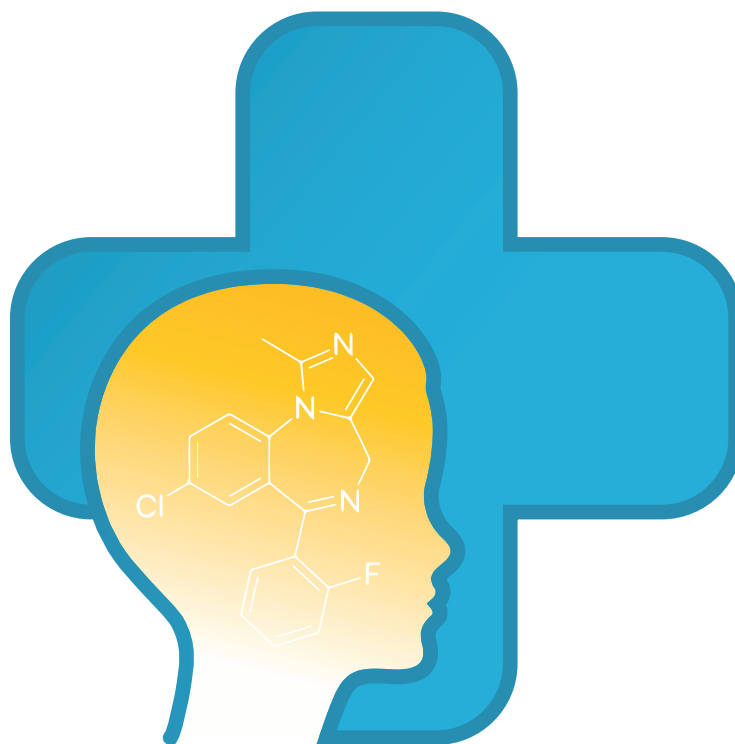


VOL 15 / ANNO 2020 / PAG 117-126

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il ruolo di midazolam e di una sua formulazione orale per
procedure diagnostiche e terapeutiche in ambito pediatrico



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume n. 15 / 2020 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Il ruolo di midazolam e di una sua formulazione orale per procedure diagnostiche e terapeutiche in ambito pediatrico

C. Del Corno¹ | S. Di Matteo² | G.M. Bruno² | C. Martinotti² | G.L. Colombo³

¹ Managing Director, Del Corno & associati S.r.l., Milano

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

³ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

ABSTRACT

In ambito pediatrico, la sedazione farmacologica per procedure diagnostiche e terapeutiche e come premedicazione antecedente l'anestesia costituisce un tema di interesse e oggetto di discussione, data la presenza di bisogni medici ancora insoddisfatti. L'impiego di midazolam per la sedazione antecedente l'anestesia o l'analgo-sedazione procedurale pediatrica è ormai consolidato e considerato efficace e sicuro. Tuttavia, al momento in Italia, per midazolam è autorizzata la sola formulazione per via iniettiva, verso cui è documentato il frequente rifiuto da parte del paziente pediatrico e la conseguente necessità di intraprendere azioni aggiuntive per portare a termine le procedure pianificate o di emergenza. È del resto documentato a livello ospedaliero l'impiego off-label di formulazioni estemporanee in soluzione di midazolam (fiale per uso e.v./i.m.) per via orale in pazienti pediatrici. Anche in questo caso il successo della terapia può essere ostacolato dal gusto particolarmente amaro del farmaco, portando al rifiuto della soluzione/rigetto da parte del paziente, o a una scarsa collaborazione. Con l'obiettivo di raccogliere dati dalla pratica clinica reale in Italia, è stata creata una survey volta a trarre informazioni specifiche sull'analgo-sedazione in ambito pediatrico e sulle modalità e difficoltà di somministrazione del farmaco sedativo ai fini della procedura diagnostico/terapeutica o come preparazione all'anestesia. La survey è stata strutturata in 10 quesiti e somministrata da febbraio a luglio 2020 a clinici italiani provenienti da 19 centri dislocati su tutto il territorio nazionale. I risultati della survey, con informazioni su 2.255 pazienti hanno evidenziato la presenza di bisogni medici non soddisfatti per questi pazienti, legati alla difficoltà della somministrazione del farmaco e alla mancanza di una formulazione orale autorizzata a uso pediatrico. Nello specifico, 1.732 (77%) soggetti sono stati trattati per pre-anestesia e 523 (23%) per intervento procedurale. Fra i pazienti in pre-anestesia 801 sono

