

Ultrasound contrast media in paediatric patients: is it an off-label use? Regulatory requirements and radiologist's liability

Il mezzo di contrasto ecografico in età pediatrica: uso off-label? Presupposti normativi e responsabilità del radiologo

F. Esposito¹ · M. Di Serafino² · P. Sgambati² · F. Mercogliano³ · L. Tarantino⁴ · G. Vallone²
P. Oresta¹

¹Struttura Complessa di Radiologia, Azienda Ospedaliera Pediatrica “Santobono-Pausilipon”, Via Mario Fiore 6, 80129 Napoli, Italy

²DAS Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università “Federico II”, Napoli, Italy

³Studio legale associato “Mercogliano&Celestino”, Rossano (CS), Italy

⁴U.O. di Epatologia ed Ecointerventistica, ASL NA3, Ospedale S. Giovanni di Dio, Frattamaggiore (NA), Italy

Correspondence to: F. Esposito, Tel./Fax: +39-081-2205653, e-mail: fra.in@libero.it

Received: 02 November 2010 / Accepted: 08 December 2010 / Published online: 4 September 2011

© Springer-Verlag 2011

Abstract

The use of ultrasound contrast media is yet to be validated in children. The rare reports in the scientific literature denote their “sporadic” and “experimental” use. Their most likely use is in the setting of off-label prescription of medications. As there are still no guidelines available in Italy for the off-label use of medications, we aim to define the duties, obligations and liability of ultrasound radiologists according to the laws in force.

Keywords Ultrasound · Ultrasound contrast media · Off label · Children

Riassunto

L'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico a tutt'oggi non risulta ancora validato in età pediatrica. Le rare segnalazioni nella letteratura scientifica ne riportano un impiego sporadico e sperimentale. La sua utilizzazione è probabilmente da considerarsi nell'ambito delle prescrizioni dei farmaci off-label. Poiché in Italia per l'impiego dei farmaci off-label non sono ancora disponibili linee guida specifiche, si cerca di definire, secondo la normativa vigente, gli adempimenti, gli obblighi e le responsabilità del medico ecografista.

Parole chiave Ecografia · Mezzo di contrasto ecografico · Off-label · Pediatria

Introduction

Despite the widespread use and proven efficacy of ultrasound (US) contrast media in the adult population, contrast-enhanced US (CEUS) to date has not achieved the same level of diffusion in the paediatric population. We therefore analysed the ethical, economic and legal considerations that have limited the authorisation of US contrast media in children to off-label use, i.e. the use of approved medications for nonapproved indications. We therefore refer to the body of legislation that regulates off-label use of medications, with particular emphasis on the possible liability of the US

Introduzione

Nonostante il diffuso impiego e la comprovata efficacia del mezzo di contrasto (MdC) in ecografia nella popolazione adulta, ad oggi, non si è verificata la medesima diffusione in quella pediatrica. Analizzeremo, pertanto, le cause etiche, economiche e legali che determinano la mancata autorizzazione all'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico in ambito pediatrico, se non al limite di un impiego di tipo off-label, ovvero, in maniera non conforme a quanto previsto dalle caratteristiche del prodotto. Faremo pertanto riferimento al corpo normativo giuridico che regola l'uso dei

radiologist when performing CEUS outside of approved indications.

Ultrasound contrast media: state of the art

US contrast media are administered intravenously and enhance the detail of anatomical structures where media are distributed by improving acoustic reflectivity. Media are composed of microbubbles of gas, such as sulphur hexafluoride, perfluorohexane, perfluorocarbon, air or nitrogen, which are contained in a shell consisting of stabilising substances such as phospholipids, albumin or galactose [1, 2]. US contrast media can be classified into two types – first generation and second generation – based on the characteristics of the interaction between microbubbles and the US beam (Table 1). The most commonly used US contrast media today are the second-generation agents, of which SonoVue is undoubtedly the most popular. This is because they are able to overcome the difficulties due to the limited time first-generation media remain in the bloodstream. The revolution heralded by SonoVue in the field of CEUS has made it the driving force behind the success of this technique, especially in Europe, for evaluating liver disease, the area in which the most important clinical studies have been performed. This success has made CEUS with SonoVue almost synonymous with CEUS itself, thanks to the microbubble stability obtained and the development of dedicated signal-processing software. Indications for the use of CEUS are summarised in Table 2.

The possible field of CEUS use goes well beyond studying diseases in parenchymal organs. The pioneering use of

farmaci in regime di off-label sottolineando in particolare, le possibili responsabilità che il medico ecografista assume praticando l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) al di fuori della indicazione certificata.

I mezzi di contrasto ecografici: stato dell'arte

I mezzi di contrasto ecografici, introdotti per via endovenosa, consentono di incrementare i dettagli delle strutture anatomiche in cui essi si distribuiscono migliorandone la riflettività. Sono costituiti da microbolle di gas, quali ad esempio esafluoruro di zolfo, perfluoroesano, perfluorocarburi, aria, azoto, contenute in un opportuno rivestimento formato da sostanze stabilizzanti quali fosfolipidi, albumina, galattosio [1, 2]. In base alle caratteristiche di interazione tra le microbolle ed il fascio ultrasonoro, i mezzi di contrasto si distinguono in mezzi di I e di II generazione (Tabella 1). Oggi, in particolare, si fa consueto ricorso a mezzi di contrasto di II generazione di cui il SonoVue rappresenta certamente il capostipite, in quanto supera le difficoltà riscontrate dal tempo di permanenza ridotto nel circolo ematico dei mezzi di contrasto di I generazione. La rivoluzione che il SonoVue ha portato nel settore dell'ecografia con mezzo di contrasto, ne ha fatto il principale artefice del successo che questa tecnica ha avuto, principalmente in Europa, per la valutazione clinica delle malattie epatiche, ambito in cui si sono svolte le principali sperimentazioni cliniche. Tale successo ha reso l'ecocontrastografia con SonoVue quasi un sinonimo della stessa ecografia contrastografica, grazie alla stabilità ottenuta ed allo sviluppo di software dedicati all'elaborazione del segnale. Le attuali indicazioni di utiliz-

