alla fine del dialogo. È importante raccoglierle e riproporle al prossimo incontro.
- **Informazione:** in risposta a una richiesta specifica sotto forma di guida anticipatoria; presentare ai genitori le probabili difficoltà a cui potranno andare incontro nell'immediato futuro.

- **Chiarificazione:** informarsi se esistono altri problemi di comportamento, a cosa vengono attribuiti dai genitori, come sono stati affrontati, se si sono verificati di recente fatti traumatici in famiglia, qual è il clima emozionale e lo stile educativo, come si svolge la vita di relazione del bambino.
- **Rassicurazione:** non generica e data in ogni caso, ma a tempo debito, mirata al problema, onesta. Sottolineare eventualmente gli aspetti positivi e l'universalità del problema.
- **Raccomandazioni specifiche:** concordarle con i genitori, assicurandosi che ne abbiano capito il senso, sentendo il loro parere sulla possibilità di attuarle. Talvolta può essere utile fornire raccomandazioni scritte. Occorre inoltre saper definire con i genitori cosa si vuole cambiare, e soprattutto saper sollecitare la loro capacità di risolvere problemi (5).

#### **Particolarmente utile in alcune condizioni:**

- nei periodi critici: tappe significative dello sviluppo, nascite, ingresso nella scuola, adolescenza;
- in condizioni particolari, quali immaturità, malattie o anomalie congenite, ritardo mentale, malattie ad esito fatale, malattie croniche invalidanti, malattie psicosomatiche;
- nei disturbi del comportamento;
- dopo eventi traumatici in famiglia;
- nell'adozione e nell'affido (18).

A seconda della diversa fascia d'età del paziente, quindi, ci deve essere un differente approccio, ma l'incontro narrativo con esso assume sempre un duplice valore: da un lato, l'elaborazione del racconto e la comunicazione della propria esperienza, nella quale il paziente mette a nudo la propria condizione, gli permette di riflettere e accettare la propria sofferenza più facilmente, e viverla in una prospettiva meno negativa. Dall'altro agevolare l'ascolto facilita la costruzione di un'alleanza terapeutica che promuove l'*empowerment* e la partecipazione attiva del paziente, restituendo al malato la propria dignità di persona che va "accolta" e ascoltata, non soltanto esaminata dal punto di vista clinico (21).

## Come si fa?

Il Masterclass ha trattato questo argomento in modo singolare, la sessione formativa è stata organizzata in maniera da garantire la massima interazione con i partecipanti, creando un *setting* "informale". I partecipanti nei ruoli di *clinical pharmacists* sono stati divisi in tre gruppi, in ognuno dei quali vi era un attore, e, attraverso il *forum theatre* e il *role play*, hanno eseguito il *Counselling* al genitore-attore o al paziente-attore in dimissione.

Nell'approccio iniziale ad un nuovo trattamento il **paziente va "educato" alla corretta assunzione e informato sugli aspetti critici dello specifico farmaco**. Per facilitarci, i tutor ci hanno munito di dettagliate schede informative per i pazienti pediatrici, tratte da "*Medicines for children*" (Fig. 1), disponibili on line (22), molto simili alle schede-paziente pubblicate sul portale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) ed in particolare nella sezione "attiva Spazio aperto al cittadino", disponibili alla consultazione, strumenti utili alla corretta gestione delle terapie domiciliari da consegnare ed esplicitare ai pazienti al momento della dispensazione (23, 24).

L'Evelina Children Hospital promuove un progetto "*Medicines Management Project (MMP)*". Questo include un *self-medication scheme*, uno schema esemplificativo riportante la terapia del paziente, con il quale il paziente e la famiglia impara a somministrare i medicinali prescritti. Il *ward team* (gruppo di reparto) composto da un farmacista e un tecnico di farmacia, in collaborazione allo staff dei medici ed infermieri, valutano se il paziente ha compreso la terapia e i bisogni del bambino/genitori/accompagnatori. Il team educa le famiglie su ogni aspetto del farmaco (dosaggio, effetti avversi, indicazioni, come somministrarlo, come ottenere ulteriori informazioni, conservazione, etc.). Al momento dell'ammissione in ospedale, al paziente viene fornito un mese di terapia e i medicinali sono riposti sul carrello personale, al fianco del suo lettino. In questo modo le famiglie prendono familiarità con i prodotti dal giorno 1.

Per i pazienti con regimi terapeutici più complessi, il team della farmacia o produce un grafico esemplificativo (Fig. 2), o fornisce le *Dosette boxes* (Figg. 3-4), box nei quali il farmacista ripone le diverse compresse che il paziente deve assumere. Infine, alla dimissione, il paziente riceve una lettera indirizzata al medico di medicina generale e al farmacista di comunità, riportante il piano terapeutico, i numeri di contatto degli specialisti in ospedale, il team di infermieri, i medicinali per il mese di trattamento successivo alla

dimissione, informazioni su come ottenere la dispensazione successiva e l'appuntamento del prossimo controllo. Ad es. il medico generico ha delle limitazioni normative sulla prescrizione dei farmaci in off-label, ma è giustificato se il cardiologo nella lettera di dimissione si raccomanda di prescrivere il medicinale in off-label e continuare il trattamento.

Figura 1. Medicines for children. Scheda monografica - Midazolam.



**Medicines  
forChildren**

**Information for parents and carers**



## Midazolam for stopping seizures

This leaflet is about the use of midazolam to stop seizures.  
(Seizures may also be called convulsions or fits.)

---

This leaflet has been written specifically for parents and carers about the use of this medicine in children. The information may differ from that provided by the manufacturer. Please read this leaflet carefully. Keep it somewhere safe so that you can read it again.

Never give your child more than one dose of midazolam during one seizure unless you have been told to do this by the hospital doctor.

**Name of drug**  
Midazolam buccal liquid  
**Brand names:** Buccolam®, Epistatus®

**Why is it important for my child to take this medicine?**  
Midazolam is used to stop a seizure.

**What is midazolam available as?**  
Midazolam is available as buccal liquid medicine, which is given inside the cheek. There are two different products.

- **Buccolam®** liquid medicine in pre-filled oral syringes: 5 mg in 1 mL. This medicine is licensed for use in children.
- **Epistatus®** liquid syrup in a bottle with 4 oral syringes: 50 mg in 5 mL. This medicine is not licensed for use in children but can be ordered specially from your pharmacist.

The Medicines for Children leaflet Unlicensed Medicines explains the difference between licensed and unlicensed medicines.

⚠ It is important that your child always has the same brand of midazolam, as they are different strengths. Keep a record of which medicines your child has.

**When should I give midazolam?**  
You should give midazolam if your child's seizure lasts more than 5 minutes. Follow these steps:

Note the time when the seizure starts

↓

Wait 5 minutes.  
The fit may stop on its own.

↓

If the seizure has not slowed down or stopped, give one dose of midazolam

↓

Wait 5 minutes.

↓

If the seizure has not slowed down or stopped, call for an ambulance

⚠ **Do not give your child another dose of midazolam unless you have been told you can by your doctor or nurse.**

⚠ **Do not give your child rectal diazepam or any other drug.**

**How much should I give?**  
Your doctor will work out the amount of midazolam (the dose) that is right for *your* child. It is normally the whole syringe full unless your doctor tells you otherwise. The dose will be shown on the medicine label.

⚠ **It is important that you follow your doctor's instructions about how much to give.**

⚠ **Do not give your child more than one dose of midazolam during one seizure unless you have been told to do this by the hospital doctor.**

**How should I give it?**  
Midazolam needs to go into the space between the inside of the cheek and the teeth, which is called the buccal cavity. Your doctor or nurse will show you what to do.



- The medicine quickly gets from the cheek into the blood to stop the seizure. If you put the midazolam into the middle of the mouth it will not work as well because it cannot get into the blood so quickly.
- Your child does not need to swallow the medicine. (It is not harmful if they do swallow it, but it will not work as well.)

**What if my child is sick (vomits)?**  
**Do not** give your child another dose of midazolam unless you have been told you can by your doctor or nurse.

**What if I don't give it?**  
⚠ If you do not give the midazolam, or do not give the right dose, your child's seizure may not stop. This could be dangerous and you will need to call an ambulance or take your child to hospital **straight away**.

### What if I give too much?



If you think you may have given your child too much midazolam, or your child's breathing slows down or stops, telephone for an ambulance **straight away**.

### Are there any possible side-effects?

We use medicines to make our children better, but sometimes they have other effects that we don't want (side-effects).

- Your child may be sleepy after having midazolam. They should have a sleep if they want to.
- Your child may be confused. They probably won't remember having the seizure.



Your child's breathing may become a little shallow for a while. You do not need to worry about this. However, if you think your child is not breathing or if your child's lips get a blue tinge, call an ambulance straight away.

There may, sometimes, be other side-effects that are not listed above. If you notice anything unusual and are concerned, contact your doctor. You can report any suspected side-effects to a UK safety scheme at <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard>.

### Can other common medicines be given at the same time as midazolam?

- You **must not** give your child any other medicine to stop the seizure, unless your doctor has said that you can do this.

### Is there anything else I need to know about this medicine?

- Make sure that your child always has their midazolam with them.
- Make sure that anyone who looks after your child knows what to do and how to give midazolam if your child has a seizure.
- It is best that your child always has the same brand of midazolam (Buccolam or Epistatus). Write down which brand you use, and how much you give. Keep this information with you.



Only give midazolam to *your* child. Never give it to anyone else, even if they seem to be having a seizure, as this could do harm.



If anyone else takes the medicine by accident, **take them to a doctor straight away**.

- Make sure that the midazolam you have at home have not reached the 'best before' or 'use by' date on the packaging. Give old medicines to your pharmacist to dispose of.

### Where should I keep this medicine?

- Keep the medicine in a cupboard, away from heat and direct sunlight. It does not need to be kept in the fridge.
- Make sure that children cannot see or reach the medicine.
- Keep the medicine in the container it came in.

### Who to contact for more information

Your child's hospital doctor, epilepsy nurse or pharmacist will be able to give you more information about midazolam and other medicines used to treat epilepsy.

You can also get useful information from:

#### England

NHS 111: 111 - [www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)

#### Scotland

NHS 24: 111 - [www.nhs24.com](http://www.nhs24.com)

#### Wales / Galw Iechyd Cymru

NHS Direct: 0845 46 47 - [www.nhsdirect.wales.nhs.uk](http://www.nhsdirect.wales.nhs.uk)

#### Northern Ireland

NI Direct: [www.nidirect.gov.uk](http://www.nidirect.gov.uk)

#### Young Epilepsy

[www.youngepilepsy.org.uk](http://www.youngepilepsy.org.uk)

Helpline: 01342 831 342

#### Epilepsy Society

[www.epilepsysociety.org.uk](http://www.epilepsysociety.org.uk)

Helpline: 01494 601 400

#### Epilepsy Action

[www.epilepsy.org.uk](http://www.epilepsy.org.uk)

Helpline: 0808 800 5050

Figura 2. Schema di terapia.

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



NUMBER		8 am	12 noon	6pm	10pm
1	Clozapine Liquid 100mg in 1ml		0.4ml (40mg)		0.4ml (40mg)
2	Prednisolone 5mg soluble Tablets (Dissolve 1 tablet in 5 ml of water)	5ml (5mg)	Alternate days		
3	Co-trimoxazole Paediatric Suspension 240mg in 5ml			5ml (240mg)	
4	Aspirin 75mg tablets (Dissolve 1 tablet in 5ml of water)	1.25ml (18.75mg)	Tuesday and Friday Only		
7	Amlodipine 5mg tablets (Crush and dissolve one tablet in 5ml of water)				5ml (5mg)
8	Amoxicilol Syrup 5.7 25mg in 5ml	8ml (40mg)		8ml (40mg)	
9	Doxazosin 2mg tablets (Crush and disperse one tablet in 5 ml of water)		5ml (2mg)		

Written and dispensed by: \_\_\_\_\_ Checked by: \_\_\_\_\_  
 Please ensure all medication and information are correct according to the correct prescription.

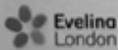
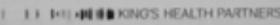
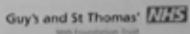
  

Figura 3. Dosette boxes.



Figura 4. Dosette boxes.



## Caso clinico

Di seguito riportiamo un esempio di dialogo tra farmacista e paziente, e il modo più corretto per effettuare il *Counselling* al paziente in dimissione.

*Una paziente A.M., 6 anni, affetta da stato epilettico (SE), per la prima volta era stata ricoverata in ospedale poiché necessitava di un corretto approccio diagnostico e terapeutico.*

**Farmacista:** Buongiorno signorina come sta? Io sono la farmacista dell'Evelina Hospital, oggi la facciamo tornare a casa, ma con sé deve portare questi medicinali che la faranno stare bene, e le eviteranno di venirci a trovare spesso.

**Miss A.M.:** Buongiorno Dottoressa, la ringrazio, sto bene e non vedo l'ora di tornare a casa dal mio fratellino, mi manca tanto.

**Farmacista:** Posso darti del tu? Vero? Oramai ci conosciamo bene, abbiamo parlato tanto in questi giorni. Sono felice che rivedrai il tuo fratellino, come si chiama? Quanti anni ha?

**Miss A.M.:** Ha due anni, mi piace giocare con lui, la mamma non ha voluto che venisse a trovarmi in ospedale. Poi, voglio ritornare a scuola dalle mie amiche, sono stanca di stare qui!

**Farmacista:** Non ti preoccupare, ora spiego a te e alla mamma le modalità d'uso di questa medicina, e poi, vi lascerò andare a casa.

**Mamma:** Dottoressa, buongiorno, che bella notizia, il medico poco fa mi ha dato questa lettera di dimissione, mi ha detto di utilizzare questo far-

- Disponibilità.
- Interesse (voglia di conoscere meglio, voglia di aiutare a star meglio).
- Fiducia (nelle capacità positive del paziente; riconoscimento e rispetto del paziente quale persona).
- Empatia (capacità di mettersi al posto dell'altro).
- Riservatezza.
- Professionalità.
- Conoscenza delle modalità di sviluppo, delle problematiche relazionali più frequenti, delle funzioni dei sistemi famiglia e scuola.

maco, Miaz..., non ricordo, il nome è difficile! Ah ecco, me ne ha detto anche un altro, Buccolam®!

**Farmacista:** Salve Signora, non si preoccupi, ora le spiego ogni cosa: il farmaco è il Midazolam, questo è il principio attivo, sia del Buccolam®, che dell'Epistatus®. Il medico ha creduto che fosse più opportuno prescriverle il Buccolam®, perché ha l'indicazione in pediatria.

Tuttavia, le consiglio di annotarsi il nome del medicinale e la dose che le ha prescritto il medico, perché, con lo stesso nome, ci sono diversi dosaggi, e potrebbe sbagliare.

**Mamma:** Va bene, la ringrazio.

**Farmacista:** Le volevo dare alcuni consigli qualora la bambina dovesse avere nuovamente una crisi convulsiva, prima di tutto, la cosa migliore da fare è mantenere la calma e evitare interventi inappropriati:

- nel caso in cui la bambina sia caduta per la convulsione, eviti che la nuova postura diventi pericolosa per via della crisi, posizioni un cuscino sotto la testa o comunque eviti che la testa batta ripetutamente sul pavimento o contro ostacoli;
- ruoti la bambina su un fianco per permettere alla saliva che si può eventualmente accumulare nella bocca di defluire spontaneamente;
- non cerchi di aprire la bocca (la lingua non viene inghiottita!) poiché la contrazione dei muscoli mascellari in genere è tale da non permettere l'apertura della bocca, e ogni tentativo in questo senso potrebbe comportare un morso al dito introdotto o la rottura dei denti del bambino;

#### **Curiosità**

- I tassi di diagnosi errata nel Regno Unito sono tra il 20-31%.
- Nel Regno Unito, il 70% della popolazione con epilessia può non avere crisi con il giusto trattamento. Attualmente solo il 52% della popolazione di persone con epilessia non ha crisi.

#### **Decessi correlati all'epilessia**

- Nel Regno Unito 1150 persone sono morte per cause correlate epilessia nel 2009. In Inghilterra e Galles il 10% o il 11% di queste morti sono di giovani adulti o bambini di età inferiore ai 25 anni.
- il 42% dei decessi all'anno sono probabilmente o potenzialmente evitabili.

- non cerchi di rianimare la bambina con inappropriate respirazioni assistite o inappropriati massaggi cardiaci. La crisi, così come è venuta, recede spontaneamente entro pochi minuti.

Quindi, prima di somministrare il Midazolam per via oromucosale aspetti 5 minuti, poiché nel 90% dei casi le crisi durano 1 o 2 minuti e recedono spontaneamente senza bisogno di terapie.

È importante osservare la crisi epilettica nel suo svolgimento prestando particolare attenzione ad esempio ad eventuali segni focali come la deviazione degli occhi da un lato o la presenza di scosse più su un lato del corpo che sull'altro. Poi, riferisca al medico curante quello che vede, può aiutare il medico a classificare la crisi e impostare la giusta terapia.

Se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di Midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza e la siringa vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario, per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente.

Quando le crisi si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose o una dose ripetuta non deve essere somministrata senza consultare prima il medico.

Il farmaco Midazolam deve andare nello spazio tra l'interno della guancia e denti, che si chiama cavità buccale, come vede in figura (figura 1). Se si mette il Midazolam nel centro della bocca non funzionerà perché non penetrerà nel sangue così rapidamente.

La vostra bambina non deve ingoiare la medicina (non è dannoso se la ingoia, ma non funzionerà bene come dovrebbe).

Le lascio questa scheda esemplificativa, con tutte le informazioni che riguardano l'uso del medicinale (figura 1). Le scrivo anche i miei recapiti telefonici e quelli del team del reparto.

**Mamma:** Va bene dottoressa, la chiamerò se avrò bisogno d'aiuto, grazie mille!

**Farmacista:** È un piacere! Sono a sua disposizione! Buona giornata, un abbraccio piccola Miss A.M.

## Bibliografia

1. Medico, paziente e malattia, Libro di Michael Balint (1957), Giovanni Fioriti Editore, 2014.
2. Scala D. Il valore delle competenze del counselling alla professione del farmacista. Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) 2014; 60(5): 241-4.
3. <<http://fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=2149&lang=it>>.
4. Art. 12 del codice deontologico del farmacista. <[http://www.fofi.it/doc\\_fofi/codice\\_deontologico.pdf](http://www.fofi.it/doc_fofi/codice_deontologico.pdf)> (ultimo accesso 04/03/2016).
5. Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. <[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2354\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2354_allegato.pdf)> (ultimo accesso 06/01/2016).
6. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, Ray V, Kinowski JM, Sotto A. Improving Patient's Primary Medication Adherence. The Value of Pharmaceutical Counselling. *Medicine* 2015; 94(41).
7. Bower PJ, Rowland N. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care Editorial Group: Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group. Published Online: 19 JUL 2006. Assessed as up-to-date: 23 MAY 2006 DOI: 10.1002/14651858.CD001025.pub2. Copyright 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
8. Freire E, Williams C, Messow C-M, Cooper M, Elliott R, McConnachie A, Walker A, Deborah Heard<sup>5</sup> and Jill Morrison. Counselling versus low-intensity cognitive behavioural therapy for persistent sub-threshold and mild depression (CLICD): a pilot/feasibility randomised controlled trial. *MC Psychiatry* (2015) 15:197 DOI 10.1186/s12888-015-0582-y.
9. Walker SA, Lo JK, Compani S, Ko E, Le MH, Marchesano R, Natanson R, Pradhan R, Rzycki G, Teo V, Vyas A. Identifying barriers to medication discharge counselling by pharmacists. *Can J Hosp Pharm* 2014; 67 (3): 203-12.
10. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, Chan JCN. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled

- trial. *BMJ*, DOI: 10.1136/ bmj.38905.447118.2F (published 17 August 2006).
11. Leung WYS, So WY, Tong PCY, Chan NN, Chan JCN. The effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team on renal outcomes in type 2 diabetic patients with nephropathy and renal impairment. *Am J Med* 2005; 118: 1414.
  12. Gordon J, Sheppard LA, Anaf S. The patient experience in the emergency department: a systematic synthesis of qualitative research. *Int Emerg Nurs* 2010; 18: 80-8.
  13. American Academy of Pediatrics; Committee on Pediatric Emergency Medicine; American College of Emergency Physicians; Pediatric Committee; Emergency Nurses Association Pediatric Committee. Joint Policy Statement - guidelines for care of children in the emergency department. *Pediatrics* 2009; 124: 1233-43.
  14. Institute of Medicine. *Emergency Care for Children: Growing Pains*. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
  15. Beck RS, Daughtridge R, Sloane PD. Physician-patient communication in the primary care office: a systematic review. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 25-38.
  16. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. *JAMA* 1997; 277:553-9.
  17. Shields L, Pratt J, Davis LM, Hunter J. Family-centered care for children in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004811.
  18. Fernanda Di Tullio, *Counselling e pratica pediatrica, Medico e bambino* 8/1997, Pagg. 62-63
  19. Kern DE, Branch WT Jr, Jackson JL, et al.; General Internal Medicine Generalist Educational Leadership Group. Teaching the psychosocial aspects of care in the clinical setting: practical recommendations. *Acad Med* 2005; 80: 8-20.
  20. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21<sup>st</sup> Century*. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
  21. Maria Vittoria Lacaita, Sabrina Amendolagine, Silvia Buongiorno, A cura di Cataldo Procacci, Maria Ernestina Faggiano, Michele Lattarulo. Il counselling rende i farmacisti ospedalieri ascoltatori "efficaci": esperienza di farmacovigilanza attiva nel policlinico di Bari 2015 Vol. 61 N. 2. *Boll SIFO* 2015;61(2):48-51 | DOI 10.1704/1892.20610.

22. <<http://www.medicinesforchildren.org.uk/search-for-a-leaflet>>.
23. Buongiorno S, Amendolagine S, Bove A, Papadia N, Procacci C, Rizzo M, Faggiano ME, Lattarulo M. Scheda paziente e scheda farmacista: strumenti utili per la gestione dell'appropriatezza prescrittiva nel policlinico di Bari. *Giornale italiano di Farmacia clinica* 2014; 28 (3-4): 88.
24. Scala D, Musicco F, Parazza S, Tarantino D, Di Tommaso R, Dusi G. Area Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria. *Boll SIFO* 2014; 60 (1): 7-9.



## **Antimicrobial Stewardship in pediatria**

di Sophia Elizabeth Campbell Davies

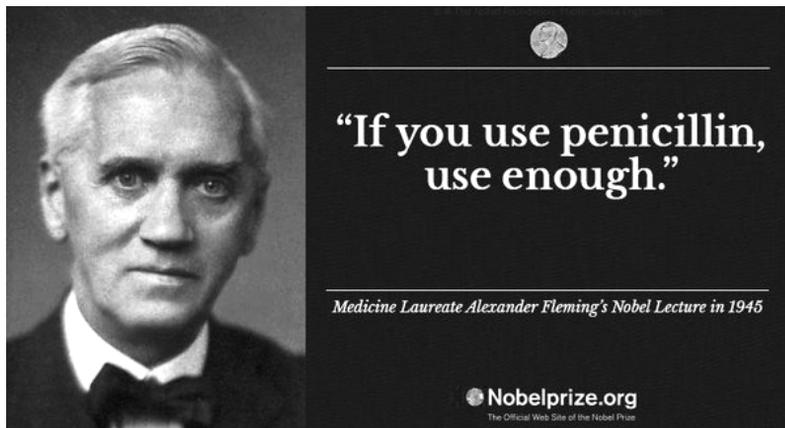
### **Introduzione**

L'era moderna della chemioterapia antibatterica è iniziata nel 1936 con l'uso clinico della sulfanilammide, cui seguirono l'acido paraminosalicilico e l'idrazide, mentre l'"età d'oro" degli antibiotici prende l'avvio con la produzione della penicillina nel 1941. La scoperta di composti, naturali prima e di sintesi poi, in grado di debellare infezioni originati da microrganismi patogeni (batteri) ha rivoluzionato la medicina moderna salvando milioni di vite. Ritenute efficaci, sicure e relativamente economiche, queste molecole sono state somministrate scorrettamente (sotto e sovrautilizzate) portando a una serie di conseguenze che erano già state previste da Fleming sin dagli anni '40 (1).