stati sottoposti a sedazione (325 <6 anni e 476 >6 anni) e 931 ad ansiolisi (329 <6 anni e 602 >6 anni). Fra i pazienti con sedazione procedurale (523) per 369 era stato previsto l'intervento elettivo, mentre i restanti 154 sono stati trattati in urgenza. Di interesse il dato riguardante la difficoltà/ritardo nella somministrazione di midazolam, riportata nel 47% dei casi. Secondo quanto emerso dalla survey, infatti, a seguito della somministrazione difficoltosa, nel 39% dei casi si posticipa l'intervento, nel 32% dei casi si verifica un cambio di terapia e nel 29% dei casi si intraprende un'azione non farmacologica. In definitiva, i risultati della survey hanno evidenziato la presenza di bisogni medici non soddisfatti, legati alla difficoltà della somministrazione del farmaco e alla mancanza di una formulazione orale autorizzata a uso pediatrico. Tali condizioni rendono necessario il ricorso a formulazioni orali estemporanee off-label di midazolam e favorevole il parere dei clinici verso la somministrazione di una formulazione orale autorizzata a uso pediatrico. La disponibilità di un simile medicinale consentirebbe di rispondere a importanti bisogni sanitari non soddisfatti, rappresentando un'efficace, appropriata e ben tollerata alternativa per una sedazione moderata prima di procedure terapeutiche o diagnostiche e come premedicazione prima dell'anestesia nel paziente pediatrico.

INTRODUZIONE

In ambito pediatrico, la sedazione farmacologica per procedure diagnostiche e terapeutiche e come premedicazione antecedente l'anestesia costituisce un tema di interesse e oggetto di discussione, data la presenza di bisogni medici ancora insoddisfatti. Esistono più livelli di intensità per la sedazione. In generale, la sedazione farmacologica induce un continuum di modificazioni dello stato di coscienza, dose-dipendente, che va dalla sedazione lieve-ansiolisi, sedazione moderata, sedazione profonda fino all'anestesia generale.¹ A ogni livello di sedazione si associa una variazione della responsività del paziente e una maggiore depressione della funzionalità respiratoria e cardiocircolatoria. Le procedure diagnostiche e terapeutiche possono essere non invasive o invasive e, soprattutto nel secondo caso, determinare uno stato di ansia profonda nei soggetti che vengono sottoposti a tali procedure e a maggior ragione nei soggetti pediatrici. Lo stato di ansia in questi pazienti, oltre a generare una condizione di sofferenza

precedente alla procedura diagnostico/terapeutica, è correlato a esiti dannosi pre, intra e post-operatori/procedurali, quali: l'annullamento dell'intervento chirurgico e rinvio del trattamento a causa della scarsa compliance comportamentale,^{2,3,4} la necessità di ulteriori farmaci post-operatori, quali analgesici postoperatori, a causa dell'aumento dei livelli di dolore post-chirurgico,^{3,5,6,7,8} il delirio in emergenza che induce un incremento di assistenza post-anestesia e di degenza ospedaliera,^{2,3} la maggiore incidenza o gravità dei cambiamenti di comportamento negativi (incubi, risveglio di pianto, ansia da sonno o separazione, apatia, disturbi alimentari), che rappresentano problemi particolarmente comuni dopo un intervento chirurgico nei bambini.^{5,9} L'ansia preoperatoria nei bambini sottoposti a chirurgia è associata a un recupero postoperatorio più doloroso e lento e a una maggiore incidenza di disturbi del sonno e comportamentali postoperatori. Per cui una gestione non ottimale dell'ansia pre-operatoria/pre-procedura-

le può comportare esiti negativi per il paziente e per il sistema di assistenza dello stesso. La sedazione del paziente pediatrico antecedente procedure diagnostiche e terapeutiche o l'anestesia ha come principali obiettivi, quindi, la riduzione della paura e dell'ansia nel bambino, la riduzione del disagio e del dolore associati alla procedura, il miglioramento dell'adattamento alla ventilazione meccanica e la riduzione del rischio di autorimozione dei presidi invasivi.^{10,11,12} In definitiva, la sedazione è fondamentale al fine di proteggere il bambino durante la procedura e controllare le sue azioni per la sicurezza e il successo della stessa, soprattutto nei casi in cui è necessario che il paziente non si muova o agiti (imaging radiologico, ecocardiografia, radioterapia). I farmaci più comunemente utilizzati per la sedazione sono le benzodiazepine e fra queste midazolam. Midazolam è una benzodiazepina a breve durata d'azione con un'affinità relativamente elevata per i recettori delle benzodiazepine distribuiti in varie regioni del sistema nervoso centrale, con una rapida insorgenza d'azione,¹³ la breve durata d'azione consente inoltre un rapido recupero. L'efficacia e sicurezza di midazolam, usato per la sedazione (da solo o in associazione ad analgesia, altro farmaco o tecniche psicologiche), sono riconosciute in letteratura.¹⁴ Il farmaco ha un effetto terapeutico affermato nella sedazione e nell'anestesia procedurale, esercita una ben documentata azione ansiolitica e sedativa che costituisce un vantaggio terapeutico per il paziente, grazie alla durata d'azione relativamente breve e comunque commisurata all'effetto desiderato, alla maneggevolezza in termini di dosaggio e soprattutto all'assenza di effetti negativi dopo l'eliminazione del farmaco, effetto tanto più apprezzabile, considerando il target pediatrico dei pazienti. Attualmente midazolam è autorizzato in Italia per l'uso come farmaco sedativo per via endovenosa (e.v) e intramuscolare (i.m). Sono disponibili vari farmaci equivalenti il cui originatore è Ipnovel® 5mg/ml. Non è quindi presente una formulazione orale con posologia autorizzata a uso pediatrico del farmaco, nonostante, a livello ospedaliero in ambito procedurale e anestetico, sia noto l'impiego off-label di formulazioni orali estemporanee in soluzione di mida-