Table 1 Ultrasound contrast media: first and second generation in comparison

| | First generation | Second generation |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ultrasound contrast media | Levovist (Schering AG, Berlin, Germany) | SonoVue (Bracco Imaging Spa, Colleretto Giacosa (TO), Italy) |
| Structural characteristics | Air microbubbles with casing of galactose and palmitic acid | Sulfur hexafluoride microbubbles stabilised by membrane phospholipid |
| Physical properties | Stimulated acoustic emission | Nonlinear oscillation |

Tabella 1 Mezzi di contrasto ad uso ecografico: I e II generazione a confronto

| | I generazione | II generazione |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Mezzo di contrasto | Levovist (Schering AG, Berlin, Germania) | SonoVue (Bracco Imaging SpA, Colleretto Giacosa (TO), Italia) |
| Caratteristiche strutturali | Microbolle di aria con involucro di galattosio ed acido palmitico | Microbolle di esafluoruro di zolfo stabilizzate da membrana fosfolipidica |
| Proprietà fisiche | Emissione acustica stimolata | Oscillazione non lineare |

Table 2 European Federation of Societies of Ultrasound in Medicine and Biology guidelines, 2008 [3]

| |
|----------------------------------------------------------------------|
| Guidelines for the use of CEUS |
| Cardiological examination |
| Vascular examination |
| Characterisation of focal liver lesions and hepatocellular carcinoma |
| Monitoring of splenic and pancreatic focal lesions |
| Searching for primary or metastatic tumours |
| Analysis of abdominal trauma with single lesion |
| Intraoperative contrast-enhanced ultrasonography |
| Evaluation of renal function |
| Evaluation of bladder emptying |
| Evaluation of patency of Fallopian tubes |

CEUS, contrast-enhanced ultrasonography

Tabella 2 Linee guida all'uso dell'ecocontrastografia*

| |
|-----------------------------------------------------------------------|
| Esami cardiologici |
| Analisi dei traumi addominali con lesione unica |
| Esami vascolari |
| Ecocontrastografia intraoperatoria |
| Caratterizzazione delle lesioni focali epatiche e dell'epatocarcinoma |
| Valutazione della funzionalità renale |
| Monitoraggio di lesioni focali spleniche e pancreatiche |
| Valutazione dello svuotamento vescicale |
| Ricerca dei tumori primitivi o metastatici |
| Valutazione della pervietà tubarica |

*Linee guida 2008 della European Federation of Societies of Ultrasound in Medicine and Biology [3]

CEUS includes demanding clinical fields, such as studying diseases of the great vessels and inflammatory gastrointestinal diseases [4].

Historical, pioneering and future applications of CEUS in children

CEUS is performed on a routine basis in adults, especially for studying focal lesions of parenchymal organs. Such lesions are rare in children, so the use of CEUS is limited [5]. In addition, the effectiveness and safety of contrast media use in patients <18 years have not been evaluated, so their use in these patients is not advisable [6]. There are probably various reasons why US contrast media use in children has not been validated. These include the lower incidence of focal lesions, particularly hepatic lesions [7] in children, and technical reasons: indeed, by using higher frequency transducers, improved sensitivity to vascular flow can be achieved [8, 9]. Then, of course, there are the potential medicolegal consequences in the case of adverse events [10]. Currently, the rare reports in the literature concerning such use in chil-

zo dell'ecocontrastografia sono riassunte nella Tabella 2.

Il possibile campo di utilizzo della CEUS può andare ben oltre lo studio delle patologie degli organi parenchimatosi, diffondendosi ad oggi anche l'utilizzo pionieristico dell'ecocontrastografia in ambiti clinici molto impegnativi, quali lo studio delle patologie dei grossi vasi nonché lo studio delle malattie infiammatorie gastroenteriche [4].

Applicazioni storiche, di frontiera e futuribili del mezzo di contrasto ecografico in pediatria

Allo stato, i MdC in ecografia, vengono impiegati di routine nell'adulto, soprattutto nello studio delle lesioni focali a carico degli organi parenchimatosi. Nei bambini tali lesioni sono rare, per cui l'uso della CEUS è limitato [5]. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dell'uso di tali MdC in soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state valutate e di conseguenza, in questi pazienti, se ne sconsiglia l'uso [6]. L'impiego del mezzo di contrasto ecografico a tutt'oggi, non risulta validato in età pediatrica probabilmente per diversi motivi fra cui la minore incidenza di lesioni focali, soprattutto epatiche [7], nonché per motivazioni tecniche: utilizzando, infatti, sonde a più alta frequenza, è possibile una migliore sensibilità ai flussi vascolari [8, 9]. Senza considerare le potenziali conseguenze di tipo medico-legali in caso di eventi avversi [10]. Attualmente le rare segnalazioni in letteratura riportano solo un impiego sporadico e sperimentale. In ambito pediatrico la sperimentazione dei farmaci è sempre stata limitata, per due ordini di motivi:

- economici: disinteresse da parte delle aziende ad investire nella popolazione pediatrica, relativamente sana, con studi specifici di efficacia, sicurezza e tossicità;
 - etici: difficoltà che si incontrano nel sottoporre bambini al rischio insito della sperimentazione.
 - La tendenza ad escludere la popolazione infantile da studi di fase I, con conseguente rallentamento dell'iter, la presenza di una normativa più rigida, l'impiego di una popolazione più piccola, la difficoltà di reclutamento dei soggetti e nell'ottenere campioni biologici in quantità adeguata, la possibilità di alcuni eventi che potrebbero verificarsi solo a distanza di tempo e rimanere, pertanto, ignorati se non si approntano studi a lungo termine, rappresentano tutti ulteriori problemi che si incontrano negli studi farmacologici in ambito pediatrico [11].
- I problemi che risultano, dunque, dalla mancanza di farmaci impiegabili per l'uso pediatrico includono [11]:
- rischi più elevati di reazioni avverse, tra cui il decesso, a causa di informazioni inadeguate sul dosaggio;
 - cure inefficaci per sottodosaggio;
 - non disponibilità per la popolazione pediatrica dei progressi terapeutici e di adeguati preparati e modalità di somministrazione;

dren indicate only sporadic and experimental use.