*"Gli antibiotici sono una delle scoperte terapeutiche più importanti nella storia medica e hanno rivoluzionato il modo in cui trattiamo pazienti con infezioni batteriche".*

*"La persona spensierata che gioca con la penicillina è moralmente responsabile per la morte dell'uomo che soccombe all'infezione con l'organismo penicillino-resistente".*

Intervista dopo la consegna del Premio Nobel,  
Alexander Fleming, 11 Dicembre 1945



L'introduzione di diversi farmaci ad attività antimicrobica è stato subito seguito da segnalazioni sulla comparsa di resistenze batteriche, che hanno accompagnato poi costantemente lo sviluppo di tutte le nuove molecole (Fig. 1) (2). L'antibiotico-resistenza è uno dei principali problemi della Sanità Pubblica e ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) (3) a lanciare un serio allarme. L'OMS definisce l'antibiotico-resistenza uno dei maggiori pericoli per la salute umana vista la mancanza di sviluppo di nuovi antibiotici e la presenza di infezioni intrattabili causate da patogeni multi-resistenti. Secondo le stime OMS, le infezioni da antibiotico-resistenza uccidono ogni anno circa 50.000 persone negli Stati Uniti e in Europa, e si tratta di un trend crescente (4). Negli Stati Uniti ogni anno due milioni di persone contraggono un'infezione resistente ai farmaci, con costi diretti sanitari che i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) stimano intorno ai 20 miliardi di dollari (5).

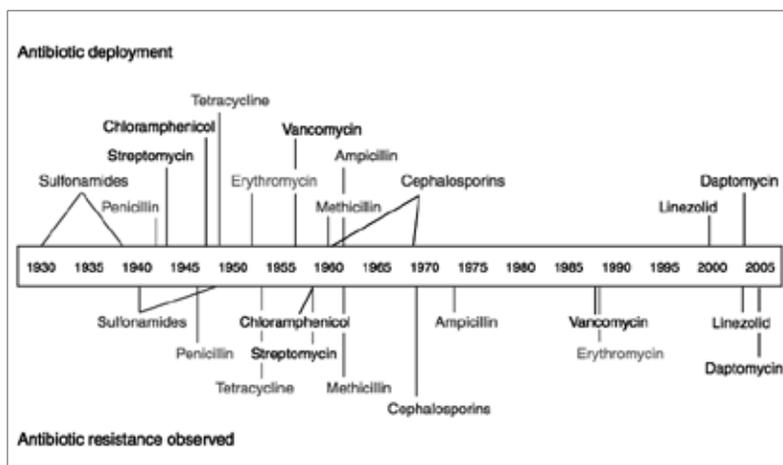


Figura 1. Orizzonte temporale dello sviluppo degli antibiotici e l'evoluzione della resistenza agli antibiotici.

La riduzione nell'ultimo ventennio delle scoperte di nuovi antibiotici (6) (Fig. 2) ha creato una vera allerta: le aziende farmaceutiche hanno rinunciato in massa allo sviluppo degli antibiotici, lamentando gli alti costi della

ricerca, lo scarso ritorno economico e gli eccessivi oneri regolatori. L'FDA e l'EMA si sono mossi per rimuovere alcuni ostacoli che hanno rallentato lo sviluppo degli antibiotici, con la concessione della revisione prioritaria per i farmaci innovativi (Fast-Track Scheme for Drug Approval). L'Unione Europea in accordo con industria e università finanzia progetti di ricerca sugli antibiotici e finanziamenti del governo degli Stati Uniti sono a disposizione delle aziende per lo sviluppo di nuove e promettenti molecole (7).

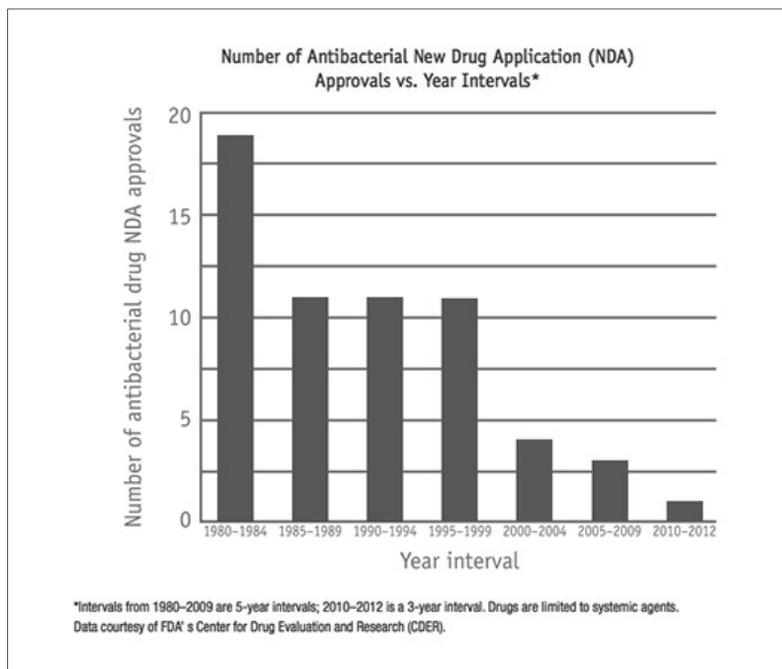


Figura 2. Numero di sottomissioni per l'approvazione di nuovi antibiotici per intervallo di anni.

L'utilizzo disinvolto e spesso indiscriminato di antibiotici nelle strutture sanitarie ha incrementato l'emergenza di ceppi batterici resistenti, che in tale ambiente trovano le condizioni ideali per diffondersi (tubercolosi multi resistente, batteri gram-negativi produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso, produttori di carbapenemasi e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) (6).

La comparsa di resistenze più veloce dello sviluppo di nuovi principi

attivi ha creato un vero e proprio problema per le organizzazioni sanitarie, sia per le implicazioni cliniche, come l'aumento di mortalità, la durata della malattia, lo sviluppo di complicanze e la possibilità di epidemie, che per il notevole dispendio economico legato all'allungamento dei ricoveri e alla necessità di ricorrere a farmaci di ultima generazione molto più costosi, senza tralasciare il peggioramento della qualità della vita dei pazienti.

Un esempio eclatante è rappresentato dalla percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi nella popolazione italiana: si è passati dall'1-2% nel 2006-2009 a 33% nel 2014 (Fig. 3) (8).

Da proiezioni secondo dati attuali, si stima che nel mondo nel 2050 le infezioni batteriche saranno capaci di causare circa 10 milioni di morti all'anno (Fig. 4), superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 ml/anno), diabete (1,5 ml/anno) o incidenti stradali (1,2 ml/anno) con un impatto negativo di circa il 3,5% sul PIL mondiale (9).

## ***Antimicrobial stewardship***

Nonostante gli incentivi governativi e l'impegno da parte delle industrie farmaceutiche e delle università, ad oggi la velocità di selezione di ceppi multiresistenti è purtroppo più veloce di quella con cui la ricerca scientifica porta allo sviluppo di molecole innovative. Poiché il rischio di ritrovarci in un'era post-antibiotica è reale, diventa fondamentale condire interventi a diversi livelli: date le mancanze significative nello sviluppo e nella disponibilità di nuovi antibiotici in grado di combattere le resistenze presenti, implementare strategie per preservare l'attività degli agenti antimicrobici esistenti, prevenire la circolazione di tali patogeni e ridurre il rischio di selezione correlato al mal utilizzo di antibiotici adottando principi di *antimicrobial stewardship* dovrebbe essere una priorità per tutte le strutture sanitarie.

L'*antimicrobial stewardship* si riferisce a una serie di interventi coordinata e disegnata per migliorare e misurare l'utilizzo appropriato di agenti antimicrobici promuovendo la selezione del regime terapeutico antimicrobico ottimale (dose, durata della terapia e via di somministrazione). I suoi obiettivi principali consistono nell'ottenere i migliori esiti clinici relativi all'utilizzo di antibiotici riducendo al minimo la tossicità e altri eventi avversi e limitando la pressione selettiva a popolazioni batteriche che promuovono



Figura 3. Percentuale di isolati di *K. Pneumoniae* resistenti ai carbapenemi nel 2014.

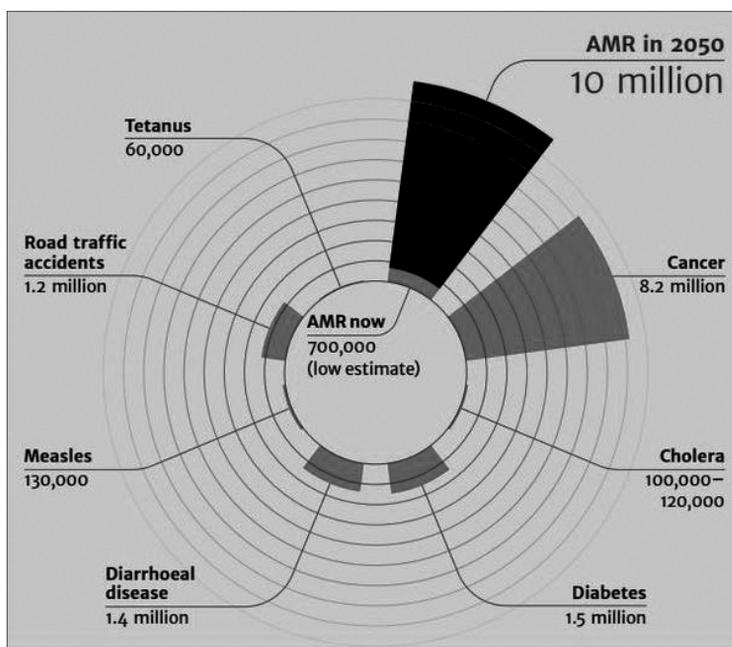


Figura 4. Stima dei decessi attribuibili alla resistenza agli antibiotici confrontate con le altre maggiori cause di decesso nel 2050.

vono l'emergenza di ceppi antibiotico-resistenti. La corretta applicazione dell'*antimicrobial stewardship* può inoltre risultare anche in risparmio in termini di costi attribuibili all'uso sub-ottimale di antibiotici (10).

Non esiste un'*antimicrobial stewardship* universale (Fig. 5), ma ogni progetto deve essere tagliato su misura rispetto alle finalità e alle necessità dell'organizzazione sanitaria di riferimento, con obiettivi e modalità di effettuazione variabili in rapporto al livello di incongruità percepito, all'entità dei consumi sui quali si ritiene di intervenire ed alle disponibilità di personale da dedicare (11).



Figura 5. Necessità di un'*antimicrobial stewardship* tagliato su misura.

I principi fondamentali per sviluppare un efficace programma di *antimicrobial stewardship* (Fig. 6) (12) sono:

- Un gruppo multiprofessionale e multidisciplinare formato da infettivologo, farmacista, microbiologo, responsabile dell'Epidemiologia, esperto in informatica e clinici e infermieri del reparto;
- La presenza di indicazioni cliniche condivise;
- La definizione di percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali.

Per ottenere la massima efficacia nella razionalizzazione delle prescrizioni antibiotiche, il farmacista clinico nell'*antimicrobial stewardship* dovrebbe effettuare audit prospettici (revisione e analisi delle prescrizioni di antibiotici) fornendo feedback periodici ai clinici.

Inoltre, prima di implementare lo *stewardship* è importante conoscere

il consumo degli antibiotici per reparto analizzato, il prodotto, la quantità erogata ed il consumo del principio attivo in numero di DDD per centro di costo: disporre di questi dati è la base per interventi sulla spesa farmaceutica e/o sulla qualità della prescrizione.

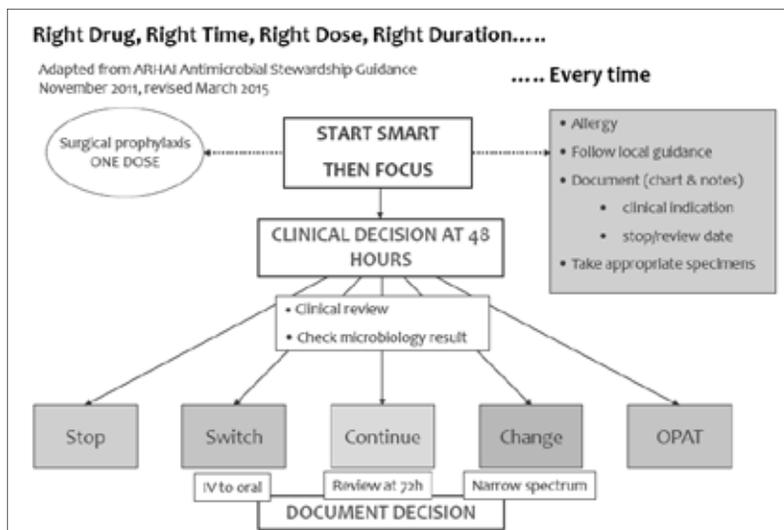


Figura 6. Schema dei principi di antimicrobial stewardship.

Gli standard per un corretto utilizzo degli antibiotici seguono il principio di *Start smart then focus* (14) (Parti dall'intuizione e poi focalizza). È fondamentale che per ogni paziente sia riportata in cartella clinica la possibilità di allergia, l'indicazione al trattamento, la durata della terapia e il dosaggio. Sarebbe sempre necessario effettuare a 48 ore una revisione della terapia che porti, in funzione dei risultati clinici ottenuti, a:

#### **DDD (Defined Daily Dose)**

Le DDD sono uno strumento tecnico che vengono associate alla classificazione ATC (Anatomica Terapeutica Chimica) per standardizzare la valutazione del consumo dei farmaci e paragonare i diversi consumi tra ospedali e Paesi diversi. Per definizione la DDD è la dose media di un farmaco assunta quotidianamente da un paziente adulto (70 kg) con riferimento alla indicazione terapeutica principale del farmaco stesso (13).

- Interruzione della terapia;
- Switch del trattamento;
- Continuazione della terapia;
- Modifica del farmaco;
- Somministrazione parenterale a domicilio (15).

## Antibiotici e pediatria

Come riportato dal Rapporto Nazionale 2015 dell'Osservatorio Nazionale sull'uso dei farmaci, gli antibiotici risultano i farmaci più comunemente prescritti nei bambini in ospedale e sul territorio (Tabella 1).

Tra questi, i più utilizzati in Italia in ambito pediatrico sono l'amoxicillina/acido clavulanico, l'amoxicillina, la claritromicina, l'azitromicina, la cefixima e il cefacloro (16).

Tabella 1. Primi trenta principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2015.

ATC	Principio attivo	Consumi (DDD)	Inc. % consumo pediatrico*	Consumi (%)**	
				Maschi	Femmine
A	Colecalciferolo	25.886.105	1,3%	51,2%	48,8%
R	Beclometasone	12.428.267	7,9%	54,2%	45,8%
J	Amoxicillina/acido clavulanico	12.119.188	2,9%	53,8%	46,2%
R	Salbutamolo	5.731.127	8,0%	62,3%	37,7%
R	Cetirizina	5.672.920	4,5%	59,7%	40,3%
B	Acido folico	4.111.115	0,3%	39,1%	60,9%
R	Budesonide	3.977.115	14,3%	57,6%	42,4%
J	Amoxicillina	3.462.332	7,6%	52,2%	47,8%
J	Claritromicina	3.294.212	5,7%	54,5%	45,5%
R	Montelukast	2.589.742	5,7%	64,4%	35,6%
H	Betametazone	2.311.003	3,4%	56,8%	43,2%
J	Azitromicina	2.242.970	7,5%	53,4%	46,6%
R	Fluticasone	2.171.879	9,0%	62,9%	37,1%
J	Cefixima	2.083.220	9,0%	51,3%	48,7%
R	Flunisolide	1.835.947	7,2%	55,0%	45,0%
R	Salmeterolo/fluticasone	1.644.180	0,7%	66,3%	33,7%
R	Salbutamolo/ipratropio	1.522.407	8,7%	55,9%	44,1%
R	Levocetirizina	1.413.500	5,6%	62,4%	37,6%
N	Acido valproico	1.363.381	2,6%	61,1%	38,9%
R	Desloratadina	1.075.477	3,0%	61,5%	38,5%
H	L-tiroxina	1.068.709	0,1%	37,0%	63,0%
H	Prednisone	1.003.987	0,7%	56,4%	43,6%
R	Ebastina	937.800	2,0%	56,8%	43,2%
A	Insulina aspartat	855.263	1,1%	52,0%	48,0%
A	Insulina lispro	846.825	0,9%	52,7%	47,3%
N	Levetiracetam	820.570	1,9%	47,5%	52,5%
B	Idrossocobalamina	809.250	2,6%	42,4%	57,6%
J	Cefacloro	716.449	29,8%	50,7%	49,3%
H	Somatropina	675.387	6,0%	62,2%	37,8%
R	Rupatadina	555.522	1,7%	57,9%	42,1%

\*calcolato sul totale dei consumi della molecola

\*\*calcolato rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

### **DDD (Defined Daily Dose) nel paziente pediatrico**

Sebbene il ricorso alla DDD risulti uno strumento ottimale nell'ambito del paziente adulto e, in assenza di strumenti differenti venga ad oggi applicato anche in ambito pediatrico, l'aggiustamento della DDD in considerazione del peso o dell'età del bambino nel caso del paziente pediatrico sarebbe strategico.

Le problematiche che possono essere riscontrate utilizzando il DDD in ambito pediatrico sono che:

- il DDD totale di un reparto di adolescenti sarà molto più alto di quello di un reparto neonatale rendendo il confronto tra ospedali con diversa organizzazione molto difficile;
- il DDD non tiene conto delle informazioni relative alla dose reale somministrata ai bambini e alle variazioni di dose: può risultare che un reparto che somministra frequentemente sottodosaggi a bambini più grandi sia associato ad un consumo medio adeguato (17).

È stato riscontrato che dal 33 al 78% dei bambini in ospedale riceve almeno un antibiotico e che gli antibiotici vengono prescritti durante circa 20% delle visite ambulatoriali pediatriche (18). Tuttavia, la maggior parte di queste prescrizioni non sono necessarie o sono inappropriate: spesso sono rivolte a bambini che hanno infezioni virali o hanno patologie non-infettive e talvolta vengono preferiti antibiotici ad ampio spettro per infezioni per cui sono indicati antibiotici a spettro ristretto. Inoltre, anche quando necessarie, molte prescrizioni di antibiotici riportano un dosaggio giornaliero scorretto, talvolta associato a rischio di sottotrattamento, o una durata della terapia significativamente più lunga del necessario (19).

Questo abuso e misuso di antibiotici porta ovviamente diverse conseguenze, tutte ad impatto clinico negativo: aumento dell'incidenza di eventi avversi e sviluppo di patogeni batterici multi resistenti (es. *C. difficile*) che portano ad aumento della durata dell'ospedalizzazione, della mortalità del paziente e dei costi ospedalieri (20).

Da diversi anni, sono stati sviluppati progetti efficaci di *antimicrobial stewardship* negli adulti. L'esigenza di un programma specifico per la pediatria nasce dal fatto che si ha un *pattern* differente di resistenze rispetto alla popolazione adulta e anziana (21). Nel 2012, con la pubblicazione della linea guida per l'implementazione di *antimicrobial stewardship*, l'IDSA ha identificato la pediatria come una priorità per lo sviluppo di ulteriore ricerca per dimostrare l'efficacia in questo ambito (10).

Anche se in misura limitata, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'*antimicrobial stewardship* in pediatria. Goldman et al. (22) ha dimostrato in uno studio retrospettivo che l'introduzione di *antimicrobial stewardship* in ospedali pediatrici riduce il numero di polmoniti acquisite in comunità e di infezioni dell'orecchio/naso/gola. Questo comporta, come è stato dimostrato anche in alcuni studi, la riduzione del numero di prescrizioni e di costi (23). Gli studi disponibili in letteratura sono limitati e sono soggetti a molti *bias* (monocentrici e condotti per periodi limitati) di conseguenza sono necessari degli studi multicentrici disegnati in maniera robusta per dimostrare i reali effetti di *antimicrobial stewardship* in pediatria.

Per selezionare la molecola corretta per ciascun bambino, bisogna considerare che per molte patologie infettive pediatriche l'eziologia generalmente riguarda un numero limitato di batteri quindi è fondamentale trattare ogni infezione con quello attivo contro l'agente infettivo più probabile. È importante conoscere i tassi di resistenza locale e aggiornare continuamente le linee guida locali per il trattamento empirico. Le problematiche correlate al dosaggio appropriato e il timing di somministrazione possono essere risolte limitando il trattamento empirico a 48-72 ore per permettere una rivalutazione della terapia prescritta (continuazione, modifica e interruzione). Dallo studio di Goldman è stato riscontrato che gli antibiotici che dovrebbero essere maggiormente monitorati sono le cefalosporine di III generazione e la clindamicina mentre il linezolid (se dispensata su richiesta motivata) non necessita di ulteriore monitoraggio. Inoltre, ai bambini sottoposti a trattamenti frequenti di antibiotici che hanno riscontrato effetti avversi gravi può essere auspicabile monitorare i livelli ematici di antibiotico per assicurare un trattamento adeguato.

L'importanza dello sviluppo di *antimicrobial stewardship* in pediatria in Italia è stata evidenziata da uno studio di prevalenza recente in cui è stato riscontrato un sovrautilizzo di antibiotici ad ampio spettro (cefalosporine di III generazione) e carbapenemi per la profilassi e il trattamento (24).

Come nel caso del paziente adulto, ma con rischi e criticità superiori associate al paziente pediatrico, le principali problematiche che il farmacista può riscontrare e correggere riguardano quindi:

- Inizio ritardato dell'antibiotico quando indicato;
- Utilizzo di antibiotici per condizioni che non sono di origine batterica;
- Terapia mirata con l'antibiotico di II-III scelta;

- Dose, posologia e durata della terapia scorretti e mancato switch dalla terapia endovenosa a quella orale;
- Somministrazione di profilassi quando non indicata.

Anche nel caso del paziente pediatrico, la creazione di gruppi di lavoro multidisciplinari locali in cui l'infettivologo, il farmacista clinico, il microbiologo, il responsabile dell'Epidemiologia e un esperto di informatica collaborano con pari livello di responsabilità, è un presupposto imprescindibile per garantire efficacia e qualità delle prescrizioni di antibiotici. I metodi che dovrebbero essere applicati dal gruppo di lavoro multidisciplinare per razionalizzare la terapia antibiotica sono:

- Formazione (incontri, prontuari locali, linee guida);
- L'utilizzo di richieste motivate per la prescrizione di antibiotici ;
- Monitoraggio continuo dell'uso degli antibiotici;
- Utilizzo di test diagnostici più rapidi (point-of-care);
- Conoscenza dei tassi di resistenze locali presenti per i diversi patogeni.

Durante gli incontri di formazione ai pediatri è importante sottolineare i parametri per l'identificazione di pazienti che devono essere trattati con antibiotici, la durata ottimale della somministrazione e il regime antibiotico più appropriato con i tempi di *de-escalation* e di interruzione della terapia. È importante effettuare questi incontri prima e dopo l'implementazione dell'*antimicrobial stewardship* fornendo feedback in seguito ad audit in reparto per coinvolgere tutti gli attori coinvolti.

Esistono diversi indicatori per verificare il progresso dello *stewardship*:

- Riduzione dell'1% del consumo totale di antibiotici per 1000 ricoveri;
- Riduzione dell'1% del consumo totale di carbapenemi per 1000 ricoveri;
- Riduzione dell'1% del consumo totale di piperacillina-tazobactam per 1000 ricoveri;
- Rilevazione di una rivalutazione di tutte le prescrizioni antibiotiche a 72 ore.

Data la criticità dell'argomento, la sensibilità dei piccoli pazienti e le loro differenze con il paziente adulto, è importante sviluppare linee guida specifiche per il bambino riguardo a:

- Trattamento empirico con antibiotici;
- Profilassi antifungina;
- Profilassi chirurgica;
- Terapia intensiva neonatale e pediatrica.

## Counselling e Antibiotici – Raccomandazioni generali sugli antibiotici

Come per gli altri ambiti trattati, anche nel caso della gestione della somministrazione della terapia antibiotica, il dialogo e la formazione ai genitori del piccolo paziente nonché ai *caregiver* implicati e, quando possibile, al bambino stesso risulta necessario: è importante fornire indicazioni chiare, comprensibili e specifiche per assicurare un utilizzo corretto dell'antibiotico al domicilio.