zolam fiale per uso e.v/i.m. Il ricorso alla formulazione orale estemporanea è dettato dalla necessità di ovviare a modalità di somministrazione invasive o traumatiche, quali quelle e.v/i.m, che generano nel paziente ansia, agitazione e dolore e per questo spesso sono rifiutate dal paziente pediatrico, tipicamente poco collaborativo, ostacolando la procedura pianificata e rendendo necessario, talvolta, il cambio della terapia, il ricorso all'anestesia generale o la posticipazione dell'intervento diagnostico/terapeutico, con un impatto negativo in termini di assistenza generale e costi sanitari. Pertanto, la via orale risulta preferibile per indurre sedazione e ansiolisi e portare a compimento con successo la procedura medica o diagnostica. Anche la somministrazione orale off-label di soluzioni estemporanee del farmaco, tuttavia, può incontrare ostacoli a causa del gusto particolarmente amaro di midazolam. La letteratura internazionale evidenzia, del resto, la presenza di bisogni sanitari non soddisfatti nell'ambito dell'analgesia sedazione pediatrica, tra cui sicuramente la carenza di farmaci pediatrici autorizzati e la difficoltà di somministrazione di formulazioni a uso endovenoso o intramuscolare, spesso rifiutate dal paziente pediatrico, comportando la somministrazione off-label di prodotti medicinali non autorizzati, con svantaggi e rischi in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità. In considerazione del ruolo fondamentale di midazolam in ambito pediatrico per la sedazione procedurale o antecedente l'anestesia e delle difficoltà di somministrazione del medicinale, emerge la necessità di disporre di un prodotto a base di midazolam con somministrazione orale specificatamente formulato e autorizzato per uso pediatrico in Italia. Alla luce di queste considerazioni, ma in assenza di dati provenienti dalla real world, è stato scelto di condurre una survey rivolta a clinici italiani, al fine di raccogliere informazioni provenienti dalla reale pratica clinica per supportare l'impiego di un'eventuale formulazione orale pediatrica in grado di colmare un uso off label del farmaco. In tal senso, potrebbe essere interessante considerare l'impiego di una formulazione orale pediatrica recentemente registrata in Italia, Ozased®. Si tratta della prima formulazione orale pediatri-

ca di midazolam, registrata in Italia, indicata nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni per la sedazione moderata prima di una procedura terapeutica o diagnostica o come premedicazione prima dell'anestesia. Rispetto al prodotto medicinale di riferimento Ipnovel® 5 mg/ml soluzione per iniezione/infusione e relativi generici in commercio, sono stati modificati: la via di somministrazione, la forma farmaceutica e il dosaggio ed è stata circoscritta l'indicazione alla sedazione moderata prima di una procedura terapeutica o diagnostica o come premedicazione prima dell'anestesia nella popolazione pediatrica. Per procedere con l'autorizzazione del prodotto sono stati condotti studi clinici finalizzati a dimostrare l'equivalenza terapeutica, la sovrapposibilità dei dati di biodisponibilità, del profilo farmacocinetico, di sicurezza e la tollerabilità del nuovo prodotto rispetto al prodotto di riferimento e alla somministrazione di formulazioni a uso iniettivo di midazolam somministrate per via orale. La standardizzazione di una formulazione orale di midazolam contribuisce a evitare problemi relativi alla preparazione individuale estemporanea di formulazioni parenterali, fornendo una formulazione orale controllata, coerente e affidabile con purezza, solubilità, stabilità e potenza note e una limitazione di eventi avversi imprevedibili e loro gravità. Ozased® prevede una somministrazione orale con una dose singola di 0,25 mg/kg nei bambini con un'età pari o superiore a sei mesi. La dose deve essere adattata al peso del paziente e non superare il limite massimo di 20 mg di midazolam (corrispondenti a 2 fiale) anche per i bambini con un peso superiore a 80 kg. La formulazione, specificamente sviluppata per uso pediatrico, ha previsto l'uso di γ -ciclodestrina, un complesso di inclusione in grado di mascherare meglio il sapore amaro e migliorarne la solubilità, con l'obiettivo di rendere il prodotto più tollerabile per il paziente pediatrico. L'accettazione della terapia ha infatti un ruolo fondamentale per il successo delle procedure, consentendo di evitare il ritardo delle procedure diagnostiche e/o terapeutiche nel contesto di un trattamento eccezionale o programmato. La disponibilità di una nuova formulazione orale di midazolam, specificatamente sviluppata