Experimentation with medications in children has always been limited, for two main reasons:

- economic: lack of interest on the part of companies to invest in the paediatric population, which is relatively healthy, with specific studies on efficacy, safety and toxicity;
- ethical: difficulties encountered in subjecting children to the risks involved in experimentation.
- Further problems encountered in drug trials in paediatric populations include: the tendency to exclude children from phase I trials, with a consequent slowing down of the process; the presence of stricter legislation; use of a small patient population; difficulty enrolling children and obtaining an adequate supply of biological samples; the possibility of adverse events that may only become apparent in the long term and therefore go unnoticed unless long-term studies are undertaken [11].

Problems linked to the lack of medications that can be used in children therefore include [11]:

- greater risk of adverse events, including death, due to inadequate information regarding dose;
- ineffective treatment due to underdosage;
- nonavailability for the paediatric population of advances in treatment, adequate medications and administration route;
- use of magistral or officinal preparations with potentially poor quality.
- US contrast media are currently used in children off label only, i.e. the use of approved medications for nonapproved indications (dose, age, administration route, indications and contraindications) for which the scientific evidence suggests their rational use even in clinical situations not approved by regulations [12].

The possible fields of US contrast media use, as reported in the most recent literature, are summarised in Table 3. This all becomes even more significant when the main advantages offered by CEUS in children are considered, i.e. no need for ionising radiation, no need for narcosis and excellent image resolution thanks to the use of high-frequency transducers.

CEUS in children: off-label use?

In general, the term off-label use defines the use of medications outside the indications approved by the Ministry of Health and therefore the prescription of medications for indications, administration route and dosage that differ from those indicated in the product information leaflet [12]. These are well-known medications with marketing authorisation issued by the Italian Ministry of Health or the European Medicines Agency (EMA) [31] but for which scientific

- *impiego nella popolazione pediatrica di preparati magistrali o officinali potenzialmente di scarsa qualità.*
- *Attualmente i MdC in ecografia vengono impiegati in pediatria solo come farmaci off-label, ossia usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (dose, età, via di somministrazione, indicazioni e controindicazioni) per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio [12].*

I possibili campi di impiego dei MdC ecografici in pediatria, come si evince anche dalla più recente letteratura, sono schematizzati in Tabella 3. Tutto ciò assume maggior risalto qualora si sottolineano i principali vantaggi che la CEUS offre in ambito pediatrico ovvero evitare l'uso di radiazioni ionizzanti, evitare il ricorso alla narcosi, ottenere una ottima risoluzione, grazie all'impiego di sonde ad alta frequenza.

CEUS in età pediatrica: uso off-label?

In genere per uso off-label di farmaci si intende correntemente l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto nella scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute e, quindi, una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo [12]. Si tratta di molecole ampiamente conosciute, ma per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della Salute o dall'Agenzia Europea per i Farmaci (EMA) [31]. In Italia, l'uso di MdC ecografico in età pediatrica non risulta validato, sperimentato, e, pertanto, qualora per diverse necessità diagnostiche se ne faccia ricorso, si rientrerebbe in un impiego di tipo off-label. Per l'impiego di farmaci off-label, non sono ancora disponibili linee guida specifiche. È necessario, dunque poter definire, secondo la normativa vigente, gli adempimenti, gli obblighi e le responsabilità del medico nel loro utilizzo. Analizzeremo pertanto le cause, etiche economiche, legali che determinano la persistenza della mancata autorizzazione all'uso di MdC ecografici in pediatria, facendo inoltre riferimento al corpo normativo che regola l'uso dei farmaci in regime di off-label.

Off-label: presupposti normativi e responsabilità del medico ecografista

Al termine di un compiuto excursus normativo in materia non si può che giungere alla conclusione che nell'ultimo decennio la legislazione nazionale si è posta nella chiara

Table 3 Possible application of CEUS in the paediatric age

Historic (or classic) applications

- Evaluation of vesico-ureteral reflux: urosonography [13–17]
- Evaluation of traumatic injury (liver, spleen, pancreas) [5, 18–20]
- Evaluation of gastro-oesophageal reflux [21]

Atypical (or borderline) applications

- Diagnosis of Meckel diverticulum [22]
- Evaluation of epiploic appendagitis [23]
- Evaluation of revascularisation flow in Perthes disease [24]
- Diagnosis of acute appendicitis [25, 26]

Future applications

- Evaluation of vascular disease (angioma, arteriovenous malformations) [27, 28]
- Advice in paediatric oncology for solid tumours (e.g. osteosarcoma, neuroblastoma, etc.) [29]
- Increase in diagnostic confidence for doubtful testicular torsion, above all in infants and toddlers [30]

Tabella 3 Possibili campi di impiego CEUS pediatrico*Applicazioni storiche (o classiche)*

- Valutazione del reflusso vescico-ureterale: cistasonografia [13–17]*
- Valutazione delle lesioni traumatiche (fegato, milza, pancreas) [5, 18–20]*
- Valutazione del reflusso gastro-esofageo [21]*

Applicazioni atipiche (o di frontiera)

- Ricerca del diverticolo di Meckel [22]*
- Valutazione in pazienti con flogosi delle appendici epiploiche [23]*
- Valutazione della rivascolarizzazione della testa del femore nella malattia di Perthes [24]*
- Valutazione nei pazienti con appendicite acuta [25, 26]*

Applicazioni futuribili

- Valutazione in pazienti con lesioni vascolari (angiomi/malformazioni vascolari) [27, 28]*
- Informazioni in oncologia pediatrica in particolari tipi di tumori solidi (es. osteosarcoma, neuroblastoma, ecc.) [29]*
- Aumento della confidenza diagnostica nelle sospette torsioni del testicolo [30]*

evidence suggests their rational use in clinical situations not included in the product data sheet or information leaflet. In Italy, the use of US contrast media in children has not yet been validated or evaluated experimentally. Therefore, should the diagnostic need arise for their use in children, that use is considered off label. As there are no specific guidelines available for the off-label use of medications, there is an apparent need to define requirements, obligations and liability of the physician prescribing off-label medications, in accordance with the laws in force. We therefore examined the ethical, economic and legal reasons for the continued failure to approve the use of US contrast media in children, with reference to the body of legislation that regulates the off-label use of medications.