I punti fondamentali da comunicare durante l'atto della dispensazione del farmaco da parte del farmacista sono:

- L'importanza di completare l'intero ciclo di terapia con l'antibiotico prescritto correlato alla spiegazione delle conseguenze (inefficacia, sviluppo di resistenze, aumento di effetti collaterali);
- I possibili effetti collaterali e che cosa fare nel caso in cui si manifestano (segnalazione della ADR al farmacista). Nel caso della somministrazione di antibiotici è possibile che si verifichino vomito o diarrea. Bisogna spiegare al genitore/*caregiver* del bambino che è importante l'idratazione per rimpiazzare i liquidi persi e che non bisogna somministrare altri farmaci senza consultare il medico.
- L'importanza della somministrazione della terapia sempre allo stesso orario: questa strategia può aiutare a ricordare l'assunzione del farmaco (es. può essere lo stesso bambino che ricorda che deve prendere il farmaco appena torna da scuola) e a verificare che venga assunta la dose piena.
- L'importanza di somministrare il farmaco dispensato solo per l'infezione in atto e solo al bambino a cui è stato prescritto (per es. non bisogna somministrare lo stesso farmaco anche al fratellino perché ha gli stessi sintomi).
- L'importanza di non conservare mai il farmaco per altre patologie e il suo corretto smaltimento in farmacia.

- L'importanza della corretta conservazione dell'antibiotico durante il periodo di utilizzo, secondo le indicazioni fornite dal farmacista (es. conservazione in frigorifero) e sempre all'interno del contenitore originale e lontano dalla portata dei bambini.

Per far una strategia ottimale di counselling è possibile creare dei foglietti informativi da consegnare al momento della dispensazione farmaco specifici o aspecifici per assicurarsi che il corretto messaggio venga ricordato anche al domicilio. Nella Figura 7 si riporta un esempio dal sito *Medicines for children* (25).



Medicines  
for Children

information for parents and carers

## General advice about antibiotics

**This leaflet gives general information about antibiotics for children.**

Leaflets on individual antibiotics are available on the Medicines for Children website, [www.medicinesforchildren.org.uk](http://www.medicinesforchildren.org.uk)



This leaflet has been written specifically about the use of antibiotics in children. The information may differ from that provided by the manufacturer of your child's antibiotic. Please read this leaflet carefully.

▶ If your child has ever had a reaction to any antibiotic, check with your doctor that your child can have the antibiotic medicine **before** giving it.

**Why is it important for my child to take an antibiotic?**  
If your child is prescribed an antibiotic, it is important that they take this medicine so that it kills the harmful bacteria and gets rid of, or prevents, the infection.

**How much antibiotic should I give, and when should I give it?**  
Your doctor will work out the amount of medicine (the dose) that is right for your child. The dose will be shown on the medicine label.  
Your doctor or pharmacist will also tell you how often you need to give the medicine.

**⚠ It is important that you follow your doctor's instructions about how much to give.**

**What if I forget to give it or give too much?**  
Antibiotics work best if given regularly. Antibiotics are unlikely to cause any problems if you give an extra dose by mistake. If you are concerned that you have forgotten to give several doses or given your child too much, contact your doctor or local NHS services (111 in England and Scotland; 0845 4647 in Wales).  
Have the medicine or packaging with you if you telephone for advice.

**Can other medicines be given at the same time?**

- You can give your child medicines that contain paracetamol, unless your doctor has told you not to.
- Some antibiotics should not be taken with some other medicines that you get on prescription. Check with your doctor or pharmacist **before** giving any other medicines to your child. This includes herbal or complementary medicines, or medicines that you can buy over the counter.

**General advice about antibiotics**

- It is important that your child **completes the course** of antibiotic. This means that they must take the medicine for the number of days that the doctor has told you to, or until all the medicine has been taken. If you stop giving the antibiotic too soon, the troublesome bacteria that are left will start to multiply again, and may cause another infection. There is also a risk that these bacteria will be 'resistant' to (no longer be killed by) the first antibiotic. This means that it might not work next time, and your child might need a different antibiotic which may not work as well or may cause more side-effects.
- Children are sometimes sick (vomit) or get diarrhoea when taking antibiotics. Encourage them to drink water to replace the fluid they have lost. If it is severe or your child is drowsy, contact your doctor.
- **Do not** give your child any medicine to stop the diarrhoea unless your doctor has told you to.
- Try to give the medicine at about the same times each day, to help you remember, and to make sure that there is the right amount of medicine in your child's body to kill the bacteria.
- Only give this medicine to your child for their current infection.
- **Never save** medicine for future illnesses. Throw away any unused medicine or return it to the pharmacist.
- Only give the antibiotic to the child for whom it was prescribed. Never give it to anyone else, even if their condition appears to be the same, as this could do harm.

**⚠** If you think someone else may have taken the medicine by accident, contact your doctor for advice.

**Where should I keep the antibiotic?**

- Your doctor or pharmacist will tell you where to keep the medicine, for example, if it needs to be kept in a fridge.
- Make sure that children cannot see or reach the medicine.
- Keep the medicine in the container it came in.

Leaflet continues on next page.

Figura 7. Raccomandazioni generali sull'utilizzo degli antibiotici (*Medicines for children*).

## Caso clinico

C.D. 12 anni

Femmina

Peso: 45 kg

Stato del paziente: si è presentato in pronto soccorso con dolore addominale, crampi, gonfiore e astenia. Il paziente è febbrile e ha nausea, vomito e diarrea da 4 giorni.

Storia medica: nulla da segnalare

Allergie: nessuna nota allergia a farmaci

Farmaci prescritti: niente da segnalare

## Esami

*Esami di laboratorio:*

Globuli bianchi:  $12,1 \times 10^3/\text{mm}^3$  [4-11]

Creatinina: 86 mmol/L [30-80]

BUN (indice di azoto ureico): 9,3 mmol/L [1,8-6,4]

Gli altri valori ematologici e biochimici sono nella norma.

*Segni vitali:*

Temperatura corporea: 37,7°C (ascellare) [37°C]

Output urinario: 0,5 ml/kg/h [ $>1$ ]

Bilancio di liquidi: +2206,5 [0]

*Ecografia addominale:* appendice perforata con ascessi.

**Diagnosi:** appendicite perforata

## Prescrizione della terapia antibiotica

Ampicillina + sulbactam 3375 (2250 + 1125) mg  $\times$  4/die ev

Tobramicina 405 mg/die ev

Metronidazolo 450 mg  $\times$  3/die ev

## Valutazione del trattamento farmacologico

La scelta degli antibiotici è appropriata per l'indicazione (26). La triplice combinazione va a coprire diversi ceppi batterici: Enterococcus (metronidazolo), bacilli gram-negativi enterici (tobramicina) e anaerobi (ampicillina + sulbactam).

Si valutano i dosaggi prescritti:

Farmaci prescritti	Dosaggi totali prescritti	Dosaggi pro kg prescritti	Correzione dei dosaggi	Correzione dosaggi pro kg
Ampicillina + sulbactam	3375 (2250 + 1125) mg × 4/die ev	200+100 mg/kg/die	1688 mg × 4/die ev	150+75 mg/kg/die <sup>1</sup>
Tobramicina	405 mg × 1/die ev	9 mg/kg/die	225 mg/die	5 mg/kg/die <sup>2</sup>
Metronidazolo	450 mg × 3/die ev	30 mg/kg/die	337,5 × 3/die	22,5 mg/kg/die <sup>3</sup>

<sup>1</sup> RCP Ampicillina + sulbactam

<sup>2</sup> RCP Tobramicina

<sup>3</sup> RCP Metronidazolo

### **Ampicillina + sulbactam 2 g + 1 g fl 20 ml**

Posologia: 150 mg/kg/die (100 mg/kg/giorno di ampicillina + 50 mg/kg/giorno di sulbactam) in 3-4 dosi giornaliere

Dose giornaliera: 6750 mg/giorno

Posologia: 1688 mg × 4/die

Somministrazione: bolo lento in 3-5 minuti

### **Tobramicina 100 mg 20 ml**

5 mg/kg/die

Dose giornaliera: 225 mg/die

Posologia: 225 mg × 1/die

Somministrazione: infusione breve in 20 minuti

### **Metronidazolo 500 mg 100 ml**

22,5 mg/kg/die

Dose giornaliera: 1012,5 mg/die

Posologia: 337,5 × 3/die

Somministrazione: infusione breve in 20 minuti

Le molecole prescritte sono idonee per l'indicazione ma i dosaggi prescritti sono più elevati delle indicazioni fornite nelle schede tecniche. Si consiglia una modifica di dosaggio in accordo con il pediatra prescrittore. È inoltre importante sottolineare il monitoraggio dei livelli ematici di tobramicina in quanto può dare diversi effetti collaterali (ototossicità e nefrotossicità). Si devono monitorare anche la creatinina, l'urea e l'output di urine.

## Considerazioni finali

La corretta gestione della terapia antibiotica sia in termini di appropriatezza di prescrizioni che di somministrazione del farmaco in ambito ospedaliero e sul territorio, risulta di per sé una fondamentale criticità attuale in ambito sanitario. La sua gestione in ambito pediatrico, per la criticità del paziente trattato e per le sue differenze con l'adulto, richiede un'ulteriore occhio di riguardo. Dati i risultati in termini di miglioramento della qualità dell'assistenza dei pazienti ospedalizzati e di prevenzione dello sviluppo di resistenze ottenuto tramite l'implementazione dell'*antimicrobial stewardship* negli adulti e, considerati i dati nazionali di consumi di antibiotici nei bambini, lo sviluppo di un team multidisciplinare di *antimicrobial stewardship* ad hoc per il paziente pediatrico risulta cruciale per la razionalizzazione dell'utilizzo di questi farmaci per ridurre lo sviluppo di resistenze batteriche.

## Bibliografia

1. Ventola CL et al. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P&T* 2015; 40: 277-283.
2. Clatworthy AE et al. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology* 2007; 3: 541-548.
3. European strategic action plan on antibiotic resistance WHO 2011.
4. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014.
5. Antibiotic resistance threats in the United States CDC 2013.
6. Ventola CL et al. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P&T* 2015; 40: 277-283.
7. Bax R et al. Antibiotics: the changing regulatory and pharmaceutical industry paradigm *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1281-1284.
8. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ECDC 2016.
9. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014.
10. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), 2012.
11. Doron S et al. Antimicrobial Stewardship *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1113-1123.
12. Barlam TF et al. Guideline for Implementing an Antibiotic Stewardship Program *CID* 2016 doi: 10.1093/cid/ciw118.
13. <[http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera)>.
14. <<https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus>>.
15. Gilchrist M et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infect Dis Ther* 2015; 4: S51-S64.
16. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
17. Porta A et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic

- prescribing between hospitals: a new algorithm to help International benchmarking. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1278-1286.
18. Versporten A et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: devolving hospital-quality indicators of antibiotic prescribing in children. *J Antimicrob Chemother.* 2016, Epub.
  19. Nicolini G et al. Use of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and cefaclor in the Italian pediatric population. *J Ped Infect Dis* 2014; 9: 1-9.
  20. Buccellato E et al. Use of antibiotics in Pediatrics: 8-Years Survey in Italian Hospitals. *PLoS One* 2015; 10: e0139097.
  21. Newland JG et al. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 862-3.
  22. Goldman JL et al. Clinical diagnoses and antimicrobials predictive of pediatric antimicrobial stewardship recommendations: a program evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 673-680.
  23. Principi et al. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16: 424.432.
  24. De Luca M et al. Antibiotic prescriptions and prophylaxis in Italian children: is it time to change? Data from the ARPEC project. *PLoS One* 2016; 11: e0154662.
  25. <<http://www.medicinesforchildren.org.uk>>.
  26. Solomkin JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2010; 50: 133-64.

# HIV in pediatria

di Maria Vittoria Lacaita

**L'**AIDS è la sindrome da immunodeficienza acquisita causata dall'*human immunodeficiency virus* (HIV). L'HIV, uccidendo progressivamente le cellule del sistema immunitario, mina le capacità dell'organismo di difendersi da infezioni e tumori definite per questo infezioni opportunistiche. In particolare, durante l'infezione, i CD4<sup>+</sup>, cellule immunitarie di importanza cruciale, vengono inattivate e uccise (si parla di AIDS quando queste ultime scendono al di sotto di 200/mm<sup>3</sup>).

L'HIV appartiene ad una classe di virus definiti "RETROVIRUS" nei quali la molecola portatrice dell'informazione genetica non è il DNA ma l'RNA. Come tutti i virus, l'HIV può riprodursi solo all'interno della cellula, gestendo i meccanismi cellulari di riproduzione. Tuttavia solo l'HIV e altri retrovirus, una volta all'interno della cellula, utilizzano un enzima chiamato trascrittasi inversa per poter convertire il proprio RNA in DNA, che viene poi incorporato nel genoma della cellula ospite.

## Ciclo replicativo

L'HIV, è incapace di replicarsi autonomamente in quanto necessita dell'apparato metabolico di una cellula ospite; il ciclo replicativo dell'HIV (Fig. 1) viene solitamente suddiviso in varie fasi:

- **Adesione:** per poter penetrare nella cellula l'HIV deve prima di tutto legarsi ad essa; il virus si può legare a cellule che abbiano sulla loro superficie uno specifico recettore, denominato CD4, al quale aderisce tramite una specifica porzione dell'*envelope*, costituita da due glicoproteine: la *gp120*, più esterna e la *gp41*, situata più internamente. Il primo legame avviene quindi tra la *gp120* e il recettore CD4; è necessario però anche un secondo legame, che avviene tra la *gp120* ed un corecettore presente sulla superficie della cellula (il principale di questi corecettori è stato denominato CCR5).

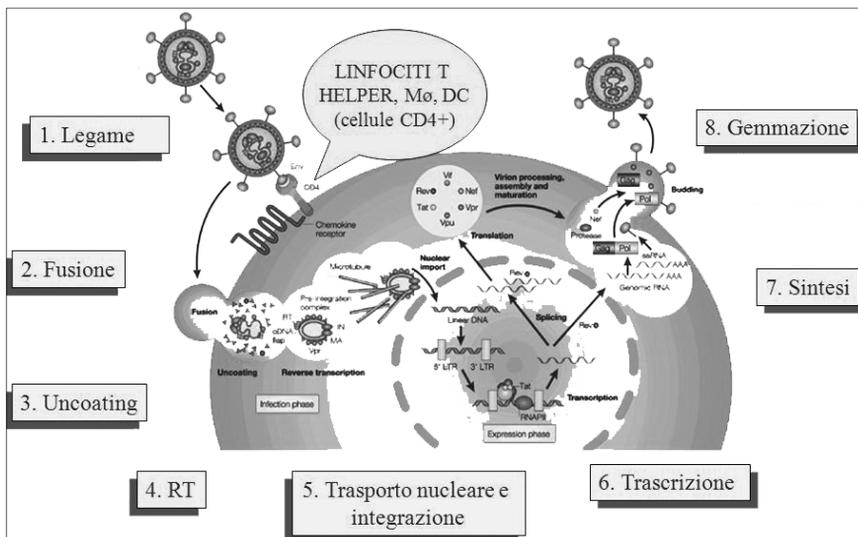


Figura 1. Ciclo di replicazione dell'HIV.

- **Fusione:** una volta avvenuto anche questo secondo legame col corecettore, la *gp120* subisce una variazione della propria struttura e una modifica della posizione, permettendo così l'esposizione della *gp41* la quale, interagendo con la membrana cellulare, induce la fusione dell'involucro virale con il doppio strato fosfolipidico della membrana citoplasmatica.
- **Uncoating:** una volta penetrato nella cellula il core perde il proprio rivestimento proteico in un processo chiamato uncoating (svestimento); in questo modo si libera la parte centrale del virus che contiene il genoma ad RNA e gli enzimi virali.
- **Trascrizione inversa:** la fase di retrotrascrizione avviene ad opera dell'enzima trascrittasi inversa (RT) e consiste nella sintesi di una prima catena di DNA complementare ad una delle due catene di RNA virale. La seconda elica di DNA viene trascritta sullo stampo di DNA neoprodotto soltanto dopo l'azione della porzione RNasica dell'RT: la RNasiH, che scinde parzialmente lo stampo originale di RNA. Al termine della retrotrascrizione, il genoma virale è costituito da una duplice catena di DNA lineare, replica dell'originale genoma ad RNA, associata probabilmente alla proteina di matrice, alla proteina Vpr e all'integrasi: questo complesso ribonucleoproteico prende il nome di complesso di preintegrazione.

- **Trasporto e integrazione:** il complesso migra così dal citoplasma al nucleo dove il DNA virale viene integrato nel genoma della cellula ospite ad opera dell'enzima integrasi. In seguito il provirus può rimanere confinato per un periodo molto lungo con scarsa produzione di proteine virali o virioni, di conseguenza l'infezione si mantiene latente.
- **Trascrizione:** il DNA integrato, una volta attivato, utilizza le strutture ed i sistemi enzimatici di derivazione cellulare per la trascrizione dell'RNA messaggero e la produzione di proteine strutturali e nuove catene di RNA che andranno a costituire il genoma delle nuove particelle virali.
- **Sintesi:** i componenti virali neosintetizzati vengono trasportati verso la superficie della cellula ospite dove vengono assemblati. Subito dopo la loro "costruzione", le proteine virali non sono ancora in grado di funzionare adeguatamente; è necessario l'intervento di un altro enzima, la Proteasi, il quale agisce modificando la struttura delle proteine in modo da renderli completamente funzionanti.
- **Gemmazione:** le proteine virali rivestite della membrana cellulare ("coating") possono essere rilasciate attraverso una lenta gemmazione che non comporta il danneggiamento della cellula ospite (1, 2).

## Stadi clinici della malattia

La diagnosi di HIV nei bambini esposti è una parte essenziale di qualsiasi strategia nazionale di assistenza e il trattamento dell'HIV. Gli eventi clinici utilizzati per classificare la malattia da HIV tra i neonati, bambini, adolescenti o adulti che vivono con l'HIV si dividono in quelle per le quali può essere fatta una diagnosi clinica presuntiva (dove sindromi o condizioni possono essere diagnosticate clinicamente o con indagini di base) e quelli che richiedono una diagnosi definitiva (in generale richiedono la conferma con metodi più complessi o sofisticati di laboratorio). Le Tabelle 1 e 2 riassumono gli eventi stadiazione clinica (3).

La fase clinica è utile per la valutazione al basale (prima diagnosi di infezione da HIV) e nel follow-up dei pazienti nei programmi di cura e trattamento. Dovrebbe essere utilizzata per guidare le decisioni su quando iniziare la profilassi con il cotrimossazolo o altri interventi, tra cui quando

*Tabella 1.* Who clinical staging of HIV for infants and children with established HIV infection (3).

<b>Clinical stage 1</b>
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
<b>Clinical stage 2</b>
Unexplained persistent hepatosplenomegaly Papular pruritic eruptions Extensive wart virus infection Extensive molluscum contagiosum Recurrent oral ulcerations Unexplained persistent parotid enlargement Lineal gingival erythema Herpes zoster Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhea, sinusitis, tonsillitis) Fungal nail infections
<b>Clinical stage 3</b>
Unexplained moderate malnutrition not adequately responding to standard therapy Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more) Unexplained persistent fever (above 37.5°C, intermittent or constant, for longer than one month) Persistent oral Candidiasis (after first 6 weeks of life) Oral hairy leukoplakia Acute necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis Lymph node TB Pulmonary TB Severe recurrent bacterial pneumonia Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease including bronchiectasis Unexplained anaemia (<8.0 g/dl), neutropenia (<0.5×10 <sup>9</sup> /L <sup>3</sup> ) or chronic thrombocytopenia (<50×10 <sup>9</sup> /L <sup>3</sup> )
<b>Clinical stage 4</b>
Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not responding to standard therapy Pneumocystis pneumonia Recurrent severe bacterial infections (e.g. empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia) Chronic herpes simplex infection; (orolabial or cutaneous of more than one month's duration, or visceral at any site) Extrapulmonary TB Kaposi sarcoma Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs) Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period) HIV encephalopathy Cytomegalovirus (CMV) infection; retinitis or CMV infection affecting another organ, with onset at age more than 1 month Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis) Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea) Chronic isosporiasis Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection Cerebral or B cell non-Hodgkin lymphoma Progressive multifocal leukoencephalopathy HIV-associated cardiomyopathy or nephropathy

Tabella 2. Classificazione WHO dell'immunodeficienza associata al virus dell'HIV negli infanti e nei bambini (4).

Classificazione dell'immunodeficienza associata ad HIV	Valori di CD4 relativi all'età			
	< 12 mesi (%CD4)	12-35 mesi (%CD4)	36-59 mesi (%CD4)	> 5anni (numero assoluto/ $\mu$ l o %CD4)
Nessuno o non significativa	> 35%	> 30%	> 25%	> 500
Medio	30-35%	25-30%	20-25%	350-499
Avanzato	25-29%	20-24%	15-19%	200-349
Severo	< 25%	< 20%	< 15%	< 200 o < 15%

iniziare la terapia antiretrovirale. Gli stadi clinici sono correlati alla sopravvivenza, la prognosi e la progressione della malattia clinica, senza terapia antiretrovirale negli adulti e nei bambini.

### Cosa c'è di differente nei bambini?

- La conta delle CD4 nei bambini, tende ad essere più alta che negli adulti.
- CD4% (cellule CD4 come una % della conta linfocitaria totale) è usata nei bambini < ai 5 anni.

**CD4 < 25% = alcuni danni al sistema immunitario**

**CD4 < 15% = danni significativi e rischio di infezioni opportunistiche**

- I bambini che nascono con l'HIV, solitamente hanno un'alta carica virale.
- L'alta viremia nell'infanzia è spesso associata all'encefalopatia.
- I sintomi dell'HIV sono spesso non specifici nei bambini.  
(Infezioni ricorrenti, iposviluppo, menomazione cognitiva)

### Quanti bambini ne sono affetti?

Secondo le stime del programma congiunto delle Nazioni Unite su HIV/AIDS (UNAIDS), nel mondo, alla fine del 2011, 34 milioni di soggetti risultavano affetti da infezione da HIV/AIDS: nello stesso anno, il numero di nuove infezioni è stato stimato in 2,5 milioni, di cui il 12%, pari a circa 330.000 casi, in soggetti di età inferiore a 15 anni.

Ci sono due gruppi di bambini affetti dalla malattia da HIV: alcuni bam-

bini manifestano i sintomi gravi entro il primo anno di vita e in genere muoiono prima di 4 anni (forma "rapida e severa"). Altri bambini hanno i loro primi sintomi in seguito, durante l'infanzia o l'adolescenza ("classica").

La prima si manifesta nel 10% dei casi circa, l'infezione del bambino da parte dell'HIV è caratterizzata da una evoluzione particolarmente grave. Essa è legata alla rapida insorgenza di un deficit immunitario profondo e di infezioni opportunistiche. Si tratta essenzialmente di candidosi, pneumocistosi, malattie batteriche e infezioni da CMV (citomegalovirus).

Si osservano spesso dei problemi neurologici, dovuti ad un interessamento cerebrale specifico di questa forma "severa". Esso è responsabile di turbe dello sviluppo psicomotorio.

La terapia anti-HIV consente di migliorare lo stato di questi bambini e di attenuare i sintomi da cui essi sono affetti. È difficile spiegare perché certi bambini presentano questa forma "severa". Essa è probabilmente legata ad un'infezione precoce del feto, durante la gravidanza (e non al momento del parto, come invece avviene nella maggior parte delle forme "classiche").

In generale, comunque, la malattia da HIV progredisce più rapidamente nei bambini che negli adulti, anche se molti dei sintomi sono simili. Come per gli adulti, la loro prognosi a lungo termine non è conosciuta.

## Come si trasmette?

Il 90% dei bambini contrae l'infezione dalla madre per trasmissione verticale. La prevenzione della trasmissione da madre a feto dell'infezione da HIV (*Prevention of Mother To Child Transmission* o PMTCT) rappresenta un aspetto della gestione dell'infezione da HIV che in 30 anni ha subito importanti cambiamenti (5,6). La precoce identificazione delle donne gravide affette da HIV attraverso lo screening universale, l'assunzione della terapia antiretrovirale (ARV) durante la gravidanza e la sua somministrazione *intrapartum*, nonché la somministrazione della profilassi antiretrovirale al neonato rappresentano i cardini delle linee guida di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV, che comprendono inoltre l'espletamento del parto per taglio cesareo elettivo e l'allattamento artificiale esclusivo.

Nei Paesi dove queste strategie di prevenzione sono universalmente intraprese, i tassi di trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV, naturalmente compresi tra 20 e 45%, si sono ridotti al di sotto del 2% (7).

Ogni anno, il 15% dei nuovi casi di infezione da HIV nel mondo è dovuto a trasmissione verticale dell'infezione. In assenza di qualunque intervento preventivo, il rischio di trasmissione materno-infantile di HIV-1 è del 13-25%, nel caso in cui sia garantito l'allattamento artificiale esclusivo; l'allattamento materno aumenta di oltre un terzo il rischio di trasmissione (8).