per uso pediatrico, quindi, potrebbe costituire un'alternativa per fornire un farmaco efficace, sicuro e ben tollerato nei bambini per una sedazione moderata prima di procedure terapeutiche o diagnostiche e come premedicazione prima dell'anestesia.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di raccogliere dati dalla pratica clinica reale in Italia, è stata creata una survey volta a trarre informazioni specifiche sull'analgo-sedazione in ambito pediatrico e sulle modalità e difficoltà di somministrazione del farmaco sedativo ai fini della procedura diagnostico/terapeutica o come preparazione all'anestesia. La survey è stata strutturata in 10 quesiti e somministrata da febbraio a luglio 2020 a clinici italiani provenienti da 19 centri dislocati su tutto il territorio nazionale (Figura 1). Ai clinici è stato chiesto di rispondere con un numero o con un valore percentuale sulla base della propria esperienza. I quesiti sono stati volti a individuare: dati epidemiologici riferiti alla numerica ed età dei pazienti sottoposti a sedazione/ansiolisi pre-anestesia e analgo-sedazione procedurale; alla frequenza con cui si osserva un ostacolo alla somministrazione da parte del paziente; alla frequenza con cui è fatto ricorso ad azioni intraprese per ovviare al proble-

FIGURA 1
Centri italiani coinvolti nello studio



ma; alla frequenza di somministrazione di una formulazione orale estemporanea a base di midazolam nei pazienti pediatrici e relativa percezione/tolleranza da parte del paziente. Infine, è stato domandato per quale percentuale di pazienti potrebbe essere valutata una somministrazione orale di midazolam specificatamente formulata a uso pediatrico, qualora fosse disponibile. Per l'analisi ed elaborazione dei dati sono state adottate misure di statistica descrittiva tramite l'identificazione del valore minimo e massimo, media e varianza.

RISULTATI

In Tabella 1 sono riportati i quesiti somministrati ai clinici e i relativi risultati raccolti. Nella ricerca sono stati coinvolti clinici provenienti da 19 centri dislocati sul territorio nazionale che hanno fornito informazioni riguardo al trattamento di 2255 pazienti pediatrici in totale, facendo riferimento al mese antecedente la ricezione della survey. Nello specifico, 1732 (77%) soggetti sono stati trattati per pre-anestesia e 523 (23%) per intervento procedurale. Fra i pazienti in pre-anestesia 801 sono stati sottoposti a sedazione (325 <6 anni e 476 >6 anni) e 931 ad ansiolisi (329 <6 anni e 602 >6 anni). Fra i pazienti con sedazione procedurale (523) per 369 era stato previsto l'intervento elettivo, mentre i restanti 154 sono stati trattati in urgenza. La survey ha fornito la percentuale di pazienti trattati con midazolam rispettivamente nel gruppo in pre-anestesia, trattato per sedazione o ansiolisi, e in quello gestito con analgo-sedazione procedurale, distinguendo all'interno del primo gruppo la percentuale di impiego nella popolazione con un'età inferiore o superiore ai 6 anni. I risultati dell'analisi in merito all'adozione di midazolam evidenziano, in generale, un ampio impiego del farmaco nel paziente pediatrico, trattato in pre-anestesia o analgo-sedazione procedurale, confermando si tratti della scelta terapeutica considerata nella maggior parte dei casi dai clinici. Un dato di notevole interesse emerso dall'indagine riguarda la percentuale di casi in cui la somministrazione del trattamento con midazolam incontra resistenza o ritardo. Sulla base della loro esperienza, infatti, i clinici