Off-label: legal provisions and liability of the ultrasound radiologist

A comprehensive analysis of the relevant regulatory framework reveals that in the last 10 years, the Italian national

direzione di restringere gli ambiti di discrezionalità del medico che intenda prescrivere o impiegare farmaci in indicazioni, età, modalità di somministrazione e dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo e/o nella scheda tecnica ministeriale. Prima del 1998, la materia era regolata dal principio generale della responsabilità professionale: il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente. Operava, nel contempo, la regola generale valida per ogni atto medico (e quindi, anche per le prescrizioni di farmaci), vale a dire che “chiunque per imperizia, negligenza, ovvero per inosservanza di norme nello svolgimento della professione medica, cagiona ad altri lesioni, danni fisici o la morte, soggiace in sede penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari” [31]. La normativa di riferimento che disciplinava la prescrizione e l’impiego di farmaci, a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall’autorità regolatoria era la legge

legislation has been clearly moving in the direction of curtailing the degree of discretion a physician has when prescribing or using medications when indications, patient age, administration route and dosage differ from those indicated in the information leaflet and/or ministerial data sheet. Prior to 1998, the matter was regulated by the general principle of professional liability. The physician was free to prescribe any medication to resolve any condition provided he or she considered it beneficial for the patient's health. At the same time, the general rule valid for all medical activity (and therefore for the prescription of medication) was in force: "whomsoever owing to inexperience, negligence, or noncompliance with the regulations when performing the medical profession, causes injury, physical harm or death to others shall be subject in the criminal setting to sanctions restricting personal freedom, in the civil setting to compensatory obligations, and in the professional setting to disciplinary action" [31]. Legislation regulating the prescription and use of medications chargeable to the National Health Service and which are used for indications outside of those approved by the regulatory authorities was Italian law no. 648 dd. 23.12.96. Article 1, paragraph 4 states: "... in the event there is no valid treatment alternative, the following medications included in a periodically updated list made available by the Single Medicines Commission [Commissione Unica del Farmaco (CUF)] can be fully charged to the National Health Service and used in compliance with the procedures and criteria adopted by the CUF: innovative medications which have been approved for use in other countries but not in Italy, medications which have not been approved but are undergoing clinical trial, and medications which may be used for an indication different from the approved indication..."

The therapeutic activity of the physician is instead currently reputed to be fully legitimate only when the medication has been previously approved by the regulatory body for the same route of administration, dosage or therapeutic indication for which it is effectively prescribed to the patient [31]. Indeed, there is no longer the suggestion of the physician's professional liability on the basis of the original general principle, in that his or her room to manoeuvre in terms of adopting precise and nonapproved treatment choices has been bridled by the narrow framework of the provisions introduced with Italian Law no. 94 dd. 8.4.1998 and converted into Legislative Decree no. 23 dd. 17.2.1998 (aka the Di Bella Law), which in Article 3, paragraph 1 states: "When providing a medicinal product or other industrially produced medication the prescribing physician shall comply with the therapeutic indications and the route and manner of administration provided for by the approval for commercial use issued by the Ministry of Health."

Article 3 of Law no. 94/1998 (after outlining in paragraph 1 the general criteria to be adopted for regulating the legiti-

23.12.96 n. 648, la quale all'art. 1, comma 4, disponeva testualmente che "... qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN ... i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco..." (CUF) "... conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa..."

L'attività curativa del medico è, invece, reputata oggi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente [31]. Non può più infatti parlarsi dell'insorgere di ipotesi di responsabilità professionale del medico sulla base dell'originario principio generale, in quanto per la adozione di precise e non autorizzate scelte terapeutiche la sua operatività è stata "imbrigliata" nella angusta rete delle disposizioni introdotte a partire dalla Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (c.d. Legge Di Bella), dove all'art.3 comma 1 si statuisce che "il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità".

Il medesimo art. 3 della legge 94/1998 (dopo aver enunciato al comma 1 quale sia il criterio generale da adottare quale regola per la legittima prescrizione dei farmaci) al comma 2, tuttavia, si premura di precisare anche quale sia l'eccezione, circoscrivendone gli ambiti e limiti di applicazione: "in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale". L'art. 3, comma 2 L. 94/1998, quindi, indica chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la prescrizione off-label dei farmaci, individuando le precise condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione. Condizioni, che sembrano

mate prescription of medications) does nonetheless indicate in paragraph 2 the exception to these provisions and circumscribes the settings and limitations to their application: in individual cases the physician may, under his [or her] own liability and after having informed the patient and acquired the patient's consent, use an industrially produced medication for an indication, route of administration, manner of administration or non-approved use, i.e. in compliance with Article 1, paragraph 4 of Italian Legislative Decree no. 536, dd. 21 October 1996 and converted into Italian Law No. 648, dd. 23 December 1996, whenever, based on the available data, the physician believes that the patient cannot be effectively treated with the medications which have already been approved for that particular indication or route or manner of administration and provided that the use is known and complies with studies published in accredited scientific publications at the international level. Article 3, paragraph 2 of Italian Law 94/1998, therefore, clearly outlines the settings in which the off-label prescription of medications can take place by identifying the precise conditions that need to be present for it to be implemented. These conditions seem to be a halfway point between, on the one hand, the opportunity for the treating physician to make an ethical choice to responsibly identify the most indicated treatment for a specific case, and on the other hand, the need that a certain therapy has already been validated and recognised, according to scientific criteria conceived for a series of homogeneous clinical cases and analysed statistically. In this setting, Article 3, paragraph 2 of Italian Law no. 94/1998 appears to implicitly state that the final judgement of the Ministry of Health can, to a certain extent, be anticipated or substituted, provided that there exists a broadly held opinion in the international scientific community that can be verified in "accredited scientific publications".