Nei Paesi meno sviluppati però, l'allattamento materno è una pratica di primaria importanza e la sua sostituzione con latti formulati è limitata dalle scarse risorse economiche, dove la minoranza delle donne ricevono trattamenti preventivi, ne deriva che il 40% dei bambini contrae l'infezione dopo la nascita, proprio attraverso il latte della madre infetta.

La maggior parte dei casi di trasmissione verticale avviene in prossimità del parto o durante il travaglio di parto. Il rischio di trasmissione è correlato ai valori della carica virale materna durante la gravidanza e al momento del parto. Grazie all'utilizzo della terapia antiretrovirale assunta durante la gravidanza, a specifici interventi farmacologici e ostetrici e all'allattamento artificiale esclusivo, il rischio di trasmissione materno-infantile può essere ridotto a meno del 2%.

Le strategie per ridurre la trasmissione materno fetale dell'infezione da HIV si possono dividere in 3 fasi:

- Interventi *ante partum*: somministrazione di terapia ARV alla madre durante la gravidanza. Le scelte terapeutiche devono tenere conto dello stato di salute della donna, dello stato immunitario, della carica virale, delle precedenti e attuali terapie e devono nascere da un confronto multidisciplinare tra specialista infettivologo, ostetrico e pediatra;
- Interventi *intra partum*: somministrazione di terapia ARV alla madre durante il parto. Parto cesareo elettivo alla 38a settimana di età gestazionale prima dell'inizio del travaglio di parto e della rottura delle membrane;
- Interventi *post partum*: somministrazione di terapia ARV al neonato-lattante. Allattamento artificiale esclusivo. Per ottenere la massima efficacia preventiva è necessario che siano effettuate tutte le tre fasi. Attualmente più discussa è la reale necessità di espletare il parto tramite taglio cesareo elettivo nelle madri in terapia ARV che abbiano una carica soppressa durante la gravidanza. Gli studi clinici realizzati in epoca pre-HAART avevano infatti dimostrato la superiorità del taglio cesareo eseguito in elezione alla 38a settimana, in assenza di travaglio e a membrane ostetriche integre, nel ridurre i tassi di trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV (9,10,11).

Tuttavia, nessuno studio è stato in grado di identificare un valore soglia di carica virale al di sotto del quale il parto con taglio cesareo non apportasse benefici in termini di prevenzione della trasmissione dell'infezione. Questa situazione ha fatto sì che attualmente le diverse Linee Guida Nazionali indichino valori soglia differenti tra loro: in Francia non è più consigliato il taglio cesareo elettivo per donne con carica virale < 400 copie/ml (12), negli Stati Uniti, in Canada e in Spagna tale valore è invece pari a 1000 copie/ml (13, 14, 15), in Gran Bretagna il taglio cesareo non è indicato per donne con carica virale 50 copie/ml.

- Evitare l'allattamento al seno
- Terapia antiretrovirale (madre per gravidanza e parto; bambini dopo la nascita)
- Riduzione dell'esposizione durante il parto con parto cesareo
- Abolizione di procedure invasive durante il parto
- Disinfezione vaginale
- Immunoterapia per la madre e/o il bambino
- Terapia passiva (anticorpi mono o policlonali)
- Immunizzazione attiva

## Il trattamento farmacologico dei bambini affetti da HIV

Non c'è una cura per l'infezione causata dall'HIV, ma i farmaci antiretrovirali permettono di rallentare o interrompere la progressione della patologia. La terapia può essere associata a severi effetti avversi, ma, la precoce somministrazione dei farmaci, può ridurre significativamente i tassi di mortalità e garantire una sopravvivenza fino all'età adulta in più del 90% dei casi.

Il trattamento mira a sopprimere la replicazione virale più a lungo possibile e dovrebbe essere iniziata prima che il sistema immunitario sia irreversibilmente danneggiato.

È richiesto, facilità di somministrazione, impegno a seguire il trattamento ed essere aderente molto tempo. Quindi il regime scelto, dovrebbe tener conto della *compliance* e della tolleranza del bambino al trattamento.

Lo sviluppo della resistenza ai farmaci è ridotta dall'uso di una combinazione di farmaci, tale combinazione dovrebbe avere attività sinergiche o additive, benché si assicuri che la loro tossicità non è additiva.

È stato raccomandato che sia stabilita prima dell'inizio del trattamento la sensibilità agli antivirali o prima che si cambi il farmaco se il trattamento non risponde.

Linee guida e regimi di dosaggio sono sotto costante aggiornamento, ulteriori informazioni riguardo la gestione del bambino con HIV, possono essere ottenuti dal Children's HIV Association (CHIVA) (<[www.chiva.org.uk](http://www.chiva.org.uk)>); e sull'uso degli antiretrovirali, e la loro tossicità, dal Paediatric European of Network of Treatment of AIDS (PENTA) (website <[www.pentatrials.org](http://www.pentatrials.org)>).

Le possibilità di accesso alla terapia antiretrovirale sono assai diverse nelle differenti aree geografiche del pianeta. Laddove nei Paesi sviluppati dell'Europa e del Nord America più del 95% dei soggetti infetti da HIV al di sotto dei 15 anni riceve una terapia antiretrovirale, in Paesi a medio e basso reddito questa percentuale scende fino a meno del 15% (8). La terapia dell'infezione da HIV in età pediatrica è inoltre limitata dalla disponibilità di farmaci approvati per questa fascia di età nonché dall'esistenza di formulazioni adeguate per la somministrazione ai bambini.

#### **Gli obiettivi**

- Ricostituire il sistema immunitario e raggiungere la soppressione della carica virale.
- Consentire la crescita e lo sviluppo normale del bambino.
- Ridurre al minimo la tossicità a lungo termine e resistenza virale.

#### **Sfide**

- Mancanza dei dati di sicurezza, efficacia e sulla farmacocinetica.
- Off-label.
- Tossicità ritardata e a lungo termine.
- Aderenza a lungo termine.
- Informare il bambino del suo stato.
- Con l'aumentare della sopravvivenza, i bisogni di salute medici, sociali, psicologici e sessuali di un bambino, diventano più complessi.

## **L'inizio della terapia**

Per il bambino di età inferiore a un anno, la storia naturale dell'infezione da HIV dimostra un rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita più elevato rispetto ai successivi.

L'inizio della terapia antiretrovirale (ART) è sempre raccomandato sotto i 12 mesi indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale.

Nel bambino *naïve* di età superiore a un anno: il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita, ed è comunque minore nei bambini asintomatici o paucisintomatici.

Sopra i 5 anni di vita, come nell'adulto, il rischio di progressione di malattia, a un anno, è più alto con T CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L (16).

Lo studio (Avy Violari et al.) (17), mostra che la terapia antiretrovirale avviata ad un'età media di 7 settimane riduce precocemente la mortalità dal 16% al 4% rispetto al antiretrovirale terapia iniziata secondo una soglia percentuale di CD4 o la progressione clinica della malattia da HIV (Fig. 1); questa è una riduzione relativa del 76%.

Una rapida diminuzione dei valori di CD4, malattia rapida progressione e morte improvvisa sono stati evidenti tra i bambini nel gruppo di terapia "deferred" ART (N=125), che avevano iniziato con i CD4% < 25% o WHO Stage 4.

Tutti i bambini arruolati con un età compresa da 6 a 12 settimane che erano infetti da HIV e una percentuale di CD4 25% o più.

I neonati sono stati assegnati in modo casuale a ricevere uno dei tre trattamenti: early limited antiviral therapy per 96 settimane, early limited antiviral therapy per 40 settimane, o terapia deferred.

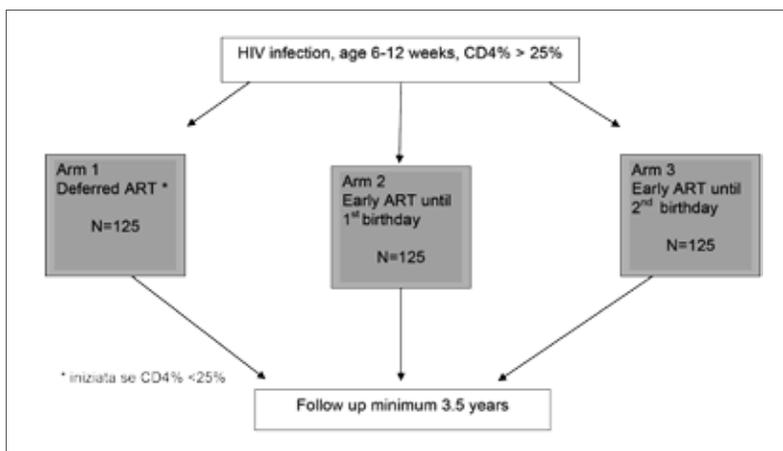


Figura 1. Esempificazione dello studio (17).

I criteri immunologici per iniziare la terapia antiretrovirale nel gruppo deferred o riprendere la terapia antiretrovirale early-therapy, era una percentuale di CD4 inferiore al 20%, nel caso di bambini di età inferiore a 12 mesi, una percentuale di CD4 inferiore al 25% o una conta CD4 inferiore 1000 cellule per millimetro cubo, come riportato nelle linee guida Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aggiornato nel 2006 (18).

Come mostra la Figura 2, la mortalità è del 16% nel gruppo di terapia deferred, contro il 4% del gruppo della terapia early ART. Quindi, **l'inizio della terapia antiretrovirale (ART) è sempre raccomandato sotto i 12 mesi indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale.**

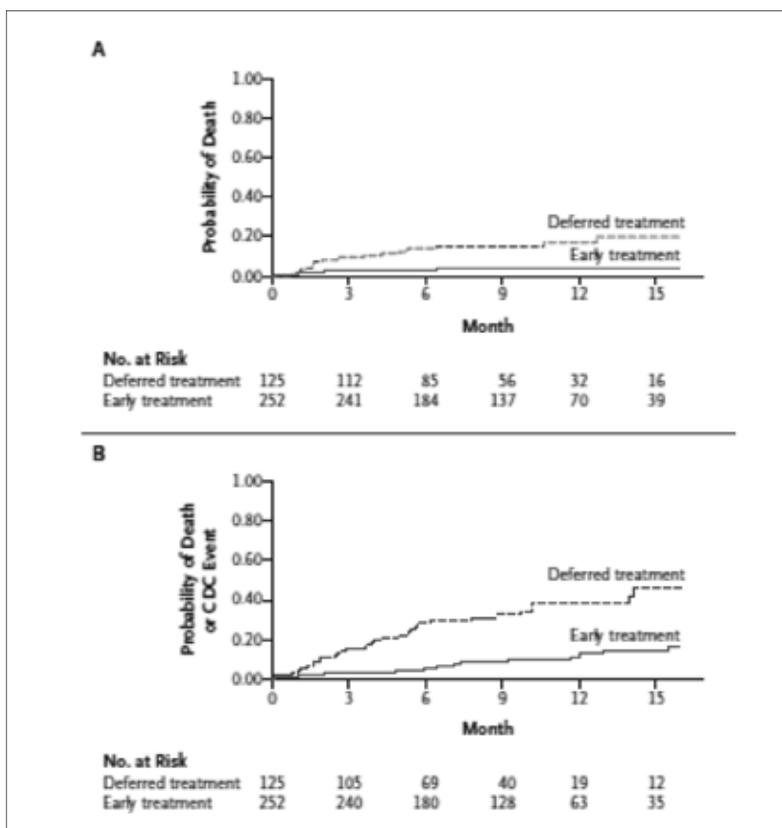


Figura 2 . Il Pannello A mostra la probabilità di morte. Il Pannello B mostra la probabilità di morte o l'insorgenza di uno stadio CDC o di un grave evento (17).

## Quando iniziare il trattamento?

ETÀ	WHO 2013	DHHS 2014	PENTA
< 1 anno	Sempre	Sempre	Sempre
1-3 anni	Sempre Priorità: 1-2 anni WHO stadio 3/4 CD4 ≤ 750 ≤ 25%	CD4 < 1000 < 25% CDC category B/C HIV VL > 100,000 c/ml Prendere in considerazione: tutti i pz	CD4 ≤ 1000 ≤ 25% WHO stadio 3/4 CDC category B/C Prendere in considerazione: tutti i pz*
3-5 anni	Sempre Priorità: WHO stadio 3/4 CD4 ≤ 750 ≤ 25%	CD4 ≤ 750 ≤ 25% CDC category B/C HIV VL > 100,000 c/ml Prendere in considerazione: tutti i pz	CD4 ≤ 750 ≤ 25% WHO stadio 3/4 CDC category B/C Prendere in considerazione: HIV VL > 100,000 c/ml
> 5 anni	CD4 ≤ 500 Priorità: WHO stadio 3/4 CD4 ≤ 350	CD4 < 500 CDC category B/C HIV VL > 100,000 c/ml Prendere in considerazione: tutti i pz	CD4 ≤ 350 ** WHO stadio 3/4 CDC category B/C Prendere in considerazione: CD4 ≤ 500 HIV VL > 100,000 c/ml

\* in bambini di anni 1-3 prendere in considerazione la ART in tutti i pazienti specialmente se VL > 100,000 c/ml;

\*\* conta CD4 (non%) è usato per determinare il trattamento soglia per i bambini > 5 anni.

## Terapia Antiretrovirale (ART)

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti un'associazione di farmaci composta da un *backbone* di 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 *terzo farmaco* inibitore delle proteasi (IP) oppure 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

<b>NRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir (ABC)</li> <li>• Emtricitabina (FTC)</li> <li>• Lamivudina (3TC)</li> <li>• Zidovudina (AZT)</li> <li>• Tenofovir (TDF)</li> </ul>	<b>NNRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz (EFV)</li> <li>• Nevirapina (NVP)</li> <li>• Etravirina (ETR)</li> <li>• Rilpivirina (RPV)</li> </ul>	<b>PI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavir /lopinavir (r/LPV)</li> <li>• Ritonavir/atazanavir (r/ATV)</li> <li>• Ritonavir/darunavir (r/DRV)</li> </ul>
<b>Inibitori dell'integrasi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir (RAL)</li> </ul>	<b>CCR5 inibitori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maraviroc (MVC)</li> <li>• Dolutegravir (DOL)</li> </ul>	<b>Inibitori della fusione</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfuvirtide (T20)</li> </ul>

$$2 \times \text{NRTI} + \left( \text{NNRTI} \text{ OR } \text{PI} \right)$$

Tabella 1. Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica (16).

ETÀ	CRITERIO	NIH	PENTA	WHO
< 12 mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale.			
12-59 mesi	Clinico	CDC classe C indipendentemente da viremia e % di T CD4+ (urgente)	CDC classe B o C indipendentemente da viremia e % di T CD4+	Tutti Indipendentemente dal valore di CD4+ (*)
	Immunologico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T CD4+ &lt; 500 cellule/μL in CDC C (urgente),</li> <li>• T CD4+ 500-999 cellule/μL in CDC B o C (raccomandato)</li> <li>• T CD4+ &gt; 1000 cellule/μL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-35 mesi: T CD4+ &lt; 25% o &lt; 1000 cellule/μL</li> <li>• 36-59 mesi: T CD4+ &lt;</li> </ul>	
	Virologico	HIV-RNA > 100.000 copie/mL	HIV-RNA > 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e T CD4+ > 25%.	
> 5anni	Clinico	CDC classe B o C (raccomandato)	CDC classe B o C indipendentemente da viremia e dal valore di T CD4	Tutti Indipendentemente dal valore di CD4+ (*)
	Immunologico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T CD4+ &lt; 200 cellule/μL (urgente).</li> <li>• T CD4+ &gt; 200 &lt; 499 cellule/μL (raccomandato con evidenza AI se T CD4+ &lt; 350 cellule/μL o evidenza AII se CD4+ 350-499 cellule/μL)</li> <li>• T CD4+ &gt; 500 cellule/μL</li> </ul>	T CD4+ < 350 cellule/μL in classi CDC N o A e con T CD4+ ≥ 350 cellule/μL	
	virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL	

(\*) = Le Linee guida WHO 2015 raccomandano l'inizio della cART a tutti i bambini e adolescenti (così come gli adulti) a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di T CD4+, con priorità per i bambini di età inferiore ai 5 anni che presentino stadio clinico 3-4 oppure T CD4+ < 750 cellule/μL o < 25%, e per i bambini di età > 5 anni o adolescenti con stadio clinico 3-4 e T CD4+ < 350 cellule/μL.

Bisogna illustrare al paziente che la cART prevede un'associazione farmacologica scelta in base alle caratteristiche del singolo individuo, rassicurarlo, poiché la terapia rispetterà comunque adeguati standard di sicurezza e che sono previsti controlli seriati del suo livello di salute complessiva. Esplicitare che durante il percorso terapeutico di breve e lungo termine, lo schema terapeutico è modificabile in base alle necessità cliniche e/o alle nuove acquisizioni scientifiche.

## Quale NRTI...??

Il profilo di tollerabilità per ABC/3TC, TDF/FTC, è risultato complessivamente favorevole, con le diversità di profilo e le criticità segnalate di seguito.

**ABC:** Causa rischio HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B\*5701.

**TDF/FTC:** Generalmente ben tollerato.

**AZT:** Tossicità al midollo osseo – penetra nel SNC.

**TDF:** Tossicità renale, rischio di riduzione della mineralizzazione dell'osso.

Ma altri fattori possono influenzare la scelta di un trattamento ad esempio:

- Età.
- Precedente esposizione ad ARVs.
- Resistenze.
- Formulazione (preferenze del paziente, palatabilità, facilità di dosaggio, eccipienti, requisiti di conservazione).
- Efficacia del farmaco.
- Effetti avversi precedenti.
- Co-infezioni.
- Terapie concomitanti- Interazioni con altri medicinali.
- Polimorfismo genico (*abacavir HLA-B\*5701; efavirenz-cytochromeP450 2B6; maraviroc-CCR5 tropism*).

## NNRTI vs PI ...???

NNRTI	PI
<p>Sviluppano velocemente resistenze</p> <p><b>EFV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Può dare effetti neurologici e psichiatrici (vertigini e disturbi del sonno) prevalentemente nei primi mesi di trattamento, con possibile persistenza a lungo termine.</li><li>• È associato a depressione (dato non confermato in tutti gli studi), e a un più elevato rischio di tendenze suicidarie in re-analisi da RCT (non confermato da dati di farmacovigilanza).</li><li>• Si può avere un maggior rischio di rash cutaneo rispetto ad altri farmaci anchor.</li><li>• Potrebbe avere interazioni farmacologiche (substrato e induttore di CYP3A4).</li><li>• Da assumersi a stomaco vuoto (il cibo ne aumenta l'assorbimento e le tossicità collegate) e preferibilmente prima di dormire.</li></ul> <p><b>NVP:</b> può causare rashes e tossicità epatica; usato per PMTCT, OD dosing .</p>	<p>Regime "più indulgente"</p> <p>Effetti avversi metabolici e dermatologici</p> <p>OD e BD dosing</p>

Tabella 2. Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia (da Lineeguida PENTA 2014 E DDHS 2015) (16).

NIH	<1 anno		1-3 anni		3-6 anni		6-12 anni		>12 anni		
	PENTA	NIH	PENTA	NIH	PENTA	NIH	PENTA	NIH	PENTA	NIH	
1 <sup>a</sup> Linea	backbone	ZDV+3TC/FTC ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC+3TC +AZT se NVP	ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC1+3TC+AZT se NVP ese coinvolgimento SNC <sup>2</sup>	ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC1+3TC	ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC1+3TC	ABC+3TC/FTC TDF+3TC/FTC ABC+3TC/FTC TDF+3TC/FTC	TDF/FTC <sup>4</sup> ABC+3TC (se CV <10 <sup>6</sup> )
	3 <sup>o</sup> farmaco	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r	LPV/r NVP	EFV LPV/r	LPV/r EFV	ATV/r EFV LPV/r	ATV/r EFV	ATV/r DRV/r EFV	
2 <sup>a</sup> Linea	backbone	ZDV+ddl ddl+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	AZT+3TC	ZDV+3TC	AZT+3TC	ZDV+3TC	AZT+3TC TDF/3TC (FTC)	TDF+3TC/FTC	AZT+3TC TDF+3TC (FTC)	ZDV+3TC/FTC C	ABC+3TC
	3 <sup>o</sup> farmaco	NVP		ATV/r RAL		ATV/r DRV/r(2 v/die)	NVP DRV/r	DRV/r(2 v/die)	NVP LPV/r DRV/r	DRV/r/once DTG ATV senza booster	NVP LPV/r RAL <sup>5</sup> DTG <sup>6</sup>

1. Da eseguirsi test per HLA B\*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito positivo [14-17].
2. In bambini < 3 anni considerare di aggiungere AZT a NVP-regime o se coinvolgimento SNC.
3. Considerare un 4<sup>o</sup> farmaco in regimi con NVP fino a soppressione della CV e poi continuare con 3 farmaci.
4. TDF/FTC in bambini di età > 6 anni se alta CV.
5. In particolari circostanze.
6. In particolari circostanze.

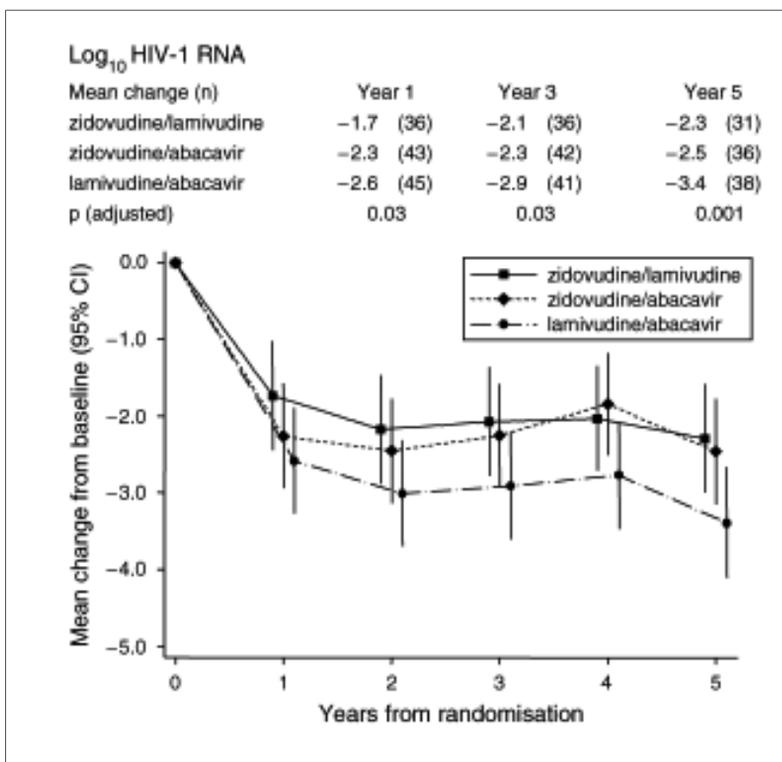
Nello studio pubblicato dal *Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA 5)* (19) si mettono a confronto tre backbone nucleosidici

N=128

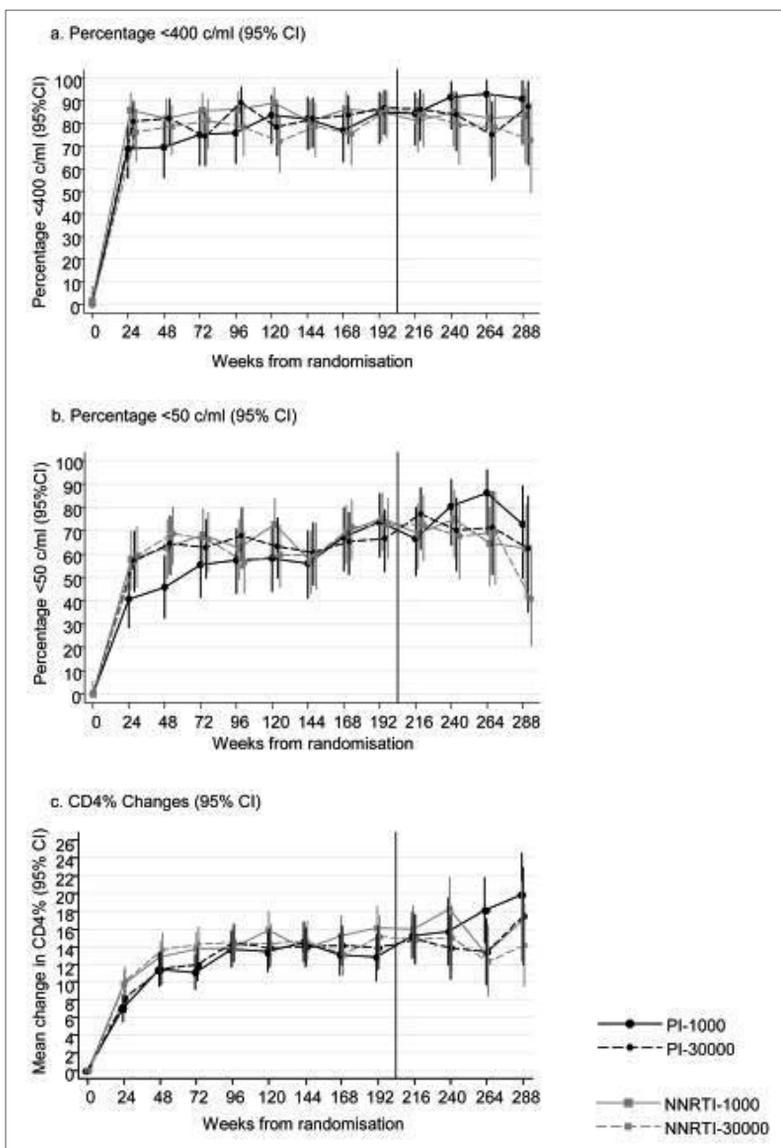
AZT+3TC

AZT+ABC

ABC+3TC



Nell'articolo pubblicato sul *Lancet Infect Dis.* (20), lo studio PENPACT-1, che aveva arruolato 266 ART bambini naive, con età media di 6.5 anni.