hanno riportato difficoltà/ritardo nella somministrazione nel 47% dei casi. In circa la metà dei casi, quindi, la somministrazione è ostacolata rendendo necessario intraprendere azioni aggiuntive per ovviare al problema. Secondo quanto emerso dalla survey, infatti, a seguito della somministrazione difficoltosa, nel 39% dei casi si posticipa l'intervento, nel 32% dei casi si verifica un cambio di terapia e nel 29% dei casi si intraprende un'azione non farmacologica, tipicamente intesa come supporto psicologico e correzione dei fattori ambientali stressogeni per tranquillizzare il paziente e renderlo più collaborativo. È stato poi domandato ai clinici di rispondere in merito a esperienze, osservate nella reale pratica clinica, di somministrazione di formulazioni orali estemporanee a base di midazolam. Nel 73% dei casi è stata data una risposta positiva al quesito, evidenziando un impiego diffuso della somministrazione orale off-label di midazolam in ambito di sedazione pediatrica. In merito al quesito sul grado di tollerabilità/accettazione della soluzione orale estemporanea da parte del paziente, è risultato che tale formulazione è gradita nel 51% dei casi, sputata nel 41% e vomitata nel 8% dei casi, con una percentuale complessiva di rifiuto/rigetto quindi del 49%. Infine, è stato domandato ai clinici di esprimere un proprio parere in merito alla possibilità di somministrare un'eventuale formulazione orale autorizzata a uso pediatrico. Da tale quesito è emersa la disposizione favorevole dei clinici a impiegare una somministrazione orale di midazolam, specificatamente formulata e autorizzata a uso pediatrico, qualora disponibile, nel 78% dei pazienti.

DISCUSSIONE

La presente analisi si è proposta di fornire un focus sul tema della sedazione pediatrica per procedure diagnostiche e terapeutiche e come medicazione antecedente l'anestesia, facendo riferimento a dati provenienti dalla reale pratica clinica italiana, con l'obiettivo di evidenziare la presenza di rilevanti bisogni sanitari insoddisfatti e le potenzialità di nuove alternative terapeutiche. I risultati della survey somministrata ai clinici hanno confer-

TABELLA 1

Quesiti somministrati ai clinici e relativi risultati

Quesiti	N	%
1. Negli ultimi 30 giorni presso il suo centro quanti pazienti in età pediatrica hanno fatto un trattamento per:		
A. Pre anestesia	1732	77%
B. Analgo sedazione procedurale	523	23%
Totale pazienti considerati	2255	
2. Quanti dei pazienti in pre-anestesia sono trattati per sedazione	801	46%
Quanti di questi sono sotto i 6 anni	325	41%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	249	77%
Quanti di questi sono sopra i 6 anni	476	59%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	401	84%
3. Quanti dei pazienti in pre-anestesia sono trattati per ansiolisi	931	54%
Quanti di questi sono sotto i 6 anni	329	35%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	270	82%
Quanti di questi sono sopra i 6 anni	602	65%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	459	76%
4. Quanti dei pazienti riportati nella domanda 1B hanno ricevuto una sedazione procedurale in elezione	369	71%
Quanti di questi sono stati trattati in ambito interventistico	206	56%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	173	47%
5. Quanti dei pazienti riportati nella domanda 1B hanno ricevuto una sedazione in emergenza urgenza	154	29%
Quanti di questi sono stati trattati con midazolam	90	58%
6. Date le attuali indicazioni per la somministrazione di midazolam in età pediatrica dalla sua esperienza in quanti pazienti si ha resistenza/ritardo nella somministrazione?		47%
7. Nei pazienti riportati nella domanda 6 quale azione viene solitamente intrapresa tra le seguenti		
Attesa, posticipo intervento		39%
Cambio farmaco (specificare quale)		32%
Azione non farmacologica		29%
8. Basandosi sulla Sua reale pratica clinica, ha mai avuto esperienza di somministrazione di una formulazione orale estemporanea a base di midazolam?		
si		73%
no		27%
9. Se sì, è stata:		
Gradita		51%
Sputata		41%
Vomitata		8%
10. Qualora venga resa disponibile una formulazione orale a uso pediatrico a quanti pazienti la somministrerebbe?		78%

mato l'ampio impiego di midazolam nella sedazione pediatrica. Tale risultato è in linea con quanto evidenziato e raccomandato in letteratura, secondo cui l'uso del farmaco è consolidato in terapia e considerato efficace e sicuro in confronto a cura standard, analgesia isolata, altro farmaco sedativo, tecniche psicologiche o anestesia generale.¹⁴ Dai risultati dell'indagine emerge