Now that we have defined the legal framework regulating the off-label prescription of medications, let us turn to the more specific issue of associated liability. The legal framework suggests two possible scenarios regarding the professional liability of the physician:

- when prescribing a specialty medication or other industrially produced medication, the physician fails to conform to the therapeutic indications, route and manner of administration approved by the Ministry of Health;
- when prescribing off-label medications *in individual cases*, the physician, based on the available data, is unable to demonstrate that the patient cannot be successfully treated with medications that have already been approved for that particular therapeutic indication or route or manner of administration and that the use is known and conforms to studies published in accredited scientific journals at the international level.

Clearly, preliminary identification of an external guarantee with a scientific basis and the assumption of direct liability

rappresentare un punto di mediazione tra l'opportunità che il medico curante, in scienza e coscienza, possa responsabilmente individuare la terapia più indicata per il caso concreto, e la necessità che la validità di una cura sia già stata preventivamente valutata e riconosciuta, secondo criteri scientifici concepiti per una generalità di casi clinici omogenei ed analizzati su base statistica. In questa prospettiva, l'art. 3 comma 2 della legge 94/1998 pare implicitamente ammettere che il giudizio finale del Ministero della Salute possa essere in qualche modo anticipato o surrogato a condizione che sia rintracciabile un parere conforme espresso dalla comunità scientifica internazionale, verificabile attraverso "pubblicazioni scientifiche accreditate".

Una volta definiti i contorni normativi che disciplinano la tematica delle prescrizioni di farmaci fuori indicazione, è possibile passare ad esaminare la tematica più specifica delle responsabilità connesse.

A ben vedere, in tale delineato e più volte confermato quadro normativo due sono le ipotesi residuali di responsabilità professionale del medico:

- *quando il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione rilasciata dal Ministero della Sanità;*
- *quando, nel prescrivere in singoli casi farmaci off-label, il medico stesso non sia in grado di dimostrare, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e che tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.*

Ovviamente, la preliminare identificazione di un avallo esterno di natura scientifica e l'assunzione di una responsabilità diretta rispetto alla terapia farmacologica ipotizzata non esauriscono gli obblighi cui è sottoposto il medico ai fini di un legittimo utilizzo off-label dei farmaci. Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad un'appropriata informazione del paziente ed al successivo ottenimento del suo consenso. Un obbligo che trova il suo fondamento nell'esplicitazione chiara di principi costituzionali, e segnatamente dell'art. 32, comma 2, Cost., a norma del quale nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge, e nell'art. 13 Cost., che garantisce l'inviolabilità della libertà personale, anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica. Al riguardo è necessario sottolineare che, in virtù dei richiamati precetti costituzionali, la formalizzazione del consenso non può giammai comportare un temperamento del livello di responsabilità qualificata richiesta al medico né l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di

ity with regard to the hypothetical pharmacological treatment do not account for all of the physician's obligations with regard to the legitimate off-label use of medications. Alongside the overall clinical evaluation there is, in fact, the need for the patient to be *fully informed* and their *consent* must be obtained. One of these obligations is clearly defined by the Italian Constitution, at Article 32, paragraph 2, which states that no person is obliged to undergo healthcare treatment unless required by the law; and at Article 13, which guarantees the sanctity of personal freedom, even with respect to safeguarding one's own health and physical well-being. On the basis of these constitutional principles, the formalisation of consent can in no way whatsoever involve mitigation of the level of qualified liability required by the physician, or the acceptance of inadequate treatment or treatment lacking therapeutic justification. Within this legal framework, the conduct of the physician in the off-label use of medications, should this be noncompliant with the setting and conditions for its application, can raise questions of *professional liability*, which can be qualified under the *triple profile of administrative–disciplinary, civil and criminal liability*. The same guidelines developed by the science of law for analysis of direct liability of the physician in terms of ordinary treatment are valid here. Indeed, they can be adopted by analogy even in terms of treatment that involves the off-label use of medications. Specifically, whereas the administrative–disciplinary aspect of the medical conduct may also originate from the recognition that such conduct has criminal significance, and the civil liability merely has a compensatory/reparative character in terms of the principle of *neminem ledere*, the physician, instead, runs the risk of criminal liability for professional misconduct only in the presence of the objective and subjective requirement of a crime provided for by the legal system. Granted the essential nature of the existence of *objective elements of the crime*, such as *illicit conduct, harm to the patient and a causal relationship* between the former and the latter, in order to verify whether a crime has been committed, the medical conduct needs to be described in terms of a strictly *subjective–psychological* profile. Useful elements here are the criteria of negligence and (possible) wilfulness that, on the psychological level, indicate awareness of the professional conduct *contra legem*.