**Primary endpoint:** cambio della soppressione virologica nei 4 anni di follow-up.

**Outcome:** non ci sono differenze nei 4 anni di soppressione virologica (VL) tra i regimi PI e NNRTI.

## Considerazioni sul dosaggio

- I dosaggi sono solitamente basati sul peso e sulla superficie corporea, e dovrebbero essere arrotondati per eccesso.
- Le dosi liquide possono essere arrotondati al più vicino 0.1 ml o talvolta, anche al più vicino 0.5 ml.
- Alcune compresse sono divisibili e, possono essere divise a metà.
- Combinazioni di dosi fisse riducono le compresse da assumere (migliorano l'aderenza al trattamento).
- Sono preferibili regimi di terapia da prendere una volta al giorno (migliorano l'aderenza al trattamento).
- ABC/3TC può essere dato solo una volta al giorno, ai bambini al di sopra dei 3 anni.
- Prestare attenzione quando si cambia la formulazione (la biodisponibilità può cambiare).
- I dosaggi dei medicinali dovrebbero essere rivisti ad ogni visita e corretti in base alla crescita.
- Bisognerebbe fornire i dispositivi per dosare correttamente il farmaco (es. siringhe), e i genitori, informati su come utilizzarli.

## Barriere di aderenza

ARVs sono molto efficaci quando presi in maniera corretta e continuativa, la poca aderenza può portare a una resistenza virale e al fallimento del trattamento.

- Regimi terapeutici complessi/ liquidi poco gradevoli.
- Scoperta della malattia.
- Stile di vita/gestione del tempo (soprattutto per gli adolescenti).
- Effetti avversi.
- Pareri – sentirsi bene vs sentirsi male.
- Accettazione della necessità di far terapia a vita.
- Non credere alle conseguenze della scarsa aderenza.
- Mancato supporto della famiglia.

## A supporto dell'aderenza

I genitori o gli accompagnatori dei bambini, dovrebbero essere informati riguardo:

- Dosaggio.
- Frequenza.
- Come misurare la dose e conservare la medicina.
- Se somministrare prima o dopo i pasti.
- Azioni da intraprendere quando una dose non viene presa.
- Effetti collaterali che potrebbero verificarsi.
- Se il bambino vomita o se le dosi vengono rifiutate.
- La data di scadenza.
- Usare regimi di terapia semplici (una dose al giorno, FDC, senza restrizioni alimentari).
- Aiutare il bambino ad ingoiare le pillole.
- Organizzare le compresse in un *Pill box*.
- Associare la somministrazione del farmaco con azioni di vita quotidiana (es. lavare i denti).
- Ricordare la somministrazione con sveglie, sms, email...
- Supervisionare la somministrazione (genitori, babysitter, fratelli maggiori).
- Chiedere l'aiuto ad uno psicologo, se è necessari.

## Bibliografia

1. <[http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:2lsN5iRT7KAJ:www.farmacia.unicz.it/docenti/alcaro/f1/aa\\_06\\_07/tesine/varone\\_integ\\_inib.doc+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:2lsN5iRT7KAJ:www.farmacia.unicz.it/docenti/alcaro/f1/aa_06_07/tesine/varone_integ_inib.doc+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it)>.
2. Nisole S and Saib A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology*, 2004, 1, 9.
3. Annex C who Clinical Staging of HIV for Infants and Children with Established HIV Infection. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision. Ref: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>>. Copyright © 2010, World Health Organization.
4. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 4]; Annex C: 77. Available from: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>>.
5. Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, et al. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV in New York State: 1988-2008. *J Public Health Manag Pract* 2010; 16 (6): 481-91.
6. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366 (25): 2368-79.
7. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22: 973-81.
8. World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. WHO Report in partnership with UNICEF and UNAIDS. June 2013. <<http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/data/en/index2.html>>. Accessed October 22, 2013.
9. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. Italian Register for HIV Infection in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11 (1): 88-94.

10. European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
11. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
12. Yeni P, ed. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Flammarion. Paris 2010. Disponible su: <[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf)>.
13. NIH, 2011; Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 2012. Disponible su: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
14. Loutfy et al., 2012; Loutfy MR, Margolese S, Money DM, et al. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:575-90.
15. GESIDA, 2007; Expert Committee of GESIDA and the National AIDS Plan, Spain. Recommendations of GESIDA/Spanish AIDS plan on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2007). Disponible su: <[http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc\\_Recommendations\\_GESIDA\\_Spanish%20AIDS\\_Plan.pdf](http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Recommendations_GESIDA_Spanish%20AIDS_Plan.pdf)>. Frange P, Briand N, Avettand-fenoel V, et al.
16. Ministero della Salute, Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 17 Dicembre 2015: <[http://www.lila.it/images/doc/tr/lineeguida\\_terapie\\_2015.pdf](http://www.lila.it/images/doc/tr/lineeguida_terapie_2015.pdf)>.
17. Avy Violari, F.C.Paed., Mark F. Cotton, M.Med., Ph.D., Diana M. Gibb, M.D., Abdel G. Babiker, Ph.D., Jan Steyn, M.Sc., Shabir A. Madhi, F.C.Paed., Ph.D., Patrick Jean-Philippe, M.D., and James A. McIntyre, F.R.C.O.G., for the CHER Study Team\* Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants . *The new england journal of medicine* 359;21 november 20, 2008 pag. 2233-2244.

18. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access – recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2006.
19. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA), *AIDS* 2007, 21: 947-955.
20. First-Line Antiretroviral Therapy With A Protease Inhibitor Versus Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor And Switch At Higher Versus Low Viral Load In Hiv-Infected Children: An Open-Label, Randomised Phase 2/3 Trial The PENPACT-1 (PENTA 9/ PACTG 390) Study Team *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr; 11(4): 273-283.



# Il bambino in terapia intensiva (ICU)

Maria Vittoria Lacaia

*It is a service for children (0-18) with potentially recoverable diseases that can benefit from more detailed observation, treatment and technological support than the available in standard wards.*

(PICS 2010)

**D**a questa definizione deduciamo che “terapia intensiva”, può essere inteso come un servizio, un posto in cui, i pazienti che hanno bisogno di molte osservazioni vengono ricoverati, aiutati attraverso delle terapie specifiche e uno strumentario tecnico di cui non dispongono gli altri reparti “standard”.

La rianimazione è la branca della medicina che ha come scopo il trattamento di patologie che mettono a repentaglio la vita in modo acuto, per alterazione di organi o funzioni vitali.

La natura stessa della medicina intensiva fa sì che i medici, anche in ambito pediatrico, debbano affrontare decisioni cruciali circa la vita e la morte dei loro pazienti. La prossimità di una morte ineluttabile non è indicazione corretta ad ricovero di un bambino in rianimazione: la rianimazione non è, infatti, “il luogo della morte”, ma piuttosto “il luogo della lotta per la vita”.

Attualmente la maggior parte delle morti in età pediatrica, per quanto riguarda i Paesi sviluppati dell’Occidente, avviene in ospedale e più del 70% di esse in Rianimazione, anche se si tratta di morti annunciate (1, 2, 3). Ogni anno in Italia muoiono circa 1100-1200 bambini (0-17 anni) con malattia inguaribile-terminale.

## Incidenza di ricovero

Nel Regno Unito il 70% dei casi di ricovero nel reparto di terapia intensiva (PICU) sono dovute ad emergenze imprevedibili, meno del 40% a cardiopatie congenite e il 20% circa, sono ricoveri da malattie respira-

torie (dovuti alla variazione stagionale, più comune nei mesi invernali), per trauma importante circa il 15%, e poco meno del 10% per problemi neurologici.

Molti bambini necessitano di ICU per malattie respiratorie (malattie respiratorie croniche, prematurità, BPD, asma o malattia cardiaca congenita), questi hanno una durata media del soggiorno di 24 ore, i tassi di mortalità bassa (6-8%) e la qualità della sopravvivenza alta.

## Sepsi e SIRS

La sepsi è un evento abbastanza frequente nelle persone ricoverate in terapia intensiva, che tra tutte sono quelle più esposte al rischio settico e alle sue più temibili conseguenze. È una sindrome clinica caratterizzata da un'abnorme risposta infiammatoria sistemica, messa in atto dall'organismo in seguito al passaggio nel sangue di microrganismi patogeni provenienti da un focolaio sepsigeno.

Se manca la componente flogistica, non si parla più di sepsi, ma di "semplice" batteriemia (presenza di batteri nel sangue dimostrata da almeno un'emocoltura positiva).

Anche l'intubazione, l'applicazione di cateteri urinari o di altri dispositivi invasivi eleva significativamente il rischio di subire fenomeni settici, principale causa di morte.

La degenerazione dell'insulto patogeno dalla setticemia allo shock settico non è immediata: dopo che i batteri hanno raggiunto il sangue, il paziente va incontro ad una serie di fenomeni catastrofici che, se non interrotti con un'apposita terapia salvavita, procedono fino ad indurre la morte.

Le tappe progressive che conducono allo shock settico sono:

1. **Sepsi** → sindrome clinica contraddistinta da una serie di sintomi secondari alle infezioni che innescano la risposta infiammatoria. Si manifesta con due o più di questi disturbi:
  - Frequenza cardiaca superiore a 90 battiti al minuto.
  - Temperatura corporea inferiore a 36°C o febbre alta (> 38°C).
  - Aumento (tachipnea) o riduzione (bradipnea) della frequenza respiratoria.

- Numero di globuli bianchi nel sangue inferiore ai 4.000 per mm<sup>3</sup> (leucopenia) o superiore ai 12.000 per mm<sup>3</sup> (leucocitosi), oppure aumento superiore al 10% di forme immature di neutrofili.
2. **Sepsi grave** → stadio che anticipa lo shock settico vero e proprio. Si manifesta con alterazioni pesanti a carico di alcuni organi di primaria importanza come il fegato, i reni, il cuore, il cervello (es. insufficienza epatica, insufficienza renale).
  3. **Shock settico** → drastico crollo della pressione arteriosa (pressione sistemica < 90mmHg) ed impossibilità/difficoltà a stabilizzarla attraverso la somministrazione di liquidi per via endovenosa. Dal punto di vista clinico, nel paziente colpito da shock settico si osserva un intreccio di sintomi: palpitazioni, irrequietezza, fiato corto, febbre elevata, brividi, eruzione cutanea (possibile), diuresi assente, ipotensione grave.

Per **SIRS (Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica)** si intende uno stato infiammatorio frutto della risposta dell'organismo ad una presunta noxa.

I criteri per definire la SIRS furono concordati nel 1992 (4).

La SIRS può essere diagnosticata quando sono presenti almeno due delle seguenti condizioni:

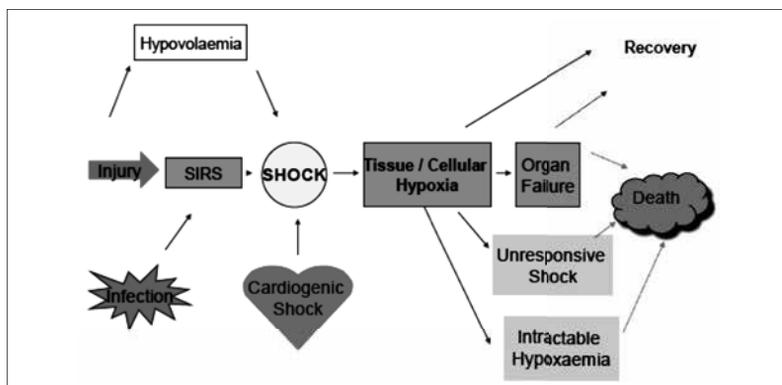
- Segni descritti per la sepsi.
- Infezioni (batteri, virus, funghi, parassiti, lieviti).
- Pancreatite.
- Ischemia.
- Trauma multipli e lesioni dei tessuti.
- Shock emorragico.

Quando esiste una causa sospetta o provata di infezione la SIRS viene chiamata sepsi. La misura del valore della procalcitonina può aiutare a differenziare l'origine batterica dell'infezione dalle cause di SIRS non infettiva.

La sindrome da disfunzione multipla d'organo (o **MODS, Multiple Organ Dysfunction Syndrome**): dovuta a una scarsa distribuzione del flusso di sangue o ipossia cellulare a causa del processo infiammatorio (5).

## “Insufficienza multiorgano” o MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

La sindrome è solitamente causata da infezioni, lesioni (trauma, intervento chirurgico), ipoperfusione od ipermetabolismo: la causa scatenante, in ogni caso, attiva una risposta infiammatoria incontrollata. La sepsi è la causa più comune, e può provocare uno shock settico. In assenza di infezione, la condizione viene definita *sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)*. Sia la SIRS che la sepsi (che non è altro che una SIRS causata da infezione) possono progredire fino alla sindrome da disfunzione d'organo. Tuttavia, in un terzo dei pazienti non si scopre la causa originaria. Non è stata ancora trovata una spiegazione patogenetica definitiva. Le risposte locali e sistemiche sono avviate dai danni ai tessuti e ipossia cellulare. L'insufficienza respiratoria solitamente si instaura nelle prime 72 ore dopo l'evento scatenante; in seguito si possono presentare insufficienza epatica (in 5-7 giorni), emorragia gastrointestinale (in 10-15 giorni) e renale (in 11-17 giorni).



### Rilevamento dell'ipossia tissutale

I segni clinici di ipossia tissutale non sono specifici.

L'insufficienza d'organo può essere indicato da:

- ↑ frequenza respiratoria.
- Zone periferiche: calde e vasodilate o fredde e vasocostrette.
- Poca diuresi.
- Mancanza di lucidità mentale.

Questo può portare ad:

- **Acidosi metabolica:**  $\downarrow$  pH arterioso e  $\uparrow$  concentrazione del lattato nel sangue.
- **Frazione di estrazione dell'ossigeno:** la capacità di estrazione dell'ossigeno dai tessuti è principalmente determinata dall'adeguatezza del flusso ematico nel microcircolo rispetto alla richiesta di ossigeno micro-regionale. L'eterogeneità della perfusione capillare porta ad alterazioni del rapporto consumo di ossigeno ( $VO_2$ )/ $DO_2$  e quindi ad alterazioni nell'estrazione dell'ossigeno. Quindi quando il  $DO_2$  si riduce acutamente per una diminuzione del flusso ematico (gittata cardiaca), della concentrazione di emoglobina (anemia) o della saturazione di ossigeno dell'emoglobina (ipossiemia), l'estrazione di ossigeno aumenta (la saturazione di ossigeno del sangue venoso misto [ $SvO_2$ ] diminuisce) e il  $VO_2$  rimane stabile per un lungo periodo. Solamente quando il  $DO_2$  diminuisce sotto valori critici ( $DO_2$  crit) il  $VO_2$  comincia a diminuire. A questo punto si riscontra un improvviso aumento della concentrazione dei lattati ematici, che indica lo sviluppo di metabolismo anaerobio (Fig. 1) (6).
- **Fallimento d'organo:** danno polmonare, lesioni cv, insufficienza renale, insufficienza epatica.

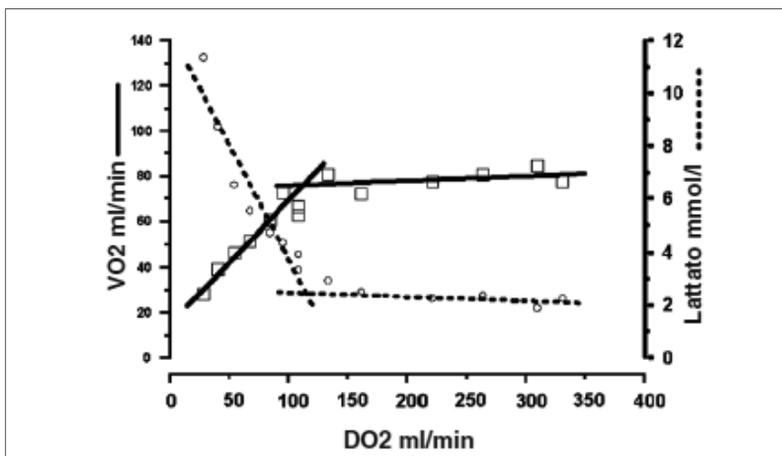


Figura 1. La relazione tra il consumo di ossigeno ( $VO_2$ ) e il trasporto di ossigeno ( $DO_2$ ) quando il  $DO_2$  è ridotto in maniera acuta con tamponamento o emorragia in animali anestetizzati (i dati sono estrapolati da diversi studi).

Da notare che i livelli di lattati ematici aumentano insieme alla caduta di  $DO_2$  sotto un valore criticamente basso ( $DO_2$  crit) (6).

Importanti raccomandazioni:

- I pazienti con segni di scarsa perfusione tissutale, come ipotensione arteriosa, riempimento capillare lento, oliguria o alte concentrazioni ematiche di lattati, possono migliorare con somministrazioni aggiuntive di liquidi e/o agenti inotropi come la dobutamina.
- Anche se si potrebbe pensare che le concentrazioni di lattati riflettano altre anomalie cellulari oltre al metabolismo anaerobio secondario ad ipossia, l'andamento dei livelli dei lattati rimane importante, quindi un incremento dei livelli di lattati è un segnale d'allarme
- In assenza di importante insufficienza renale, la misurazione del deficit di basi può fornire un'utile indicazione di ossigenazione inadeguata.
- Qualunque sia la causa dello shock, il mantenimento di una adeguata ossigenazione tissutale è fondamentale. Nella valutazione dell'ossigenazione tissutale nessuno dei monitoraggi disponibili, da solo, è ideale e la decisione rispetto alla necessità di interventi atti a incrementare e mantenere il trasporto di ossigeno devono quindi basarsi sull'interpretazione combinata di misurazioni ripetute di parametri clinici, biochimici e di ossigenazione (6).

## Supporto respiratorio

**L'Ossigenoterapia ( $\text{SaO}_2 > 95\%$ )** viene adoperata per il trattamento di ipossiemia, attraverso una maschera facciale o cannula nasale.

L'ossigeno è un farmaco ed è un potente vasodilatatore. Una concentrazione di ossigeno terapeutica per un neonato, può essere tossica per un altro e pertanto la somministrazione di ossigeno richiede un'attenta osservazione ed il monitoraggio continuo tramite: saturimetro, elettrodo transcutaneo, controlli emogasanalitici.

Nel neonato in ossigenoterapia la  $\text{PaO}_2$  andrebbe mantenuta tra 50-80 torr, salvo indicazioni particolari.

Per la somministrazione di ossigeno ricordiamo inoltre che:

- l'ossigeno deve essere riscaldato ed umidificato (tubi e circuiti di umidificazione vanno sostituiti ogni 48 ore);
- dobbiamo misurare la concentrazione di ossigeno somministrata (monitoraggio continuo od intermittente tramite ossimetro);

- una stabile concentrazione di ossigeno è necessaria per mantenere la  $\text{PaO}_2$  entro i limiti normali. Un improvviso incremento o calo nella somministrazione di ossigeno, dà come risultato un inappropriato incremento o calo della ossigenazione ematica e tissutale (causata dalla vasodilatazione o vasocostrizione che tale ossigenoterapia comporta);
- le variazioni del quantitativo di ossigeno somministrato, specie le riduzioni, vanno effettuate gradualmente per evitare il fenomeno del "flip flop". Il neonato va svezzato con cautela dalla ossigenoterapia. L'ipossia inizialmente dà vasocostrizione che causa ipoperfusione ed aumenta le resistenze vascolari polmonari. Specifiche condizioni che possono favorire la vasocostrizione polmonare sono: ipossia, ipossiemia, ipercapnia, acidosi, ipotermia, dolore, agitazione, pianto;
- dobbiamo registrare i dati rilevati (in seguito a variazioni della concentrazione di ossigeno, la valutazione del paziente ed il rilievo dei parametri vanno documentati entro 15-30 min) (7).

I metodi più comunemente usati per la somministrazione di ossigeno sono:

- Incubatrice con flusso di ossigeno: applicabile se non è richiesta una concentrazione di ossigeno elevata (fino al 40%) nel neonato che richieda minime cure: ogni apertura degli oblò comporta infatti una diminuzione della  $\text{FiO}_2$ .
- Il tubo endotracheale: sono di 2,5 mm di diametro (i più piccoli) per bambini di peso < 1250 g; 3 mm nei bambini di peso compreso fra 1250 e 2500 g; 3,5 mm per quelli di peso > 2500 g. L'intubazione è più sicura se, durante la procedura, viene insufflato  $\text{O}_2$  nelle vie aeree del bambino.
- Con CPAP/Tubo naso-faringeo. È il supporto ventilatorio ideale per il neonato con ipossiemia e valori accettabili di  $\text{Pa CO}_2$  (= 50) (edema polmonare i.e acuta, i pazienti immunocompromessi con polmonite, etc.). Favorisce l'ossigenazione, permette la somministrazione di ossigeno al 100%, mantiene il volume polmonare nei casi di diminuzione della capacità funzionale residua, aumenta il volume polmonare nei casi di deficit di surfactante, stabilizza aree altrimenti atelettasiche. La CPAP non aiuta ad eliminare la  $\text{CO}_2$ .

Una PEEP troppo alta (i valori medi sono 4-7 cm H<sub>2</sub>O) ostacola il ritorno venoso (attenzione ai segni: contrazione della diuresi, tempo di circolo rallentato, calo della P.A.). Una PEEP elevata può provocare pneumotorace.

- Con i "nasetti" (7).

### *La ventilazione meccanica*

La ventilazione artificiale, nota come ventilazione meccanica, sostituisce o integra l'attività dei muscoli inspiratori fornendo l'energia necessaria ad assicurare un adeguato volume di gas ai polmoni.

Si divide in ventilazione assistita permanente e ventilazione assistita temporanea. La prima viene generalmente realizzata mediante un sistema a ventilazione negativa, grazie ad una camera d'aria che circonda il torace, (come il cosiddetto polmone d'acciaio), e che viene ritmicamente resa a pressione negativa per permettere l'aspirazione dell'aria nelle vie aeree e nei polmoni.

La ventilazione artificiale temporanea si fonda sull'impiego di sistemi a pressione positiva come un ventilatore (CMV, conventional ventilator) oppure la ritmica compressione manuale di un serbatoio di aria arricchita in ossigeno come il pallone di Ambu, collegati alle vie aeree del paziente. Il ventilatore lavora insufflando miscele di gas (normalmente aria e ossigeno) a pressione positiva nelle vie aeree del paziente. L'espirazione è permessa dal ritorno della pressione del ventilatore al livello della pressione atmosferica e dal ritorno elastico dei polmoni e della gabbia toracica. L'altro modo di classificare la ventilazione artificiale meccanica è basata sul modo di stabilire l'inizio dell'insufflazione dell'aria.

Vista l'anatomia delle vie aeree, che condividono il primo tratto con l'apparato digerente, e le circostanze nelle quali la ventilazione assistita viene impiegata (il paziente presenta solitamente una diminuzione della vigilanza o del grado di coscienza), sono necessarie ulteriori misure per assicurare l'agevole passaggio dell'aria nelle vie aeree ed evitare l'insufflazione di gas nello stomaco ed il conseguente riflesso del vomito, che ha come temibile complicanza l'inalazione di materiale solido o liquido nelle vie aeree e una sindrome da distress respiratorio *ab ingestis*. Tale tipo di ventilazione viene definita invasiva. Di norma, l'isolamento delle vie aeree ed il collegamento diretto di pressione positiva alla sorgente avviene

mediante l'inserimento di una cannula nella laringe attraverso il naso o la bocca, oppure attraverso una tracheotomia. In altri casi è possibile ricorrere a semplici manovre sulle vie aeree oppure alla maschera laringea che è un sostituto del tubo endotracheale. Se il paziente non necessita di protezione delle vie aeree e non vi sono ostacoli al passaggio dell'aria è possibile la ventilazione artificiale non invasiva.