un interessante dato relativo alla difficoltà di somministrazione di midazolam in pre-anestesia e analgo-sedazione procedurale. Nel 47% dei casi è stata, infatti, segnalata resistenza o ritardo nella somministrazione, implicando la conseguente necessità di azioni volte a ovviare il problema e garantire il successo della procedura diagnostica/terapeutica pianificata o di emergen-

za. Le formulazioni attualmente disponibili per la sedazione con midazolam sono invasive e/o poco gradite e per questo, spesso, non accettate dal paziente pediatrico, tipicamente poco collaborativo e incline a stati di ansia e agitazione preoperatoria/procedurale. Sulla base di quanto riportato dai clinici, la mancata accettazione della terapia, nella maggior parte dei casi, richiede il rinvio della procedura (39%) o il cambio della terapia (32%), nei restanti casi, interventi non farmacologici che includono le strategie atte a contenere i fattori psicologici di dolore, ansia e paura e a correggere fattori ambientali stressogeni. La difficoltà riscontrata nella somministrazione delle formulazioni di midazolam attualmente autorizzate può indurre alla somministrazione off-label di formulazioni orali di midazolam (fiale per uso e.v./i.m. in soluzione estemporanea), con svantaggi e rischi in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità. I risultati della survey hanno confermato questa tendenza: nel 73% dei casi le risposte date dai clinici hanno riferito un'esperienza di somministrazione di una formulazione orale estemporanea a base di midazolam. La somministrazione orale è sicuramente percepita più favorevolmente dal paziente pediatrico e per questo considerata come un'alternativa da parte del clinico. Tuttavia, anche in questo caso, la corretta assunzione del farmaco può essere ostacolata a causa del gusto sgradevole di midazolam in soluzione. Considerando la somministrazione di formulazioni orali estemporanee di midazolam, infatti, i clinici hanno riportato un gradimento del paziente solo nel 51% casi, nel 41% e 8% dei casi, invece, la soluzione è stata rispettivamente sputata e vomitata. Il ricorso a formulazioni orali off-label, dunque, non risolve il problema connesso alla difficoltà di somministrazione di midazolam per la sedazione pediatrica, lasciando aperto il tema di un bisogno medico non soddisfatto per questa categoria di pazienti. Infatti, la corretta assunzione della terapia, nei tempi idonei per procedere con le azioni diagnostico/terapeutiche pianificate o di urgenza, in circa la metà dei casi non è garantita con le formulazioni e.v./i.m. attualmente a disposizione e si riscontrano difficoltà anche con le formulazioni off-label orali estempo-

ranee. In linea con questo bisogno non soddisfatto, analizzando il percepito dei clinici intervistati, emerge il favore di questi ad adottare una formulazione orale a uso pediatrico specificatamente formulata, qualora venisse resa disponibile. I risultati della survey, infatti, evidenziano una propensione dei clinici all'impiego di una formulazione orale pediatrica autorizzata di midazolam nel 78% dei pazienti. L'analisi condotta ha consentito di affrontare le criticità connesse ad alcuni bisogni medici non soddisfatti in ambito pediatrico, quali la difficoltà di somministrazione di formulazioni invasive (e.v./i.m), spesso rifiutate dal paziente, e la carenza di farmaci pediatrici autorizzati, comportanti come conseguenza la somministrazione off-label di prodotti medicinali non autorizzati, con relativi svantaggi e rischi. Molti dei farmaci impiegati per l'analgosedazione, infatti, non hanno autorizzazione da parte dell'AIFA per l'impiego in alcune o in tutte le fasce di età pediatrica, nonostante la disponibilità in letteratura di dati di efficacia.¹ Il paziente pediatrico resta in questo caso un "orfano terapeutico" per via dei pochi trial condotti per questa categoria di soggetti.¹⁵ Del resto, nonostante il Regolamento Pediatrico Europeo e le iniziative intraprese in questo ambito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ancora oggi solo un terzo dei farmaci disponibili per la fascia adulta arriva al paziente pediatrico e talvolta con molti anni di ritardo.¹⁶ L'AIFA e la Società Italiana di Cure Palliative, con il supporto di un Tavolo di lavoro dedicato, hanno redatto un documento che raccoglie le prove scientifiche disponibili a sostegno dell'uso off-label di farmaci più frequentemente utilizzati nel campo delle cure palliative pediatriche, con l'obiettivo di riconoscere l'uso off-label di questi farmaci. Si tratta di un progresso verso una migliore e qualificata assistenza che riguarda diversi ambiti assistenziali, da quello ospedaliero a quello domiciliare. Sarebbe auspicabile un monitoraggio in merito al loro utilizzo nella pratica corrente al fine di caratterizzarne il profilo complessivo e il possibile beneficio.¹⁷ Se da un lato il riconoscimento dell'uso off-label di determinati medicinali in ambito pediatrico costituisce un importante progresso, dall'altro sarebbe importante favorire l'implementazione del