Another factor that should be considered is the hypothesis of a crime accompanied on the subjective level by *possible wilfulness*. This refers to the physician foreseeing and consequently accepting the extreme risk associated with the administration of a medication not only outside the approved indications but even in the absence of the conditions laid down by the law in force and suggested by the application of basic principles of exercising the medical profession or the principles of a given medical specialty. This situation could arise in the event the physician intended to evaluate

*giustificazione terapeutica. In tale sistema di norme la contingente condotta tenuta dal medico nel ricorso all'utilizzo di farmaci off-label, qualora espletata in termini non conformi agli ambiti ed alle condizioni di applicazione, potrà determinare ipotesi di responsabilità professionale qualificabili sotto il triplice profilo amministrativo-disciplinare, civile e penale. Valgono al riguardo gli stessi orientamenti elaborati dalla dottrina e dalla giurisprudenza per l'analisi della responsabilità diretta del medico nelle ordinarie prestazioni terapeutiche. Essi, infatti, possono essere adottati per analogia anche in relazione a quelle terapie che prevedano l'utilizzo di medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate. In dettaglio, se la connotazione amministrativo-disciplinare della condotta medica può scaturire anche dall'accertamento di una sua autonoma rilevanza penale e la responsabilità di natura civilistica ha carattere meramente risarcitorio/riparatorio in applicazione del principio del *neminem ledere*, il medico incorrerà nelle temute ipotesi di responsabilità penale per illecito professionale solo in presenza dei requisiti oggettivi e soggettivi di reato previsti dall'ordinamento. Premessa la indispensabilità della sussistenza degli elementi oggettivi del reato, quali la condotta illecita, il verificarsi di un danno per il paziente ed un nesso di causalità tra la prima ed il secondo, ai fini dell'accertamento del reato sarà necessario qualificare la condotta medica sotto il profilo strettamente soggettivo-psicologico. Vengono qui in soccorso i criteri della colpa e del dolo (solo eventuale) che debbono qualificare, sul piano psicologico, la realizzazione della condotta professionale *contra legem*.*

Senza'altro residuale è da considerarsi l'ipotesi di verifica del reato supportata sul piano soggettivo dal dolo eventuale, ovvero della previsione e conseguente accettazione, da parte del medico, del rischio estremo collegato alla somministrazione di un farmaco non soltanto al di fuori delle indicazioni autorizzate, ma addirittura senza che ne ricorrano le condizioni imposte dalla normativa vigente e suggerite dalla applicazione di principi elementari dell'esercizio della professione medica o propri di una data specializzazione. Tale situazione potrebbe ravvisarsi qualora il medico intendesse valutare l'efficacia del farmaco in via sperimentale, senza osservare i principi etici e gli adempimenti previsti dalla normativa a tutela del paziente, potendosi in tal caso verificare, in rapporto al danno effettivamente cagionato, i reati di lesioni volontarie o, addirittura, di omicidio volontario.

La commissione del fatto reato con atteggiamento colposo del medico ricorrerà invece ogni qual volta non sussistano i requisiti e le condizioni cui la normativa subordina la legittimità della prescrizione off-label. In questo senso, l'introduzione nell'ordinamento giuridico nazionale di disposizioni di legge quali l'art. 3, comma 2, della legge 94/1998 e le numerose norme che vi hanno fatto seguito

the efficacy of an experimental medicinal product without observing the ethical principles and the requirements established by the legal framework regulating patient protection. In relation to the harm effectively caused, this may involve crimes of voluntary lesion or even voluntary homicide.

A crime committed with *negligence on the part of the physician* will, instead, occur whenever the requirements and conditions laid down by the law for off-label prescription do not exist. In this sense, introduction into the Italian legal system of legal provisions such as Article 3, paragraph 2, of Law no. 94/1998 and the many regulations that have followed undoubtedly facilitate interpretation in that violation of the conditions is in itself cause for negligence “by failure to observe the laws, regulations, rules or decrees” (Article 43 Italian criminal code). This violation can materialise, even in the subjective sense, in the form of professional negligence, carelessness or inexperience, whenever failure to comply with the provisions of the law is reflected in clinical decisions that prove to be inadequate. This produces a gradation of negligence commensurate with the gravity of the failure to observe the law. The failure to observe each requirement for the legitimate off-label administration of medications masks a potential profile of professional negligence that can be recognised:

- when the patient harmed by the chosen treatment has a real and practicable alternative treatment with medications and indications already approved by the Ministry of Health;
- when there are no available (and therefore documentable) significant scientific data that, on the basis of the criteria of diligence and expertness associated with the difficulty of the case in hand, allow an innovative treatment to be favoured over an approved one;
- when the innovative use of the medication is not backed up by the international scientific literature.

Therefore, *the greater the gap between the recognised best clinical practice and the treatment adopted by the physician in the case at hand, the more serious the negligence of the physician will be in the event of harm to the patient.*

In addition, the only hypothesis of violation of Article 3 of the aforementioned law that may give rise to negligence and civil liability of the physician of a contractual nature, regardless of whether there is clinical malpractice or not, regards the hypothesis of failure to acquire informed consent. The absence of informed consent *constitutes an autonomous source of liability whenever the treatment causes harm to or even death of the patient; therefore, the fact that the treatment was performed correctly is totally irrelevant.*

For the sake of thoroughness, demanded by the complexity of the topic discussed here, it should also be pointed out that whenever the off-label prescription takes place within a hospital, civil liability may also be extended to the head physician, even when operating in the university setting.

agevola sicuramente il lavoro dell'interprete, in quanto la violazione delle condizioni ivi previste può determinare, già di per sé, una fattispecie di colpa “per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline” (art. 43 codice penale). Tale violazione si concretizza, anche sotto l'aspetto soggettivo, nella negligenza, imprudenza o imperizia professionale, allorquando l'inosservanza di disposizioni di legge si rifletta su scelte cliniche rivelatesi di fatto inadeguate, determinando una gradazione della colpa in relazione anche alla gravità della inosservanza normativa. L'inosservanza di ciascuno dei requisiti imposti per la legittimità della somministrazione di farmaci off-label riveste un potenziale profilo di colpa professionale, che si può ravvisare:

- *laddove il paziente danneggiato dalla cura prescelta abbia una concreta e praticabile alternativa terapeutica con farmaci ed indicazioni già autorizzate dal Ministero della Salute;*
- *nel caso in cui non siano reperibili (e quindi documentabili) significativi dati scientifici che consentano, sulla base di criteri di diligenza e perizia correlati alla difficoltà del caso concreto, di privilegiare un trattamento innovativo rispetto a quello riconosciuto a livello regolatorio;*
- *qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro ed avallo all'interno della letteratura scientifica internazionale.*

In definitiva, quanto maggiore sarà lo stacco tra la migliore pratica clinica riconosciuta e la terapia adottata dal medico nel caso di specie, tanto più grave andrà ritenuta la colpa del medico in presenza di un evento lesivo ai danni del paziente.