### *Umidificazione*

Un'umidificazione adeguata di gas inspirati permette la ventilazione a pressione positiva intermittente prolungata (IPPV).

- Se viene eseguita con scarsa tecnica avremo → secrezioni secche & viscoso → ostruzione delle vie respiratorie.
- Se viene eseguita con scarsa tecnica avremo → ↓ motilità ciliare e danni delle mucose → Infezioni.

### *Supporto respiratorio: Pharmaceutical care*

Il farmacista si deve occupare:

- Della corretta umidificazione della mucosa del paziente con via aerea artificiale.
- Dei Gas-Medicali.
- Farmaci sedativi: usati per tollerare l'intubazione, inoltre, alleviano ansia e angoscia.
- Analgesici: usati per alleviare il dolore.
- Steroidi: Specialmente subito dopo l'estubazione, per ridurre l'infiammazione.

### *Supporto circolatorio*

Sia lo shock cardiogeno, che l'ipovolemico portano a un'acuta insufficienza circolatoria con inadeguata perfusione tissutale con conseguente ipossia cellulare generalizzata, il paziente si presenta con ipotensione, polso rapido e molle, tachipnea, cute fredda, umida, cianotica.

Lo shock cardiogeno deriva dal mancato funzionamento del miocardio. Questo può essere causato da danno intrinseco al miocardio (infar-

to), aritmie ventricolari, compressione estrinseca (tamponamento cardiaco) o ostruzione del deflusso di sangue (es.: embolia polmonare).

Lo shock ipovolemico è il risultato della perdita di volume ematico o plasmatico e può essere dovuto ad emorragia, perdita di liquidi per gravi ustioni, o traumi.

È opportuno in questi casi monitorare la funzione cardiovascolare attraverso:

- pressione sanguigna;
- pressione venosa centrale (PVC);
- cateterizzazione dell'arteria polmonare (monitoraggio emodinamico);
- tecniche non invasive per valutare la funzione cardiaca: doppler.

La prevenzione dell'ipossia tissutale deve mirare a minimizzare la richiesta di ossigeno (sedazione, analgesia, ventilazione meccanica):

- a mantenere un'adeguata **portata cardiaca** o Cardiac Output (CO);
- a garantire livelli adeguati di **pressione sanguigna** sufficiente a mantenere la perfusione degli organi vitali;
- a provvedere ad un adeguato **rimpiazzo volêmico**.

### *Il ripristino della volemia*

Il volume circolante deve essere sostituito con urgenza, questo porta a una ↓ probabilità del danno d'organo grave, solitamente lo si fa attraverso l'uso dei cristalloidi (sol. fisiologica, ringer acetato, ringer lattato).

Il razionale di tale comportamento è basato sul fatto che ad es. subito dopo l'inizio di un'emorragia, vi è una redistribuzione dei fluidi, nel senso che vi è passaggio di liquidi dall'interstizio verso l'interno dei capillari, con deficit di fluido interstiziale, quindi è logico usare all'inizio i cristalloidi che si diffondono per l'80% del volume nello spazio interstiziale.

Per ciò che riguarda il tipo di **cristalloide** si può ricordare che (8):

a) La soluzione glucosata si comporta come acqua libera, si distribuisce in tutti i compartimento organici, e dopo 30' solo il 10% del volume infuso rimane in circolo. Fra gli effetti indesiderati si deve tener presente l'aumento della produzione di lattato e la possibilità di aggravare lesioni ischemiche-anossiche cerebrali. Tali effetti indesiderati, combinati con la mancanza di beneficio sulla volemia, controindicano l'uso di soluzione glucosata nel paziente critico;

b) La soluzione fisiologica ha concentrazioni di Na e Cl più elevate del plasma. Infusioni massive espongono al rischio potenziale di acidosi metabolica ipercloremica. Dopo 30' il 25% del volume infuso rimane nel compartimento intracellulare.

c) Il ringer lattato (o acetato) presenta una concentrazione di Na più bassa rispetto alla soluzione fisiologica. Lo ione lattato o acetato, assorbe protoni trasformandosi in bicarbonato. Non vi sono dati che dimostrino maggiori benefici rispetto alla soluzione fisiologica.

Tuttavia, le soluzioni isotoniche sono più adatte a bambini gravemente malati sono:

- Sodio Cloruro 0,9% (+ glucosio 5% o 10%).
- Soluzione di Hartmann : composto di sodio lattato, è una soluzione isotonica cristalloide da usarsi per via endovenosa, da infondere lentamente. La soluzione di Hartmann non dovrebbe essere somministrata ai pazienti affetti da diabete mellito. L'uso dovrebbe inoltre essere evitato in pazienti con attacco ischemico (pregresso o in corso), patologie epatiche o severa riduzione della funzione renale.

Un paziente che non riesce a rispondere ai cristalloidi deve essere trattato con colloidi sintetici o sostituti del plasma (es. albumina). I cristalloidi hanno un effetto volume di breve durata, e si devono infondere volumi 4-5 volte superiori a quelli effettivamente perduti per ottenere un sensibile effetto emodinamico; ciò espone a riduzione della pressione colloidosmotico, e a rischio di edema di organi e tessuti.

Al contrario dei cristalloidi, i colloidi hanno tempi di permanenza intravascolare molto più protratti, e quindi ottengono il medesimo effetto in minor tempo e con volumi sensibilmente più bassi. Sono inoltre più efficaci nell'aumentare la gittata cardiaca.

In effetti è stato riscontrato un miglioramento dei parametri emodinamici significativamente superiore dopo infusione di soluzione di gelatina modificata, rispetto all'infusione di ringer lattato (9). Altri Autori (10-11) concludono che non esistono prove che la rianimazione con colloidi nel paziente ipovolemico, riduce il rischio di morte rispetto ai cristalloidi.

Per ciò che riguarda i vari tipi di **colloidi** si può ricordare:

a) *Destrano*: si distribuisce prevalentemente nel compartimento intravascolare. A distanza di 12 ore dalla somministrazione è presente il 30/40% del destrano 40 infuso e il 60/70% del destrano 70. Come espansore pla-

smatico dà ottimi risultati in quanto aumenta il volume del 100% nel caso del destrano 70, e del 200% nel caso del destrano 40. Interferisce con la tipizzazione del gruppo sanguigno, diminuisce l'aggregazione piastrinica, interferisce sulla coagulazione nel senso che abbassa i livelli del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione. Rischio di reazione anafilattica.

b) *Gelatine* (gelofusin, Emagel): è il primo colloide utilizzato, sono proteine ottenute per lisi del collagene animale. Il tempo di permanenza nel compartimento intravascolare è di 2/3 ore. A parità di volume infuso, quindi, l'efficacia è minore rispetto agli altri plasma expander. Si possono notare reazioni allergiche.

c) *amido idrossietilico*: è molto simile al glicogeno, ed è quindi scarsamente anafilattogeno. Disponibile in soluzione al 6 e al 10%. Ha un effetto volume significativo, costante e di buona durata. Non sono stati segnalati effetti sulla coagulazione. La soluzione al 10% è ipertonica e quindi è particolarmente indicata nel trattamento d'urgenza della ipovolemia. L'effetto prolungato di un colloide dipende dalla dimensione molecolare.

Nello shock ipovolemico ed emorragico solitamente è indicata **la trasfusione di sangue e derivati del sangue**, ad es.:

- sangue intero dopo abbondante perdita di sangue;
- le piastrine in caso di trombocitopenia;
- plasma fresco congelato per correggere i difetti di coagulazione.

I **farmaci** da utilizzare per la prevenzione dell'ipossia tissutale e per mantenere una adeguata gittata cardiaca nei bambini, sono:

- Inotropi positivi.
- Farmaci adrenergici, anche se hanno breve emivita in infusione endovenosa, possono dare tachifilassi, cioè il fenomeno di tolleranza ad insorgenza rapida (pochi minuti/qualche ora) dovuta ad una rapida desensibilizzazione dei recettori che diventano incapaci di trasmettere il segnale;
- Inibitori delle fosfodiesterasi (Milrinone, enoximone, amrinone), questi non danno tachifilassi, hanno una lunga emivita, favoriscono il rilassamento dei vasi sanguigni e riducono il postcarico.
- Sensibilizzatori di calcio (Levosimendan), indicato nel trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta (ADHF), può funzionare quando gli altri inotropi falliscono.

Il farmaco rafforza la sensibilità al calcio delle proteine contrattili legandosi alla troponina cardiaca C in modo calcio-dipendente. Il levosimendan aumenta la forza di contrazione ma non altera il rilassamento ventricolare. In pazienti con insufficienza cardiaca, l'azione positiva inotropica e quella vasodilatatoria del levosimendan danno luogo a una maggiore forza contrattile, e a una riduzione sia del pre-carico che del post-carico, senza incidere negativamente sulla funzione diastolica. Non aumenta l'assorbimento di ossigeno da parte del cuore.

- ↑ sensibilità del muscolo cardiaco al calcio → ↑ contrattilità.

La durata dell'infusione raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco cronico grave in fase di instabilità acuta è di 24 ore. Gli effetti emodinamici del farmaco persistono per almeno 24 ore e possono essere notati fino a 9 giorni dopo l'interruzione di un'infusione di 24 ore (metabolizzato a formare metaboliti attivi con emivita di diversi giorni). Come da corrente pratica medica, durante il trattamento, si devono monitorare l'ECG, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e va misurata la produzione di urina. Gli eventi avversi sono la fibrillazione atriale e iperkaliemia.

### *Supporto circolatorio: Pharmaceutical care*

- Acquisto e conservazione dei fluidi.
- Controllo clinico della corretta prescrizione del fluido e amministrazione (via, aggiunta di elettroliti, ecc.).
- Gestione dei farmaci inotropi e altri farmaci cardiologici: digossina, ACE-inibitori, diuretici, ecc. SNP.
- Farmacologia.
- Interazioni.
- Somministrazione centrale -IV vs Periferica.
- Compatibilità.
- Concentrazioni: standard vs individuale.
- Levosimendan: Prodotto *off-label*.
- terapie *off-label*: che fare?

## Supporto renale

### *Insufficienza renale acuta*

L'insufficienza renale acuta (Acute Kidney Injury, AKI) è una condizione clinica dinamica caratterizzata da una rapida riduzione delle capacità di filtrazione glomerulare, con una conseguente alterazione nell'omeostasi corporea di numerosi metaboliti e dello status idrico del paziente.

Proprio per la sua dinamicità risulta fondamentale un approccio rapido (ma completo ed esaustivo in termini di eziologia e fisiopatologia), sapendo che le possibilità di guarigione sono altrettanto spesso reversibili, anche se il risultato dipende da numerosi fattori prognostici.

L'output urinario è un segno vitale estremamente utile in Medicina Intensiva; si parla di **oliguria** quando si ha una riduzione dell'output urinario al di sotto di 0.5 ml/kg/h per 6 ore consecutive nei bambini/adulti (sotto 1 ml/kg/h nei neonati) ed è un segno che precede l'incremento della creatinina plasmatica. Si parla invece di **anuria** quando l'output urinario è inferiore a 50 ml die.

È da ricordare come oliguria/anuria siano segni di una patologia, ma non rappresentano alcuna diagnosi; devono quindi portare all'approfondimento clinico per il trattamento della patologia sottostante.

È pertanto fondamentale porre una **diagnosi precoce** di insufficienza renale acuta perché questa si associa ad un incremento della mortalità e morbilità e spesso segnala la presenza di una patologia sottostante.

Nel sospetto di AKI è fondamentale monitorare la diuresi oraria, per cui si deve obbligatoriamente posizionare un catetere vescicale; in caso di oliguria si deve sempre controllare la pervietà dello stesso catetere vescicale, la cui occlusione è una condizione estremamente frequente di pseudo-oliguria.

Nell'insufficienza renale acuta si ha una **riduzione del filtrato glomerulare, con un aumento della creatininemia**; bisogna sempre ricordarsi che un raddoppio della creatinina è legato ad un' aumentata perdita della funzione glomerulare.

La creatinina aumenta di 1-2 mg/dl die, mentre l'azotemia aumenta di 20-25 mg/dl die, con un rapporto Azotemia/Creatinina che si può modificare: esso appare aumentato in caso di stati ipercatabolici, sanguinamento, forme di insufficienza renale pre-renale, mentre appare ridotto in caso di insufficienza epatica o malnutrizione.

Durante un danno ischemico-ipossico renale si individuano fasi differenti di necrosi tubulare acuta; nella fase iniziale si rileva una nefropatia vasomotoria, con alterazione nella reattività vascolare e nella perfusione renale; si ha iper-azotemia pre-renale, deplezione di ATP e danno ossidativi. Nella fase intermedia si ha attivazione delle cellule residenti alle cellule danneggiate, come cellule dendritiche, macrofagi, in uno stato pro-infiammatorio; si evidenziano alterazioni cellulari da danno ossidativo acuto. Infine nella fase tardiva si ha un deficit di cellule (necrosi, apoptosi, ecc...). Infine si può riscontrare una fase ripartiva dove viene ricostruita la polarità e la funzione delle cellule (12).

### *Che fare?*

- **Correggere le funzioni CV:** una volta corretta l'ipossiemia, valutare la funzione CV (volume intravascolare, CO, la pressione di perfusione) prima di considerare i diuretici.
- **Correggere l'acidosi metabolica:** può essere corretto la grave acidosi metabolica secondaria a una disfunzione tubulare renale, nel corso 24-48h, con bicarbonato di sodio. L'acidosi a causa di ipossia tissutale deve essere corretta arrivando alla causa.
- **Ostruzione delle vie urinarie:** viene alleviata tramite cateterismo uretrale.
- **Non somministrare farmaci nefrotossici.**

### *Terapia sostitutiva della funzione renale*

La terapia sostitutiva della funzione renale (renal replacement therapy o RRT) rappresenta la componente più importante nel complesso approccio terapeutico dell'insufficienza renale acuta (IRA), sia essa isolata sia associata a quadri di sindrome da insufficienza multiorgano (MODS) ed ha subito negli ultimi anni importanti cambiamenti in ambito di terapia intensiva, con ampliamento delle modalità di RRT utilizzate. Tecnica utilizzata nei bambini nei casi di iperkaliemia incontrollabile, severo sovraccarico di acqua o sali non rispondente ai diuretici, uremia grave e acidemia.

Si elencano di seguito le tecniche dialitiche più frequentemente utilizzate:

1. Tecnica sostitutiva renale continua (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT): viene utilizzata in pazienti emodinamicamente instabili, in terapia intensiva).  
Prevede l'utilizzo di metodiche prevalentemente convettive (ultrafiltrazione) o in cui convezione e diffusione (dialisi) siano associate, utilizzando membrane ad alta permeabilità. I liquidi rimossi vengono sostituiti da fluidi di reinfusione.
2. Tecnica sostitutiva intermittente (Intermittent Renal Replacement Therapy, IRRT): si tratta di metodiche a prevalente trattamento diffusivo in cui sangue e dialisato circolano in controcorrente. Comprendono emodialisi standard (HD), emofiltrazione HF, emodiafiltrazione (HDF), dialisi ad alto flusso (HFD).
3. Tecniche Ibride (Sustained Low Efficiency Dialysis, SLED; Slow Low Efficient Daily Dialysis, SLEDD; PDIRRT – Prolonged Intermittent Daily RRT, PDIRRT; Extended Dialysis, ED; Extended Daily Dialysis, EDD; Extended Daily Dialysis with filtration, EDDf) che rappresentano un'evoluzione delle metodiche intermittenti, trattandosi di metodiche a bassa efficienza, quotidiane e di maggior durata.
4. Dialisi peritoneale (intermittente, CAPD, CCPD). Tecnica a prevalente meccanismo diffusivo in cui il sangue, circolando attraverso i capillari della membrana peritoneale, è esposto alla soluzione di dialisi infusa nella cavità peritoneale, con rimozione delle tossine per gradiente di concentrazione (13).  
Il peritoneo durante l'infanzia ha una maggiore superficie proporzionale alla produzione di massa corporea PD più efficiente rispetto ai pazienti più grandi.  
Rischio: Infezione.

### *Supporto renale: Pharmaceutical care*

- Gestione dei fluidi da somministrare:
  - concentrazioni delle infusioni;
  - compatibilità tra infusioni e diluenti;
  - effetti collaterali dei farmaci, es. diuretici che provocano alcalosi (uso di acetazolamide).
- Fluidi in dialisi peritoneale:
  - tipo, aggiunta di elettroliti e glucosio;
  - regolazione delle dosi (PD, emofiltrazione o prima RRT).

Complicazioni di dialisi: sono le infezioni, quindi, il trattamento antibiotico per i pazienti.

## Supporto neurologico

La terapia intensiva si occupa anche della cura di pazienti con malattie neurologiche che possono mettere a rischio la vita, come ictus molto estesi (ictus ischemico o emorragico), sanguinamenti cerebrali (ad es. emorragia peritumorale, emorragia subaracnoidea), infezioni (encefalite o meningite), tumori cerebrali, traumi cranici e del midollo spinale. Un ruolo importante è rivestito anche dall'assistenza dopo interventi neurochirurgici maggiori.

Ad esempio, a seguito di forti traumi cranici o da condizioni, come emboli o malformazioni congenite, si può avere un'emorragia cerebrale. Il sangue, accumulandosi nei tessuti cerebrali o nello spazio tra il cervello e le membrane che lo ricoprono, causa gonfiore (edema celebrale) ed ematoma. Tutto questo può provocare un improvviso aumento della pressione all'interno del cranio e causare danni irreversibili ai tessuti cerebrali coinvolti. La prognosi può migliorare con una terapia intensiva, che ha lo scopo di bloccare l'emorragia, rimuovere l'ematoma ed alleviare la pressione sui tessuti cerebrali. L'età e le condizioni cliniche del paziente sono elementi che concorrono a definire la prognosi finale.

Le patologie con lesioni focali o con interessamento diffuso del sistema nervoso centrale potrebbero dare manifestazioni epilettiche. Quelle riportate di seguito sono le più frequenti e causa di ricovero in terapia intensiva:

- Patologie del SNC (ictus, neoplasie, traumi, ipossia, disturbi vascolari).
- Patologie metaboliche (ipoglicemia/iperglicemia, l'iponatriemia/ipernatremia, ipercalcemia, encefalopatia epatica o uremica).
- Patologie tossiche (astinenza da alcol, cocaina, isoniazide, teofillina, sostanze tossiche).
- Patologie infettive del SNC ipossia cerebrale e sistemica, acidosi lattica, edema polmonare neurogena, rabdomiolisi, iperkaliemia, insufficienza renale, necrosi epatica, coagulazione intravascolare disseminata.

È importante quindi che si sappia intervenire attraverso l'uso di:

- Benzodiazepine: Midazolam, lorazepam Fenitoina, Thiopental fenobarbitonel.
- Midazolam (infusione).
- Phenytoin, TDM (therapeutic drug monitoring), preparati (orale vs IV e concentrazioni di liquidi), l'albumina plasmatica, la somministrazione tramite tubi NG.
- Phenobarbitone TDM, preparati (sospensione senza alcool, IV).
- Interazioni con antibiotici e altri farmaci.

## Aspetti farmacologici

È da tener presente che un farmaco somministrato in un paziente in condizioni "critiche", potrebbe subire variazioni nella farmacocinetica:

- assorbimento enterale del farmaco è variabile a causa del flusso di sangue nell'intestino e tempi di transito, che potrebbero essere rallentati;
- nella somministrazione intramuscolare, l'assorbimento è irregolare, per la scarsa perfusione sanguigna;
- la compensazione cardiovascolare dello shock, porta ↓ la distribuzione di farmaci (↓ afflusso di sangue al muscolo e tessuto adiposo);
- la ritenzione idrica e l'edema ↑Vd;
- il legame proteico è variabile;
- le fluttuazioni dei valori acido-base influiscono sulla ionizzazione di acidi e basi deboli;
- il metabolismo e l'escrezione ↓ se il flusso di sangue e la funzione epatica o renale è compromessa (↑ $t_{1/2}$ ).

## Bibliografia

1. Giannini A., Messeri A., Aprile A et al (2007) scelte di fine vita in rianimazione pediatrica raccomandazioni del gruppo di studio SARNePI per la Bioetica.
2. <[www.siep.it/rivista\\_pdf/01\\_2009\\_primavera/23.pdf](http://www.siep.it/rivista_pdf/01_2009_primavera/23.pdf)>.
3. Angus DC, Barnato AE; Linde-Zwirble WT et al (2004) use of intensive care at end of life in the United States: An epidemiologic study. *Crit Care Med* 32: 638-643.
4. Ramnarayan P. Craig F. Petros A Pieree C(2007) characteristics of deaths occurring in hospitalized children: Changing trends *J Med Ethics* 33: 255-260.
5. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*, in *Crit. Care Med.*, vol. 20, n° 6, 1992, pp. 864-74, PMID 1597042.
6. <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf)>.
7. J.-L. Vincent D. De Backer, Il trasporto di ossigeno – la controversia sul trasporto di ossigeno, *Intensive Care Med* (2004) 30:1990-1996 *Intensive Care Med* (2005) 1:4-10 Ed. Italiana. Pag 4-9.
8. <<https://nursearea.wordpress.com/2011/04/19/approccio-al-neonato-con-patologia-respiratoria>>.
9. <[http://www.formazioneinemergenzaasanitaria.net/sis118/congressi\\_sis/2003/2003\\_Il\\_ripristino\\_della\\_volemia\\_Biasini.pdf](http://www.formazioneinemergenzaasanitaria.net/sis118/congressi_sis/2003/2003_Il_ripristino_della_volemia_Biasini.pdf)>.
10. Wu JJ, e coll. Hemodynamic response of modified fluid gelatin comparad with lactated Ringer's solution for volume expansion in emergency resuscitation of hypovolemic shock patients: preliminary report of a prospective, randomized trial. *World J Surg* 2001; 25: 598.
11. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit. Care Clin* 1992; 8: 235.
12. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit. Care Clin* 1993; 9: 313.
13. <<http://manualidimedicina.blogspot.it/2016/02/insufficienza-renale-acuta-i-parte.html>>.
14. <[http://www.lorenzomirabile.it/attachments/158\\_tecniche%20dialitiche%20ok.pdf](http://www.lorenzomirabile.it/attachments/158_tecniche%20dialitiche%20ok.pdf)>.



# I neonati pretermine

*Sophia Elizabeth Campbell Davies*

In caso di una gravidanza fisiologica il parto avviene tra la 37<sup>a</sup> e la 42<sup>a</sup> settimana di gestazione, quando il feto è ormai sviluppato completamente ed è pronto ad adattarsi alla vita extrauterina. Quando il parto avviene prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione, il neonato viene considerato prematuro, o pretermine, e dall'età gestazionale dipende lo stato di sviluppo di molti organi.

L'età gestazionale alla quale, in alcuni casi, i neonati possono sopravvivere non può essere antecedente alla 23<sup>a</sup> settimana di gestazione e i nati prima della 32<sup>a</sup> settimana sono considerati a rischio relativamente alto di morte o di invalidità (1, 2, 3).

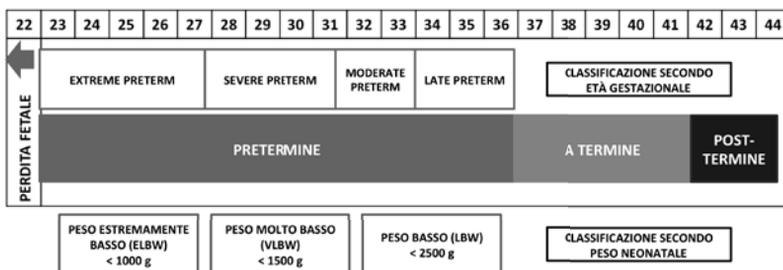


Figura 1. Definizione di nascite pretermine in base all'età gestazionale e al peso neonatale.

I prematuri rappresentano il 7,5% circa di tutte le nascite, di questi solo l'1,4% ha luogo prima della 32<sup>a</sup> settimana. Il 7% dei bambini presenta basso peso alla nascita (< 2500 g) e l'1,4% presenta bassissimo peso alla nascita (< 1500g) (4). Comunque l'età gestazionale rappresenta un valore prognostico maggiore rispetto al peso del neonato (5).