numero di farmaci specificatamente formulati e autorizzati per uso pediatrico, al fine di tutelare al meglio questa categoria di pazienti, offrendo soluzioni terapeutiche a tutti gli effetti efficaci, sicure e ben tollerate. In tal senso, tornando a focalizzare l'attenzione sulla sedazione pediatrica antecedente una procedura diagnostica/terapeutica o come medicazione pre-anestesia, la disponibilità di un farmaco a base di midazolam, a somministrazione orale, specificatamente formulato a uso pediatrico, come Ozased[®], potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica importante, in grado di rispondere a importanti bisogni medici non soddisfatti, ovviando alla difficoltà connessa alla somministrazione iniettiva del farmaco e alla somministrazione orale off-label di formulazioni estemporanee in soluzione di midazolam (fiale per uso e.v./i.m). La maggiore accettazione della terapia si tradurrebbe in una migliore gestione della sedazione pre-anestesia e procedurale, comportando una maggiore efficacia della terapia e un maggior successo delle procedure pianificate o di emergenza, con implicazioni positive in termini di miglioramento dell'assistenza sanitaria offerta al paziente e riduzione di costi dovuti al fallimento della somministrazione. Alla luce di queste considerazioni sarebbe interessante valutare l'attuale impatto economico per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del fallimento della sedazione pediatrica con somministrazione e.v./i.m di midazolam e dell'impiego off-label di formulazioni in soluzione di midazolam (fiale per uso e.v./i.m) per via orale, nonché la stima dei potenziali benefici economici derivabili dall'impiego di un medicinale a base di midazolam con formulazione orale specificamente sviluppata per uso pediatrico. Dati nazionali forniscono una stima di 228.000 pazienti chirurgici pediatrici a cui vanno aggiunti 68.848 pazienti sottoposti a procedure diagnostiche, per un totale di 296.848 pazienti anno per i quali è da considerare la sedazione procedurale/pre-anestesia.¹⁸ Ipotizzando di applicare a questa fascia di popolazione una percentuale di impiego dell'eventuale formulazione orale pediatrica autorizzata pari al 78%, secondo quanto emerso dal favore dei clinici nella survey, la sedazione di 230.824 pazienti potrebbe essere

gestita in modo migliore di quanto attualmente possibile con i farmaci a disposizione, facilitando l'espletazione dell'atto medico (diagnostico/terapeutico/chirurgico) in sicurezza, senza appesantire il carico di negatività iatrogena per il soggetto pediatrico. Sulla base delle nostre conoscenze, quella presentata è la prima survey condotta in Italia finalizzata a fornire dati provenienti dalla reale pratica clinica in ambito di analgosedazione pediatrica, con specifico riferimento: al ruolo della sedazione con midazolam, alle criticità attualmente connesse alla somministrazione del farmaco e ai potenziali benefici di impiego di una somministrazione orale pediatrica di midazolam autorizzata. Sebbene lo studio presenti i limiti tipici di un'analisi condotta tramite survey e la raccolta di dati riguardi solo un campione di centri e pazienti a livello nazionale, riteniamo che le informazioni emerse dallo studio siano in linea con quanto individuato in letteratura, confermando l'ampio impiego di midazolam nella sedazione pediatrica e l'alta percentuale di fallimento della somministrazione dovuta al rifiuto del paziente. L'analisi, inoltre, fornisce informazioni in merito alle azioni intraprese a seguito del fallimento della somministrazione di midazolam e, soprattutto, conferma il diffuso ricorso alla somministrazione di formulazioni orali estemporanee off-label di midazolam e la propensione favorevole dei clinici a somministrare una formulazione orale pediatrica autorizzata del medicinale, qualora resa disponibili in Italia.

CONCLUSIONI

L'impiego di midazolam per la sedazione antecedente l'anestesia o l'analgosedazione procedurale pediatrica è ormai consolidato e considerato efficace e sicuro. Tuttavia, al momento in Italia, per midazolam è autorizzata la sola formulazione per via iniettiva, verso cui è documentato il frequente rifiuto da parte del paziente pediatrico e la conseguente necessità di intraprendere azioni aggiuntive (cambio della terapia, attesa o rinvio dell'atto medico precedentemente programmato, azioni non farmacologiche) per portare a termine le procedure pianificate o di emergenza. È del resto documentato a livello ospedaliero