Inoltre, l'unica ipotesi di violazione dell'art. 3 della più volte citata legge che dà luogo a colpa ed a responsabilità civile del medico di natura contrattuale, a prescindere da una inadeguatezza di ordine clinico, riguarda l'ipotesi di mancata acquisizione del consenso informato, la cui assenza costituisce autonoma fonte di responsabilità qualora dall'intervento scaturiscano effetti lesivi, o addirittura mortali per il paziente, per cui nessun rilievo può avere il fatto che l'intervento sia stato eseguito in modo corretto.

Per completezza espositiva, imposta dalla complessità degli argomenti affrontati seppure in forma estremamente sintetica, deve evidenziarsi che, qualora la prescrizione off-label sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe essere estesa anche al primario, quand'anche operante in ambiente universitario, posto che la responsabilità del malato attribuitagli dall'art. 7 del DPR 128/1969 comporta che egli mantenga un'appropriate conoscenza dello stato clinico dei pazienti e la vigilanza sull'attività del personale sanitario, comprensiva anche dell'informazione e della verifica in merito alle cure intraprese dai medici. Pertanto, potrebbe ravvisarsi una responsabilità solidale del primario non soltanto quando

This is because *the liability for the patient* attributed to the head physician by Article 7 of Italian Presidential Decree no. 128/1969 requires that he or she maintain adequate knowledge of the patient's clinical conditions and the monitoring of the healthcare personnels' activity, including information and verification of the treatment undertaken by the physicians. Therefore, the head physician may be liable not only when the clinical protocol proven to be inadequate has been jointly developed and shared among the individuals operating within the department, but also when the head physician has failed to implement the necessary treatment monitoring activities provided by the healthcare personnel, provided that the initiative undertaken by the individual physician does not take the form of a completely unpredictable event that is deviant of approved clinical practice, and therefore foreign to any kind of treatment planning.

In conclusion, it should be clear that the element characterising regulation in matters of off-label administration of medications is the need for a different treatment approach; in other words, the complete absence of valid and approved therapeutic alternatives. This judgement of *therapeutic need* must be based not only on the absence of therapeutic alternatives, but also on the significance of the disease and the existence of even preliminary data supporting a favourable *risk-benefit profile* of the medication in the indication requested. Therefore, it is precisely within this framework that the issue should be established and answers to the problem be sought. The desirable use of contrast media, as in CEUS, even in children, does not imply a decision based on therapeutic need, as the examination is diagnostic in nature and preferable to others that, despite being effective are biologically invasive (the use of ionising radiation, the need for narcosis, etc.). Rather, the diagnostic efficacy of the product and, above all, the scarcity of its side effects provide substantial reasons for supporting the use of this kind of diagnostic instrument both in children and in adults. In this sense, the clear provisions of Regulation (EC) No. 1901/2006 dd. 12 December 2006 and regarding medications for paediatric use should be followed. With the aim to "facilitate the development and accessibility of medicinal products for use in the paediatric population", the regulation provides for:

- ongoing improvement of the information available on the use of medications in different paediatric populations;
- constant updating of analyses on the use of medications in paediatrics, including all forms of off-label use;
- careful analysis of the existing paediatric medicinal products in order to ascertain the consistency with the favourable scientific evidence in terms of the paediatric risk-benefit profile;
- standardising, in the setting of a paediatric study framework, indications, dosage, contraindications and precautions for paediatric use of products that contain the same active ingredient.

il protocollo clinico rivelatosi inadeguato sia stato congiuntamente elaborato o condiviso dai soggetti operanti all'interno del reparto, ma anche quando il primario abbia ommesso di espletare la necessaria attività di verifica sulle cure operate dal personale sanitario, purché l'iniziativa intrapresa dal singolo medico non si configuri come un evento assolutamente imprevedibile e deviante dalla prassi clinica approvata, e quindi estraneo a qualsiasi logica di programmazione terapeutica.

In conclusione, deve osservarsi che l'elemento caratterizzante le diverse discipline legislative succedutesi in materia di somministrazione di farmaci off-label è rappresentato dalla necessità del diverso percorso terapeutico, in altri termini dalla inesistenza di valide ed autorizzate alternative terapeutiche. Siffatto giudizio di necessità terapeutica non può che basarsi, oltre che sull'assenza di alternative terapeutiche, sul rilievo della patologia e sull'esistenza di dati, anche iniziali, attestanti un favorevole profilo rischio/beneficio del farmaco nell'indicazione richiesta. Ebbene, è proprio in quest'ambito che va ricondotto l'argomento e ricercata la risposta al quesito formulato. L'auspicato utilizzo del mezzo di contrasto, quale quello di specie (CEUS), sebbene in età pediatrica, non implica di certo l'esigenza di esperire un giudizio di necessità terapeutica, trattandosi di esame di natura diagnostica da preferire ad altri dagli effetti sebbene efficaci ma biologicamente più invasivi (l'uso di radiazioni ionizzanti, il ricorso alla narcosi ecc.). Piuttosto, l'efficacia diagnostica del prodotto e soprattutto la scarsità dei suoi effetti collaterali rappresentano le sostanziali ragioni a supporto della utilità del ricorso a tale tipo di strumento diagnostico in età pediatrica, al pari che nell'adulto. Al riguardo, andranno seguite le chiare prescrizioni del Regolamento (CE) n. 1901/2006 approvato il 12 dicembre 2006 e relativo ai medicinali per uso pediatrico, il quale, con il dichiarato fine di "agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico" impone:

- *il continuo miglioramento delle informazioni disponibili sull'uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche;*
- *il costante aggiornamento delle analisi sugli usi dei farmaci in pediatria, comprendente tutte le forme di uso off-label;*
- *la puntuale analisi delle esistenti confezioni di farmaci pediatrici, onde accertarne la coerenza con evidenze scientifiche favorevoli sotto il profilo del rischio/beneficio pediatrico;*
- *l'obiettivo di uniformare, secondo un piano di indagini pediatrica, indicazioni, dosaggi, controindicazioni, precauzioni per l'uso pediatrico di prodotti che contengono lo stesso principio attivo.*

Il suddetto regolamento indica certamente una strada percorribile per una sperimentazione certa e sicura che possa approvare l'utilizzo del CEUS anche in età pediatrica.