## “The greater the prematurity, the greater the problem”

I neonati prematuri inevitabilmente necessitano di cure intensive e generalmente sono dimessi quando sono in grado di alimentarsi adeguata-

## Biodisponibilità dei farmaci (ADME) (6)

### Assorbimento

L'assorbimento per via enterale è irregolare nei neonati pretermine. Per questo motivo la maggior parte dei farmaci viene somministrato per via endovenosa allo scopo di assicurarne la massima biodisponibilità. Talvolta è possibile sfruttare le mucose rettali, tracheali o orali. Nei bambini gravemente prematuri, la somministrazione cutanea può risultare pericolosa in quanto la cute è estremamente sottile e permeabile a sostanze che vengono a contatto (es. la clorexedina al 70% di alcol può causare avvelenamento sistemico da alcol metilico, i corticosteroidi possono portare alla sindrome di Cushing). A causa della ridotta massa muscolare dei prematuri, la via intramuscolare deve essere di norma evitata ad eccezione della somministrazione di vitamina K e di naloxone.

### Distribuzione

La composizione di acqua e lipidi è molto diverso nel neonato pretermine rispetto al bambino di 1 anno: l'acqua corporea totale è rappresentato dall'85% (25% nel bambino di 1 anno) e il contenuto di lipidi 3% (30% nel bambino di 1 anno). Questo influenza il comportamento dei farmaci idrosolubili e liposolubili.

Body Water Compartments						
	Pre-Term	Full Term	4-6 months	1 Year	>1 year	Adult
Extracellular fluid volume	50%	45%	30%	25%	20-25%	20-25%
Total Body Water	85%	75%				60%
Fat Content	3%	12%		30%		18%

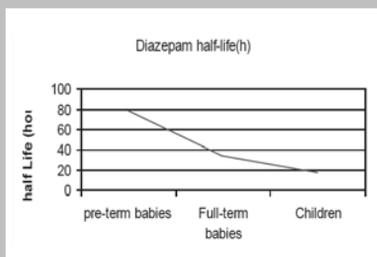
Nei neonati pretermine il legame con le proteine plasmatiche è ridotto per i minori livelli di albumina e per la ridotta capacità intrinseca di legame.

### Metabolismo

Il metabolismo dei farmaci nei neonati è influenzata dall'immaturità dei processi metabolici e l'efficienza con cui questi si verificano è variata rispetto al bambino. Inoltre, nel neonato l'iperbilirubinemia, rappresentando uno stato fisiologico influenza il metabolismo.

### Eliminazione

L'immaturità delle funzioni renale ed epatica è responsabile di una più lenta eliminazione della maggior parte dei farmaci. Questo può essere un vantaggio in termini di riduzione del numero di somministrazioni ma uno svantaggio nel caso farmaci con un basso indice terapeutico (aumentata necessità di monitoraggio al fine di prevenire effetti tossici).



mente. Anche se il periodo neonatale coincide con i primi 28 giorni dopo la nascita, alcuni bambini possono essere pazienti "neonatali" per 3 o 4 mesi: durante questo periodo il loro peso può triplicare e la fisiologia ed il loro metabolismo può cambiare radicalmente.

Le maggiori complicazioni legate a nascite pretermine sono:

- Respiratorie:
  - Sindrome da stress respiratorio (RDS), displasia broncopolmonare (BPD), apnea neonatale;
- Epatiche:
  - Ittero e iperbilirubinemia;
- Infettive;
- Cardiovascolari:
  - Pervietà del dotto di Botallo (PDA);
- Gastrointestinali
  - Enterocolite necrotizzante (NEC);
- Del sistema nervoso centrale:
  - Stati convulsivi.

## Complicazioni respiratorie

Tra i problemi più gravi che possono interessare il bambino prematuro vi sono quelli legati alla funzionalità dei polmoni, che a seconda dell'epoca in cui avviene il parto possono essere parzialmente o totalmente immaturi, e quindi incapaci di garantire una funzionalità respiratoria adatta.

Il polmone si sviluppa in utero in diversi momenti durante l'età gestazionale (7):

- Entro la 17<sup>a</sup> settimana di gestazione, il processo di ramificazione bronchiale è quasi concluso e le vie aeree continuano ad aumentare progressivamente di calibro. Il sistema vascolare si sviluppa parallelamente alle vie aeree.
- Tra la 16<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup> settimana compaiono le primitive strutture acinari formate da un bronchiolo respiratorio, da un dotto alveolare e da alveoli rudimentali. La maturazione della zona destinata allo scambio dei gas avviene per una progressiva trasformazione dei bronchioli

terminali. La differenziazione delle cellule epiteliali diviene sempre più marcata.

- I polmoni fetali producono continuamente un liquido, costituito in parte da trasudato dei capillari polmonari e in parte dal surfattante polmonare, secreto dagli pneumociti di tipo II a partire dalla 20<sup>a</sup>-22<sup>a</sup> settimana e che raggiunge valori normali attorno alla 32<sup>a</sup> settimana. Il liquido polmonare si muove lungo l'albero tracheobronchiale e contribuisce a formare il liquido amniotico. I movimenti respiratori fetali sembrano essere essenziali per lo sviluppo polmonare e per il controllo neuromuscolare del respiro di cui il neonato ha bisogno per sopravvivere.

### *Bambini pretermine nati < 28/40<sup>a</sup> settimana*

Poiché gli alveoli polmonari fetali sono ripieni di liquido, la tensione superficiale non rappresenta un problema per i movimenti respiratori fetali. A seguito del primo respiro, dopo la nascita, gli alveoli contengono aria e si formano allora interfacce aria/liquido, poiché uno strato di liquido riveste la superficie alveolare. Al momento del primo respiro, il surfattante polmonare viene normalmente secreto in questo strato di liquido.

In caso di parto prematuro:

- la quantità di surfattante polmonare è insufficiente e si ottiene un'eccessiva tensione superficiale determinando un'atelettasia e un aumento notevole di lavoro respiratorio;

#### **Il surfattante polmonare**

Il surfattante polmonare è un'emulsione lipidica secreta dagli pneumociti di tipo II costituito principalmente da fosfolipidi (fosfatidilcolina e fosfatidilglicerolo), colesterolo e proteine. La produzione di surfattante inizia a partire dalla 22<sup>a</sup>-24<sup>a</sup> settimana di età gestazionale e viene raggiunto il valore normale di 2 intorno alla 35<sup>a</sup> settimana. Il surfattante polmonare è un composto che abbassa la tensione di superficie all'interfaccia aria-liquido degli alveoli polmonari ed è indispensabile per evitare l'atelettasia polmonare (collasso degli alveoli) e consentire una normale funzione respiratoria. Grazie alla sua azione tensioattiva, esso contrasta la chiusura degli alveoli che si avrebbe con l'espirazione (7).

- le pareti degli alveoli, dove avviene lo scambio gassoso, sono più spesse quindi si ottiene una concentrazione di ossigeno ridotta nel sangue;
- il diaframma e i muscoli intercostali sono ancora in sviluppo quindi gli sforzi respiratori del bambino non sono sufficienti e sono necessarie apparecchiature per la ventilazione;
- l'aumentato numero di cellule mucipare porta ad una maggiore produzione di muco e al blocco delle vie respiratorie (già con diametro ridotto).

## Sindrome da stress respiratorio (RDS)

La sindrome da stress respiratorio (RDS) è la principale causa di morbidità e mortalità tra i neonati pretermine. Si manifesta entro 4 ore dalla nascita e la causa principale di questa patologia è la mancanza di una quantità sufficiente di surfattante a livello polmonare. La condizione è rara nei bambini nati a termine o vicini al termine e si manifesta con più probabilità tanto più prematura è la nascita (8).

### *Prevenzione*

La prevenzione di RDS si effettua somministrando alla madre corticosteroidi prima del parto. L'uso di desametasone o betametasone prima del parto accelera la produzione di surfattante e la maturazione dei polmoni. Vanno trattate le madri a rischio di parto prematuro. È stato dimostrato che l'uso di corticosteroidi riduce la mortalità, l'RDS e l'emorragia intraventricolare di oltre il 40%. L'effetto del farmaco dura 7 giorni ma non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare la ripetizione della dose nel caso che il bambino non sia ancora nato.

Farmaco	Posologia	Effetto farmaco
Betametasone o desametasone	6 mg ogni 12 ore per os (4 dosi totali) 12 mg ogni 24 ore per im (2 dosi totali)	7 giorni

## Trattamento

- Il surfattante esogeno ha rivoluzionato il trattamento della RDS in quanto riduce la gravità della patologia e le complicanze legate ad essa, l'incidenza di pneumotorace ed enfisema polmonare e il rischio di mortalità neonatale. La prima dose dovrebbe essere somministrata appena possibile dopo la nascita, dal momento che più precocemente è somministrata maggiore è il beneficio.

Esistono 3 diversi tipi: naturale, modificato, sintetico. Il surfattante naturale è più efficace di quello sintetico (8).

Farmaco	Composizione	Posologia
Poractant alfa 80 mg/ml fiale 3 ml sospensione per instillazione endotracheobronchiale [Curosurf]	Frazione fosfolipidica da polmone di suino	Dose di carico nel trattamento: 100 mg-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) di peso corporeo somministrata in bolo. Dose di mantenimento nel trattamento: 100 mg/kg 12 e 24 ore dopo la prima dose in neonati che ancora richiedono ventilazione assistita ed ossigeno supplementare. (Dose massima totale: 300-400 mg/kg) Dose nella profilassi: 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) di peso corporeo preferibilmente entro 15 minuti dalla nascita. Dose di mantenimento nella profilassi:

- Ossigenazione extracorporea delle membrane (ECMO) (8)
- Inalazione di ossido nitrico (8)

## Displasia broncopolmonare (BPD)

La displasia broncopolmonare (BPD), spesso conseguenza di una RDS, è la complicanza più frequente nei bambini prematuri gravi che sono stati sottoposti ad una prolungata terapia di supporto respiratorio.

La BPD è una patologia polmonare cronica che determina nel neonato un distress respiratorio persistente con alterazioni caratteristiche identificabili dalla rx del torace (strie parenchimali e iperdistensione) e una

persistente necessità di ventilazione meccanica. La BPD può essere definita come un'ossigenodipendenza dopo 28 giorni dalla nascita ma più moderne acquisizioni considerano affetti i nati prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione trattati con ossigenoterapia a 36 settimane di età postmenstruale.

Il danno polmonare deriva da una ripetuta iperdistensione degli alveoli e dei dotti alveolari dovuta a ventilazione meccanica, elevate concentrazioni di inspirazione di ossigeno e intubazione endotracheale (9).

I fattori di rischio legati all'insorgenza di BPD sono:

- Durata della gestazione;
- Peso del neonato;
- Gravità della RDS;
- Durata della ventilazione meccanica;
- Durata della somministrazione di ossigeno;
- Incidenza di pervietà del dotto di Botallo (PDA);
- Corioamnionite materna;
- Infezioni pre e postnatali;
- Fattori genetici intrinseci.

L'incidenza della BPD è del:

- 26% nei neonati con peso > 750 g < 1500 g ventilati con la tecnica della ventilazione convenzionale;
- 19% nei neonati con peso > 750 g < 1500 g ventilati con la tecnica della ventilazione ad alta frequenza oscillatoria.

### *Trattamento*

Una BPD stabile, non sufficientemente grave da richiedere una ventilazione meccanica continua, è trattata con ossigeno, attraverso l'incremento dell'ossigeno ambientale rilasciato nell'incubatrice, una tenda ad ossigeno o ancora cannule nasali se il neonato è nel lettino. La somministrazione di ossigeno deve essere sufficiente a determinare una saturazione di ossigeno adeguata per controllare la pressione arteriosa polmonare, cercando di evitare una iperossia cronica di basso grado che potrebbe contribuire all'insorgenza di retinopatie nei prematuri (10).

Trattamento
Ventilazione meccanica
Ossigenoterapia
Trattamento farmacologico (diuretici)

La BPD causa un incremento della pressione a livello dell'arteria polmonare e del contenuto di fluidi a livello polmonare. Il conseguente affaticamento cardiaco può determinare insufficienza cardiaca, il cui trattamento prevede l'impiego di un diuretico. Attraverso la riduzione dell'edema polmonare, i diuretici possono anche migliorare la *compliance* polmonare e ridurre lo sforzo respiratorio. La scelta del diuretico deve essere fatta tenendo presente i diversi limiti delle varie molecole. La furosemide per esempio può portare a significative perdite urinarie di potassio e di calcio e a calcificazioni renali. L'ipertensione sistemica è comune tra i neonati con BPD e in alcuni casi è necessario il trattamento con farmaci anti-ipertensivi (nifedipina, idralazina).

Tabella 1. Diuretici utilizzati nella BPD (11).

Diuretici	Dosaggio	Posologia
<i>Tiazidi</i> Clorotiazide Idroclorotiazide	10-20 mg/kg/die 1,25 mg/kg/die	PO BID PO BID
<i>Risparmianti di potassio</i> Potassio canrenoato Spironolattone	1-2 mg/kg/die 1-2 mg/kg/die	EV BID PO BID
<i>Dell'ansa</i> Furosemide	0,5-2 mg/kg	EV 0,5-1 mg/kg QD-BID PO 0,5-2 mg/kg QD-BID

Poiché la BPD è causata, almeno in parte, dall'uso di ventilatore, è importante svezzare i bambini fino ai più bassi parametri ventilatori tollerati e al più presto sospendere completamente la ventilazione meccanica.

Questi bambini sono a rischio, durante i primi anni, di infezioni delle basse vie respiratorie, specialmente infezioni virali. I bambini con BPD devono essere candidati all'immunizzazione passiva nei confronti di infe-

zioni delle più basse vie aeree causate dal virus respiratorio sinciziale (palivizumab e IgG specifiche). Le immunizzazioni sono ripetute mensilmente durante la stagione di maggiore incidenza di infezioni da VRS.

### *La somministrazione postnatale di corticosteroidi*

Rimane al momento controverso l'utilizzo dei corticosteroidi nello svezzamento dalla ventilazione e nella riduzione delle complicanze della BPD poiché nonostante sia stata dimostrata la loro efficacia a breve termine, diversi studi indicano che un loro impiego di routine non riduca la mortalità e aumenti l'incidenza degli effetti collaterali, in particolare a livello dello sviluppo cerebrale.

Sono stati condotti studi clinici con un'ampia varietà di regimi terapeutici e non esiste ancora un approccio standardizzato.

Tabella 2. Benefici ed effetti collaterali dell'utilizzo dei corticosteroidi.

<b>Benefici</b>	<b>Effetti collaterali</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilizzazione delle membrane</li> <li>• Riduzione dell'edema polmonare</li> <li>• Aumento della produzione del surfattante</li> <li>• Riduzione dell'infiammazione</li> <li>• Estubazione precoce</li> </ul>	<p><i>A breve termine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione</li> <li>• Iperglicemia</li> <li>• Sanguinamento e perforazione gastrointestinale</li> <li>• Cardiomiopatia ipertrofica</li> <li>• Infezioni</li> </ul>
	<p><i>A lungo termine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soppressione adrenergica</li> <li>• Rallentata crescita cerebrale</li> <li>• Disfunzioni neuromotorie e dello sviluppo (es. paralisi cerebrale)</li> </ul>

Le indicazioni per l'utilizzo di corticosteroidi per l'ELCH (Evelina Hospital) sono:

- Non utilizzarli precocemente o di routine;
- Utilizzare meno possibile (circa 14 giorni).

Il corticosteroide di scelta è il desametasone (0,3 mg/kg TDS per 3 giorni, 0,2 mg/kg BD per 3 giorni, 0,1 mg/kg OD per 3 giorni e poi si interrompe).

## Apnea neonatale

L'apnea del prematuro consiste nell'arresto temporaneo dell'attività meccanica respiratoria definita come pause respiratorie superiori a 20 secondi. Causa una significativa riduzione dell'ossigenazione arteriosa (saturazione  $O_2 < 85\%$ ) ed è spesso associata ad ipossia, bradicardia ( $< 80$  battiti/min) e cianosi centrale.

Circa il 25% dei neonati pretermine presentano l'apnea del prematuro, che abitualmente inizia 2-3 giorni dopo la nascita e solo raramente nel primo giorno. La diagnosi è effettuata con monitoraggio respiratorio multicanale e la prognosi è ottima in quanto l'apnea si risolve nella maggior parte dei neonati entro la 37<sup>a</sup> settimana. Il rischio di sviluppare l'apnea del prematuro aumenta con la precocità dell'età gestazionale, tuttavia è importante escludere la presenza di malattie concomitanti che causino differenti forme di apnea (es. l'apnea che si sviluppa dopo 14 giorni dalla nascita in neonati altrimenti sani indica una patologia grave quale sepsi) (12).

L'apnea del prematuro può essere di origine centrale, ostruttiva delle vie respiratorie o mista (il più frequente).

L'apnea centrale è causata dall'imaturità dei centri midollari di controllo respiratorio in cui gli impulsi nervosi dai centri respiratori del bulbo che raggiungono i muscoli respiratori sono insufficienti e il neonato smette di respirare. Ipossiemia e ipercapnia stimolano il riflesso centrale della respirazione.

L'apnea ostruttiva è causata dall'ostruzione delle vie aeree, dalla flessione del collo che provoca l'opposizione dei tessuti molli dell'ipofaringe o dall'occlusione nasale o del laringospasmo riflesso.

L'apnea mista è causata dalla concomitanza dell'apnea centrale e da quella ostruttiva delle vie respiratorie.

### *Trattamento*

Il trattamento si basa sulla prevenzione di episodi di desaturazione arteriosa che possono essere fatali e portare a convulsioni e a danni cerebrali. Gli episodi di apnea possono essere trattati in 3 modi:

- Intubazione e ventilazione meccanica;
- Pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP);
- Stimolanti respiratori (metilxantine o doxapram) (13).

Il trattamento con stimolanti respiratori viene effettuato in caso di apnea centrale. Lo scopo principale del trattamento è ridurre il numero e la gravità degli episodi senza dover ricorrere alla respirazione artificiale.

Tra le metilxantine, la caffeina sembra essere efficace quanto la teofillina e l'aminofillina (entrambe sono comunque parzialmente metabolizzate a caffeina).

Nei neonati, una quantità significativa di teofillina (8,5%) è metabolizzato a caffeina.

	<b>Caffeina citrato</b>	<b>Teofillina</b>
<b>Somministrazione</b>	Endovena/orale	Orale
<b>Emivita</b>	Lunga (40-240 h)	Breve (24-30 h)
<b>Indice terapeutico</b>	Ampio	Ristretto
<b>Metabolismo</b>	Epatico (CYP 1A2)	Epatico (CYP 1A2)
<b>Escrezione</b>	Alta% immodificata (Ridotta attività di N-alchilazione nel neonato)	Metaboliti parzialmente attivi
<b>Dose</b>	Dose di carico: 20 mg/kg Dose di mantenimento: 10 mg/kg QD. Aumento a 20 mg/kg (se trattamento > 28 giorni o trattamento concomitante con fenobarbitale)	Dose di carico: 5-6 mg/kg Dose di mantenimento: 1-2 mg/kg BID
<b>Effetti collaterali</b>	SNC (convulsioni, irritabilità, agitazione), tachicardia, aritmia, ipertensione, iperglicemia	Nausea, diarrea, palpitations, tachicardia, tachiaritmia, fibrillazione atriale, sincope, SNC (cefalea, tremori, insonnia, irritabilità, convulsioni)

La caffeina ha un indice terapeutico molto più ampio rispetto alla teofillina e all'aminofillina e non richiede il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

Il doxapram è occasionalmente somministrato come adiuvante delle metilxantine e nel CPAP, per evitare di sottoporre il neonato a ventilazione meccanica.

La maggior parte dei pediatri interrompe la somministrazione di stimo-

lanti respiratori in genere intorno alla 34<sup>a</sup> settimana di età postmestruale; dopo questo periodo la maggior parte dei neonati ha raggiunto un adeguato grado di stabilità cardiorespiratoria e non richiede più alcun tipo di monitoraggio strumentale.

## **Complicazioni epatiche Ittero e iperbilirubinemia**

L'ittero consiste nella colorazione gialla delle sclere e della cute per accumulo di bilirubina. È un segno di malattia o di alterazione funzionale delle cellule epatiche, del sistema di escrezione biliare o del sistema produttore dei globuli rossi. È presente in circa il 60% dei neonati a termine e sale fino al 70-80% in quelli prematuri.

L'emoglobina viene rimossa dal circolo tramite le cellule reticoloendoteliali che convertono l'eme in bilirubina (1 g di emoglobina produce 34 mg di bilirubina). Questa deve essere eliminata dal bambino attraverso una trasformazione che avviene nel fegato attraverso diverse tappe:

- Trasporto mediante albumina sierica dalla circolazione al fegato;
- Captazione della bilirubina libera da parte dell'epatocita;
- Coniugazione da parte dell'enzima glucuronil-transferasi con l'acido uridindifosfogluconico formando bilirubina coniugata;
- Secrezione attiva di bilirubina coniugata nei canalicoli biliari per l'eliminazione.

Queste tappe sono funzionalmente carenti nel neonato, in particolare nel prematuro, a causa dell'imaturità epatica e dell'assenza di flora batterica intestinale (il neonato nasce infatti con l'intestino sterile). La bilirubina escreta come tale nelle feci conferisce loro un caratteristico colore giallo vivo. L'apparato gastrointestinale del neonato contiene  $\beta$ -glucuronidasi che deconiuga parte della bilirubina che può essere riassorbita e ritornare in circolo dal lume intestinale come bilirubina non coniugata contribuendo alla determinazione dell'iperbilirubinemia fisiologica e dell'ittero fisiologico. L'alimentazione produce il riflesso gastro-colico e la bilirubina viene eliminata con le feci prima che gran parte di essa venga deconiugata e riassorbita.

L'iperbilirubinemia, che può essere fisiologica o legata a uno specifico

disordine sottostante (es. sepsi o atresia biliare extraepatica), si manifesta quando la concentrazione sierica di bilirubina è maggiore di 10 mg/dL nei neonati pretermine; può risultare da:

- aumentata produzione di bilirubina (aumentata concentrazione di emoglobina da ipertrasfusione, emolisi o ematomi);
- ridotta escrezione (ridotta attività di glucuronil-transferasi, epatite, atresia biliare);
- entrambe (14).

### *Trattamento*

L'ittero del prematuro deve essere trattato con la fototerapia e, se necessario, con la exsanguinotrasfusione.

La fototerapia può avere inizio quando la bilirubina sierica raggiunge valori vicini a 3-4 mg/dL. La fototerapia (450 nm) induce a livello della cute e del sottocutaneo la formazione di fotoisomeri della bilirubina. Questi sono maggiormente idrosolubili e possono essere rapidamente escreti dal fegato senza glucuronoconiugazione. È necessario somministrare +30 ml/kg di fluidi al giorno. La valutazione del colore della cute non può essere utilizzata per stabilire la gravità dell'ittero, in quanto l'ittero visibile può scomparire durante la fototerapia ma la bilirubinemia rimanere elevata. Il sangue prelevato per le determinazioni della bilirubinemia deve essere protetto dalla luce, in quanto la bilirubina nei capillari può fotossidarsi rapidamente.

L'exsanguinotrasfusione consiste nello scambio di 80 ml/kg di sangue (il doppio del volume di sangue del bambino) e viene eseguita mediante catetere posto in vena ombelicale. Il livello di bilirubina al quale è indicata l'exsanguinotrasfusione nei neonati pretermine è rappresentata dal loro peso espresso in grammi diviso per 100. Attualmente, in assenza di sintomi o segni di malattia emolitica, si ritiene che la bilirubinemia possa, senza rischi, arrivare a valori di circa 25 mg/dL prima che diventi necessaria la exsanguinotrasfusione. Solamente la bilirubina indiretta può causare ittero nucleare ed il suo livello è significativo per porre indicazione all'exsanguinotrasfusione (15).

## Prognosi

Se i valori di bilirubina diventano eccessivamente elevati, questa può passare la barriera emato-encefalica e depositarsi in alcune aree cerebrali dove potrebbe determinare un'azione neurotossica con esiti a distanza (ad esempio sordità, paralisi cerebrale, ...).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato che, anche nel neonato prematuro, sono quasi scomparsi i danni neurologici da bilirubina, grazie alle migliori cure neonatali.