l'impiego off-label di formulazioni estemporanee in soluzione di midazolam (fiale per uso e.v/i.m) per via orale in pazienti pediatrici. Anche in questo caso il successo della terapia può essere ostacolato dal gusto particolarmente amaro del farmaco, portando al rifiuto della soluzione/rigetto da parte del paziente o a una scarsa collaborazione. Questi dati sono stati confermati dai risultati della survey somministrata a clinici provenienti da 19 centri italiani dislocati sul territorio nazionale, che hanno fornito informazioni su 2.255 pazienti pediatrici sottoposti a sedazione per pre-anestesia o analgo-sedazione procedurale. I risultati della survey hanno evidenziato la presenza di bisogni medici non soddisfatti per questi pazienti,

legati alla difficoltà della somministrazione del farmaco e alla mancanza di una formulazione orale autorizzata a uso pediatrico. Tali condizioni rendono necessario il ricorso a formulazioni orali estemporanee off-label di midazolam e favorevole il parere dei clinici verso la somministrazione di una formulazione orale autorizzata a uso pediatrico, qualora disponibile. La disponibilità di un simile medicinale consentirebbe di rispondere a importanti bisogni sanitari non soddisfatti, rappresentando un'efficace, appropriata e ben tollerata alternativa per una sedazione moderata prima di procedure terapeutiche o diagnostiche e come premedicazione prima dell'anestesia nel paziente pediatrico.

BIBLIOGRAFIA

1. Baroncini et al. *Raccomandazioni per l'analgo sedazione in terapia intensiva pediatrica: valutazione del dolore e della sedazione, piano terapeutico, tolleranza, sospensione del trattamento, astinenza.* <https://www.euroespa.com/wp-content/uploads/2014/11/linee-guida-ANALG-SED-baroncini-2012-.pdf>.
2. Cohen-Salmon D. *Perioperative psychobehavioural changes in children.* *Ann Fr Anesth. Reanim* 2010;29(4):289-300.
3. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC. *Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery.* *Pediatrics.* 2006;118(2):651-658.
4. Varughese AM, Nick TG, Gunter J, Wang Y, Kurth CD. *Factors predictive of poor behavioral compliance during inhaled induction in children.* *Anesth Analg.* 2008;107(2):413-421.
5. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. *The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a "gold standard"?* *Anesth Analg.* 1997b;85(4):783-8.
6. Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. *Premedication in the United States: a status report.* *Anesth Analg.* 1997;84(2):427-432.
7. Logan DE, Rose JB: *Is postoperative pain a self-fulfilling prophecy? Expectancy effects on postoperative pain and patient-controlled analgesia use among adolescent surgical patients.* *J Pediatr Psychol.* 2005;30(2):187-196.
8. von Ungern-Sternberg BS, Erb TO, Habre W, Sly PD, Hantos Z. *The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children.* *Anesth Analg.* 2009;108(6):1771-1776.
9. Caldas JC, Pais-Ribeiro JL, Carneiro SR. *General anesthesia, surgery and hospitalization in children and their effects upon cognitive, academic, emotional and sociobehavioral development - a review.* *Paediatr Anaesth.* 2004;14(11):910-915.
10. Jenkins I, Playfor S, Bevan C, Davies G, Wolf A. (2007) *Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care* *Pediatric Anesthesia* 17:675-683.
11. Mencia Bartolomé SM, Herce Cid JL, Freddi N. (2007) *Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations.* *J. de Pediatria* 83: S71-S82.
12. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. (2005) *Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates.* *Clin Ther* 27:877-89.
13. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Midazolam. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002838_035325_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Sedation in children and young people. Sedation for diagnostic and therapeutic procedures in children and young people. Clinical guideline 2010, 112.* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg112/evidence/full-guideline-136287325>.
15. Benini F, Fanelli G. (2010) *Il dolore nel bambino - Strumenti pratici di valutazione e terapia.* Ed Ministero della Salute by Value Relations-Milano. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf.
16. Farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione pediatrica - Documento AIFA 2007. https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/648668/OffLabel_pediatria.pdf/5b35d29d-e9a0-3d03-e0cc-db305d2bf358.
17. De Zen L, Marchetti F, Barbi E, et al. *Cure palliative pediatriche e uso di farmaci off-label.* *Medico e Bambino* 2019; 38:97-102.
18. *Raccomandazioni Clinico-Organizzative SIAARTI-SARNePI per l'anestesia in età pediatrica - versione 01* Pubblicato il 04.03.2019 reperibile al sito: siaarti.it/SiteAssets/Ricerca/raccomandazioni-siaarti-sarnepi-anestesia-pediatria/Raccomandazioni%20Clinico-Organizzative%20SIAARTI-SARNePI%20per%20l%27anestesia%20pediatrica%20-%20%20marzo%202019.pdf.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it