## Infezioni

Il feto è largamente protetto da infezioni grazie alla presenza delle immunoglobuline IgG materne nel sangue. Le IgG materne passano attraverso un trasporto transplacentare al feto mediante recettori specifici per la porzione Fc delle IgG, detto recettore neonatale per Fc (FcRn). Il passaggio di IgG inizia intorno alla 13<sup>a</sup> settimana ma la maturazione di questo processo avviene tra la 14<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di età gestazionale. I neonati pretermine quindi hanno una quantità ridotta di IgG materne alla nascita e possono essere particolarmente suscettibili all'infezione avendo un sistema immunitario immaturo (16).

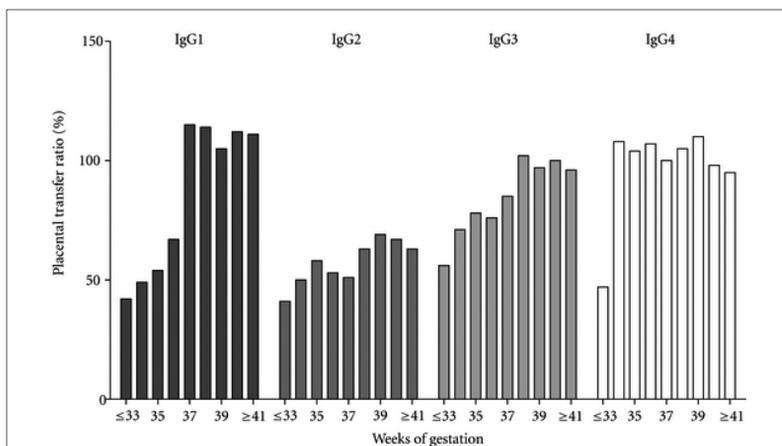


Figura 1. Passaggio trans placentare dei sottotipi di IgG in neonati pretermine e a termine in base alle settimane di gestazione.

Si riportano alcuni esempi di trattamenti per patogeni frequenti coinvolti nell'infezione del prematuro (11):

- Streptococchi B  $\beta$ -emolitici e batteri gram-negativi (*E. coli*) nei primi 2-3 giorni

*Trattamento:* Un'associazione standard è rappresentata dalla benzilpenicillina benzatinica più un aminoglicoside che può essere sospesa dopo 48 ore se i test colturali risultano negativi.

Farmaco	Posologia
Benzilpenicillina benzilica + Gentamicina	50 mg/kg
	5 mg/kg

- *Staphylococcus aureus* dopo 2-3 giorni

*Trattamento empirico:* Ricorso a cefalosporine e aminoglicosidi per circa 48 ore.

Farmaco	Posologia
Cefazolina	20 mg/kg/die
Gentamicina	5 mg/kg

- Stafilococchi coagulasi-negativi dopo 2-3 giorni

*Trattamento:* vancomicina

Farmaco	Posologia
Vancomicina ev infusione	< 28 settimane: 15 mg/kg ogni 24 ore Tra 28-settimane: 15 mg/kg ogni 12 ore > 35 settimane: 15 mg/kg ogni 8 ore

- Infezioni sistemiche fungine da *Candida albicans*

*Trattamento:* Fluconazolo somministrato per via endovenosa a tutti i nati prima della 28<sup>a</sup> settimana e/o con peso inferiore a 800 g.

Farmaco	Posologia
Fluconazolo ev	3 mg/kg ogni 72 ore per 2 settimane 3 mg/kg ogni 48 ore per 2 settimane 3 mg/kg ogni 24 ore per 2 settimane

In generale, è preferibile somministrare antibiotici a spettro mirato per cicli brevi interrompendo velocemente trattamenti empirici (es. dopo 48 ore) in caso di emocolture o di altri test microbiologici negativi.

Si inizia la profilassi antibiotica quando la causa di un parto pretermine non risulti nota, quando si sia verificata la rottura delle membrane per un periodo prolungato prima del parto e nel neonato sottoposto dalla nascita a ventilazione assistita.

Un'associazione standard per questi trattamenti precoci è rappresentata dalla benzilpencilina benzatinica più un aminoglicoside, come copertura per gli streptococchi del gruppo B e i batteri gram-negativi (17).

## **Complicazioni cardiovascolari**

### **Pervietà del dotto di Botallo (PDA)**

Il dotto arterioso di Botallo mette in comunicazione l'arteria polmonare e l'aorta durante la vita fetale (Fig. 2). In questo momento, la funzione di ossigenare il sangue, che nelle altre epoche della vita è assicurato dal polmone, è svolta dalla placenta e perciò la circolazione del sangue è assicurata da percorsi diversi. In condizioni fisiologiche, dopo poche ore o giorni dalla nascita, il dotto di Botallo si chiude spontaneamente, in quanto non più necessario alla circolazione (18).

Nell'80% dei neonati pretermine la chiusura spontanea del dotto non sempre avviene. La pervietà del dotto di Botallo (PDA) è conseguenza delle peculiari caratteristiche anatomiche e fisiologiche del prematuro, quali una ridotta sensibilità all'azione vasocostrittrice dell'ossigeno arterioso e ad una prevalenza dell'attività rilassante mediata dalle prostaglandine.

L'incidenza di PDA è maggiore quanto minori sono il peso alla nascita e l'età gestazionale. La PDA può rappresentare una complicazione nella fase di recupero della RDS e, generalmente, si presenta sotto forma di incremento secondario di stress respiratorio e/o del fabbisogno ventilatorio, aumento della richiesta di ossigeno, elevata pressione differenziale e un soffio al cuore caratteristico. Fisiologicamente, nel momento in cui la pressione nelle arterie polmonari si riduce in conseguenza di un miglioramento della RDS, il dotto aperto lascia passare il sangue dall'aorta per fluire nelle arterie polmonari, cioè uno shunt sinistro-destro che, in presenza di resistenze polmonari normali, è uno shunt continuo sistodiastolico

che determina un iperafflusso polmonare e un sovraccarico di volume del cuore sinistro che può causare insufficienza cardiaca. La riduzione della perfusione sistemica può determinare complicanze come l'enterocolite necrotizzante, l'insufficienza renale e l'emorragia intraventricolare.

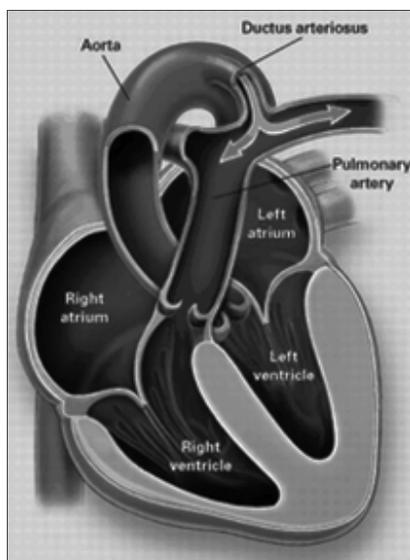


Figura 2. Dotto arterioso di Botallo.

Le opzioni terapeutiche consistono nel trattamento farmacologico con un FANS e nell'intervento chirurgico.

L'ibuprofene [Pedeia] è attualmente la terapia di scelta per la chiusura del dotto di Botallo. Inibisce la sintesi di prostaglandine e dei trombossani mantenendo la pervietà del dotto con la sua azione vasodilatatrice. Viene somministrato per via endovenosa.

Farmaco	Posologia	Controindicazioni	Monitoraggio
Ibuprofene [Pedeia] 5 mg in 1 ml	Giorno 1: 10 mg/kg Giorni 2/3: 5 mg/kg	Sanguinamento gastrointestinale o intracranico attivo Trombocitopenia grave, difetti della coagulazione, enterocolite necrotizzante, insufficienza renale	Diuresi Creatinina sierica Peso

L'indometacina ha pari efficacia all'ibuprofene, tuttavia numerosi studi comparativi hanno dimostrato una maggior sicurezza dell'utilizzo di quest'ultimo per la minor incidenza di effetti collaterali, in particolare a livello renale (19). In base all'epoca di inizio della terapia per la chiusura del dotto di Botallo, la terapia può essere:

- Sintomatica: avviene in media dopo il terzo giorno di vita in quanto oltre ai segni ecografici dovrebbero essere presenti anche segni clinici di dotto arterioso di Botallo (alterazioni emodinamiche: soffio, tachicardia, aumento delle pressioni differenziali, ipotensione);
- Profilattica: consiste nella chiusura farmacologica entro le prime 24 ore del dotto arterioso di Botallo (prevalentemente nei neonati estremamente prematuri dipendenti dalla ventilazione meccanica);
- Pre-sintomatica: avviene entro i primi due-tre giorni di vita in quanto gli unici criteri sono quelli ecografici (20).

In caso di controindicazioni o mancata efficacia della terapia farmacologica, è possibile ricorrere alla legatura chirurgica del dotto di Botallo. Lo sviluppo di danno renale acuto in presenza di PDA nei neonati pretermine è dovuto sia alla patologia stessa che al suo trattamento. Il dotto pervio può infatti determinare una condizione di ipovolemia relativa che a sua volta può essere causa di ipoperfusione e quindi di danno renale. L'ipoperfusione renale così determinata provoca un incremento nella sintesi di prostaglandine vasodilatatrici nel tentativo di compensare gli effetti emodinamici del dotto. In questa condizione la somministrazione dei FANS riduce questo effetto di vasodilatazione e può quindi peggiorare temporaneamente la perfusione renale.

## **Ipertensione polmonare neonatale**

L'ipossia neonatale può risultare dalla presenza di shunt intrapolmonari e shunt extrapolmonari, caratteristiche della Ipertensione Polmonare Neonatale (o Persistenza del Circolo Fetale - PPHN) o da cardiopatie congenite cianogene. La PPHN non è una singola malattia, ma piuttosto una sindrome causata da un gruppo di malattie con diverse fisiopatologie che si presentano con la stessa caratteristica clinica. È una condizione potenzialmente a rischio di sopravvivenza caratterizzata dal mancato decre-

mento della resistenza vascolare polmonare durante la transizione nella vita extrauterina (21).

L'incidenza è di 1,9/1.000 neonati a termine, lievemente più frequente nei maschi, mentre nel prematuro l'incidenza è del 2-12% se presente riduzione del liquido amniotico prolungato da rottura prematura delle membrane (PPROM) e/o infezione. L'insorgere di PPHN avviene di solito nelle prime ore di vita e comunque entro le prime 24 di vita. La mortalità può essere elevata (fino al 20%) con una incidenza di morbilità neuro-comportamentale a lungo termine sempre elevata (25%).

L'insorgenza di PPHN è dovuta a uno sbilanciamento con incremento delle resistenze vascolari polmonari (PVR) rispetto alle resistenze vascolari periferiche (SVR), con conseguente aumento del post carico del ventricolo destro che innesca una disfunzione miocardica inizialmente a carico delle sezioni destre e successivamente anche delle sezioni sinistre.

Il segno principale della PPHN è una cianosi dovuta alla presenza di shunt destro-sinistro che può essere presente in tre aree: atriale (forame ovale), dotto arterioso o vasi intrapolmonari (mismatch Ventilazione/Perfusione). La bassa ossigenazione dei tessuti porta quindi alla comparsa di acidosi metabolica lattica.

La disfunzione miocardica compare poiché nel feto il Ventricolo destro è "abituato" a pompare verso un sistema a bassa resistenza (placenta) mentre il sistema ad alta resistenza (polmoni) è by-passato attraverso il dotto di Botallo. Alla nascita in caso di PPHN, il passaggio brusco ad un sistema ad alta resistenza (elevate PVR) causa una disfunzione con riduzione della gittata destra (scompenso destro). Successivamente per compressione meccanica da parte del Ventricolo destro sul Ventricolo sinistro, associato ad una bassa ossigenazione coronarica e ad una aumentata pressione vascolare venosa polmonare, si origina una disfunzione sinistra con ridotta gittata cardiaca sinistra (scompenso biventricolare) che a sua volta peggiora ulteriormente la bassa perfusione tissutale e quindi incrementa l'acidosi lattica (22).

### *Trattamento (23)*

In caso di PPHN possono essere somministrati i seguenti trattamenti:

- La soluzione Fisiologica (10-20 ml/kg in 30-60 minuti): potrebbe peggiorare la funzionalità cardiaca, per cui il suo utilizzo è secondario all'evidenza clinico o anamnestica di ipovolemia;

- La Dopamina (2,5-20 µg/kg/min): è nella pratica clinica il farmaco di prima scelta ma aumenta le resistenze vascolari polmonari e quindi aumenta il post-carico del ventricolo destro;
- la Dobutamina (5-20 µg/kg/min): potrebbe essere il farmaco di prima scelta in caso di ipotensione arteriosa con segni di bassa gittata cardiaca; in alcuni casi di scompenso cardiaco sinistro però la Dobutamina potrebbe peggiorare la performance cardiaca;
- L'Adrenalina (0,05-2 µg/kg/min): è una ammina vasoattiva che ha un buon profilo terapeutico nel caso di PPHN;
- il Milrinone (dose di carico: 135 µg/kg in 180 min; mantenimento: 0,2 µg/kg/min per 3 giorni): ha un duplice effetto: vasodilatatore della vascolarizzazione polmonare e anche lievemente periferico, aumenta la funzione diastolica cardiaca, per cui è da scegliere nei casi di disfunzione miocardica sinistra. È un inibitore selettivo delle Fosfodiesterasi III, per cui porta alla riduzione dell'inattivazione del cAMP generato dalla prostaciline.
- Il Sildenafil (dose per os: 1-3 mg/kg ogni 6 ore; per ev: attacco 0,4 mg/kg in 3 ore; mantenimento 0,07 mg/kg/h): è un inibitore selettivo della Fosfodiesterasi V per cui porta alla riduzione dell'inattivazione del cGMP generato dall'NO.

## **Complicazioni gastrointestinali**

### **Enterocolite necrotizzante (NEC)**

L'enterocolite necrotizzante è una patologia acquisita caratterizzata da una infiammazione acuta e da una necrosi della mucosa della parete intestinale.

La NEC rappresenta un'importante complicanza del trattamento intensivo neonatale e può presentarsi in qualsiasi neonato, ma più comunemente nei neonati prematuri e in quelli già affetti da altre patologie. Si presenta principalmente nei neonati di basso peso, con asfissia alla nascita e PDA. Circa l'80% dei bambini che hanno presentato la NEC sopravvivono.

Poiché i neonati con NEC presentano un insieme di problematiche differenti, è difficile individuare le relazioni causali tra questa e altre condizioni patologiche che possono verificarsi nel neonato.

La fisiopatologia del NEC è correlata a un danno alle mucose intestinali,

che può verificarsi a causa di ipotensione o ipossia e può essere associato alla presenza di microrganismi nell'intestino che invadono le pareti provocando l'insorgenza dei sintomi caratteristici della patologia.

Un'alimentazione precoce e soprattutto il latte materno sembrerebbero svolgere un'azione protettiva.

Un bambino affetto da NEC è spesso setticemico e la patologia può presentarsi in maniera acuta con forte collasso, insufficienza respiratoria e shock o, molto più lentamente, con distensione addominale, intolleranza alimentare, anomala colorazione dei succhi gastrici e sangue nelle feci (24).



*Figura 3.*



*Figura 4.* Neonato prematuro con enterocolite necrotizzante – sindrome di necrosi intestinale acuta con eziologia sconosciuta.

## Trattamento

Il trattamento consiste in un supporto respiratorio e circolatorio. Se necessario, si somministrano antibiotici e miscele nutrizionali per via endovenosa, generalmente per una settimana o 10 giorni (viene interrotta la nutrizione enterale). Una delle più difficili valutazioni è decidere se e quando intervenire chirurgicamente per rimuovere l'area necrotica dell'intestino o identificare e trattare una perforazione (25).

La terapia antibiotica per la NEC è rappresentata da una copertura contro i gram-positivi, i gram-negativi e i batteri anaerobi.

Contro gli anaerobi possono essere utilizzati il metronidazolo, la gentamicina e l'amoxicillina (11).

Farmaco	Emivita	Posologia
Metronidazolo	Fino a 109 nel prematuro (20 ore nell'adulto)	> 26 settimane Dose di carico: 15 mg/kg Dose di mantenimento: 7,5 mg/kg ogni 24 ore per 10 giorni  26-34 settimane Dose di carico: 15 mg/kg Dose di mantenimento: 7,5 mg/kg ogni 12 ore per 10 giorni  > 34 settimane Dose di carico: 15 mg/kg Dose di mantenimento: 7,5 mg/kg ogni 8 ore per 10 giorni
Gentamicina	6-12 ore nel prematuro	< 7 giorni età postnatale: 5 mg/kg ogni 36 ore  > 7 giorni: 5 mg/kg ogni 24 ore
Amoxicillina	3-5 ore nel prematuro	Dose max: 50 mg/kg ogni 12 ore

## Complicazioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC)

### Stati convulsivi

Gli stati convulsivi rappresentano la manifestazione neurologica più comune nei neonati pretermine e possono insorgere come conseguenza di:

- encefalopatia ipossico-ischemica (HIE), quando sono accompagnati da perdita di coscienza;
- infarto cerebrale, trauma cranico;
- infezioni;
- anomalie metaboliche (ipoglicemia, ipocalcemia);
- sindrome d'astinenza da oppioidi.

L'HIE, generalmente conseguente ad asfissia intra-parto o a un danno pre-parto, come il distacco della placenta, è un'importante causa di convulsioni che si manifestano entro 24 ore dalla nascita e possono durare diversi giorni al termine dei quali si risolvono spontaneamente.

Nei bambini, come negli adulti, si possono rendere necessari trattamenti per controllare gli attacchi acuti che non si risolvono velocemente o terapie a lungo termine per prevenire l'insorgenza dell'attacco stesso. È ancora incerto se i tentativi farmacologici effettuati per il controllo degli attacchi possano influenzare lo sviluppo neurologico del neonato. D'altra parte, è necessario che la fase convulsiva, che può compromettere le funzioni respiratorie, sia trattata per prevenire gravi cadute della tensione dell'ossigeno arterioso e possibili danni neurologici secondari (26).

#### *Trattamento negli attacchi acuti*

Nel neonato l'anticonvulsivante di prima scelta per il trattamento degli attacchi acuti è il fenobarbitale, in quanto è efficace, determina raramente insufficienza respiratoria ed è attivo per molte ore o giorni per la sua lunga emivita di eliminazione. Il diazepam è in alcuni casi somministrato per via endovenosa o rettale, ma causa alterazioni della temperatura corporea, determinando depressioni respiratorie imprevedibili ed ha un maggior effetto sedativo rispetto al fenobarbitale. La fenitoina è spesso impiegata quando gli attacchi non riescono ad essere controllati dopo somministrazione di due dosi di fenobarbitale (40 mg/kg totali), ma non è impiegata a lungo termine a causa del suo basso indice terapeutico. Quando gli at-

tacchi sono incontrollabili, le opzioni terapeutiche sono rappresentate dal clonazepam o dalle infusioni di lidocaina (11).

### *Trattamento a lungo termine*

Il trattamento nel lungo termine si basa generalmente sulla somministrazione di fenobarbitale, tuttavia dopo i primissimi mesi la carbamazepina o il sodio valproato sono più appropriati (11).

<b>Farmaco</b>	<b>Posologia</b>
Fenobarbitale	Dose di carico: 20 mg/kg lenta infusione in 30 min Dose di mantenimento: 2,5-5 mg/kg ogni 12 ore 24 ore dopo la dose di carico
Diazepam	Dose: 50 µg/kg/h infusione Dose: 1,25-2,5 mg
Fenitoina	Dose di carico: 18-20 mg/kg infusione in 20 min Dose di mantenimento: 5 mg/kg due volte al giorno 12 ore dopo dose di carico
Levetiracetam	Dose di carico: 20 mg/kg Dose di mantenimento: 10 mg/kg due volte al giorno ev o os
Midazolam	Dose di carico: 100 µg/kg in bolo Dose di mantenimento: 60-300 µg/kg/h infusione
Clonazepam	Dose: 25 µg/kg infusione ripetibile ogni 24 ore
Lidocaina	Dose di carico: 2 mg/kg in bolo Dose di mantenimento: 6 mg/kg/h infusione

## **Gestione del dolore**

Il sistema nervoso nel neonato pretermine è ancora in via di sviluppo. I neonati prematuri non tremano e non riescono a piangere per cui è difficile controllare il dolore in un soggetto che non lo esprime.

### Trattamento

Il paracetamolo è il farmaco più indicato per il trattamento del dolore lieve-moderato anche nel periodo neonatale. Fenomeni di tossicità con

aumento delle transaminasi, tuttavia, possono verificarsi in situazioni di clearance ridotta, in presenza di nutrizione parenterale e in caso di estrema prematurità (27).

Farmaco	Posologia
Paracetamolo	28-31 settimane: 10 mg/kg in bolo; mantenimento 5 mg/kg/die × 3 gg 32-36 settimane: 12,5 mg/kg in bolo; mantenimento 7,5 mg/kg/die × 3 gg
Morfina cloridrato ev	50-100 µg/kg in 60 minuti ic 10-50 µg/kg/h
Fentanil ev	5-10 µg/kg/h, ic 0,5-3 µg/kg/h

Gli oppioidi maggiori sono i farmaci più usati nell'analgesia e nella sedazione neonatale. Nel neonato è stata rilevata una più bassa concentrazione di recettori  $\mu_1$  rispetto a  $\mu_2$  aumentando il rischio di depressione respiratoria quando si raggiunge l'effetto analgesico. La principale modalità di somministrazione degli oppioidi nel neonato è la via parenterale. L'infusione lenta riduce il rischio di effetti collaterali, ma espone a quello di accumulo, soprattutto in caso di trattamenti protratti. È assolutamente sconsigliato somministrare boli rapidi di oppioidi per l'alto rischio di depressione respiratoria, rigidità della gabbia toracica e spasmo glottico (28, 29).

Di seguito, sono riportati i farmaci che vengono utilizzati all'Evelina Hospital per l'analgesia, la sedazione e la paralisi durante la ventilazione meccanica.

Tipo di trattamento	Farmaco	Posologia
Analgesia/sedazione	Morfina	10-40 µg/kg/h infusione continua
Sedazione	Clonidina	0,5-2 µg/kg/h infusione in associazione a morfina
Miorilassanti	Suxametonio (bolo) Vecuronio (infusione)	

## Bibliografia

1. Goldenberg RL et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
2. Committee on Obstetric Practice. Late-preterm infants. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1029-1032.
3. Kramer MS et al. Determinants of low birth weight: methodological assessment and met-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 663-737.
4. Beck S et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31-38.
5. Harrison MS et al. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 74-79.
6. Yaffe SJ et al. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice 2010.
7. Moretti C et al. Embriologia del polmone. *Pneumologia Pediatrica* 2004; 14: 2-11.
8. Reuter S et al. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review* 2015; 35: 417-429.
9. Amin RS et al. Airway Disease and Management in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* 2015; 42: 857-870.
10. Ghanta S et al. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology* 2013; 37: 115-123.
11. BNF for Children (BNFC) 2016-2017.
12. Mathew OP. Apnea of prematurità: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol* 2011; 31: 302-310
13. Morton S et al. Treatment options for apnoea of prematurità. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F352-F356.
14. P Woodgate. Neonatal jaundice. *BMJ Clin Evid* 2011; 9: 319-348.
15. Dani C et al. Current Italian Practices regarding the management of hyperbilirubinaemia in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 666-669.
16. Palmeira P et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical and Development Immunology* 2012; Article ID 985646.

17. Tzialla C et al. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41: 27-33.
18. Hamrick SEG et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2010; 125: 1020-1030.
19. Ohlsson A et al. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
20. Evans N et al. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat? *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 753-758.
21. Teixeira-Mendon C et al. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. *Rev Port Cardiol* 2013; 32: 1005-1012.
22. Dhillon R et al. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: F223-228.
23. Abman SH et al. Pediatric Pulmonary Hypertension-Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society *Circulation* 2015; 132: 2037-2099.
24. Hall NJ et al. Necrotizing Enterocolitis: Prevention, treatment and outcome *Journal of Pediatric Surgery* 2013; 48: 2359-2367.
25. Müller MJ et al. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 16: 233-242.
26. Pisani F et al. Neonatal Seizures: a review of outcomes and outcome predictors. *Neuropediatrics* 2016; 47: 12-19.
27. Ohlsson A et al. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
28. Pacifici GM et al. Clinical pharmacology of fentanyl in preterm infants. A review. *Pediatr Neonatol* 2015; 56: 143-8.
29. Schuurmans J et al. Neonatal morphine in extremely and very preterm neonates: its effect on the developing brain-a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 222-228.





finito di stampare nel mese di maggio 2017  
dalle Edizioni Il Campano





**SIFO**

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO  
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476  
[www.sifoweb.it](http://www.sifoweb.it) - [segreteria@sifoweb.it](mailto:segreteria@sifoweb.it)