This regulation undoubtedly indicates a way ahead for safe and certain experimentation that can approve the use of CEUS in paediatric populations and therefore enable the US radiologist to break free from the “insidious” practice of the use of contrast media in an off-label framework.

Conclusions

Analysis of the legal provisions regulating the prescription of medications shows, although in a manner not completely precise or unanimous, where the borders may lie in determining the negligence, harm and causal relationship in this setting of liability. In Italy, the use of US contrast media in children is considered off label. In general, there are no specific guidelines available for the off-label use of medications. In this setting, from the radiological point of view, US contrast media share the same problems that have already arisen and are currently debated regarding the use of iodinated contrast media in radiographic examinations and the use of gadolinium-based contrast media in magnetic resonance imaging [32]. Often, the physician is on his or her own in terms of liability when faced with the decision to use medications off label. Patient safety, informed consent and physician liability are the key features for the off-label use of medication, for which patients should receive detailed information regarding all the possible consequences. It is our hope, however, to go beyond the off-label use of CEUS in children by regulating and extending its possible and often decisive use to this category of patients.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

1. Quaia E (2005) Classification and safety of microbubble-based contrast agents. In: Quaia E (ed) Contrast media in ultrasonography: basic principles and clinical applications. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 2–14
2. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al (2001) Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur Radiol* 11:1316–1328
3. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al (2008) Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) -- update 2008. *Ultraschall Med* 29:28–44
4. Fraquelli M, Colli A, Casazza G et al (2005) Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 236:95–101
5. Oldenburg A, Hohmann J, Skrok J, Albrecht T (2004) Imaging of pediatric splenic injury with contrast-enhanced ultrasonography. *Pediatr Radiol* 34:351–354
6. Foglietto illustrativo (2008) SonoVue. Bracco Imaging S.p.A., Colliere Giacosa (TO)
7. Claudon M, Tranquart F et al (2002) Advances in ultrasound. *Eur Radiol* 12:7–18
8. Das CJ, Dhingra S, Gupta AK et al (2009) Imaging of paediatric liver tumours with pathological correlation. *Clin Radiol* 64:1015–1025
9. Whittingham TA (1999) An overview of digital technology in ultrasonic imaging. *Eur Radiol* 9(Suppl 3):S307–S311
10. Hill P (2005) Off licence and off-label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 90 Suppl 1:i17–i18
11. Regolamento (CE) n. 1901/2006 Pubblicato nella G.U.U.E. 27 dicembre 2006, n. L.378

ca uscendo definitivamente così dagli schemi insidiosi per il medico ecografista di un utilizzo in chiave off-label.

Conclusioni

L'analisi dei presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico, evidenzia, sebbene in maniera ancora non completamente precisa ed unanimemente concorde, quali possano essere i confini in cui possano determinarsi la colpa, il danno ed il nesso di causalità rilevanti in tale fattispecie di responsabilità. In Italia l'attuale impiego di MdC ecografico in età pediatrica è da considerarsi di tipo off-label. Per l'uso dei farmaci off-label, in generale, non sono ancora disponibili linee guida specifiche. In tale contesto, dal punto di vista radiologico, il MdC ecografico condivide le medesime problematiche già insorte, e oggetto di discussione, riguardo l'uso di MdC organo-iodati per esami radiografici e l'impiego di agenti di contrasto a base di Gadolinio utilizzati in risonanza magnetica [32]. Il medico è, spesso, lasciato solo, in termini di responsabilità, di fronte alla decisione di usare farmaci off-label. Sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico sono i cardini dell'impiego dei farmaci off-label per cui, i pazienti devono essere informati dettagliatamente di tutte le conseguenze di un trattamento off-label. Il nostro auspicio, tuttavia, è di poter andare ben oltre un utilizzo off-label del CEUS in età pediatrica regolamentando ed estendendo così anche a questa categoria di piccoli pazienti il suo possibile e spesso risolutivo impiego.

12. Bollettino di Informazione sul Farmaco XIII N.3 2006
13. Darge K, Moeller RT, Trusen A (2005) Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging. *Pediatr Radiol* 35:73–78
14. Berrocal T, Gavrà F, Arjonilla A (2005) Vesicoureteral reflux: can the urethra be adequately assessed by using contrast-enhanced voiding US of the bladder? *Radiology* 234:235–241
15. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E et al (2009) Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 39:239–244
16. Vassiou K, Vlychou M, Moissidou R et al (2004) Contrast-enhanced sonographic detection of vesicoureteral reflux in children: comparison with voiding cystourethrography. *Rofo* 176:1453–1457
17. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S et al (2003) Vesicoureteral reflux: comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Pediatr Nephrol* 18:768–771
18. Valentino M, Rimondi MR, Gentili A et al (2004) L'ecografia con mezzo di contrasto nel management dei traumi splenici in età pediatrica. *Giornale Italiano di Ecografia* 7:205–208
19. Valentino M, Galloni SS, Rimondi MR et al (2006) Contrast-enhanced ultrasound in non-operative management of pancreatic injury in childhood. *Pediatr Radiol* 36:558–560
20. Valentino M, Serra C, Pavlica P et al (2008) Blunt abdominal trauma: diagnostic performance of contrast-enhanced US in children—initial experience. *Radiology* 246:903–909
21. Farina R, Pennisi F, La Rosa M et al (2008) Contrast-enhanced colour-Doppler sonography versus pH-metry in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. *Radiol Med* 113:591–598
22. Hamada T, Tanak M, Hashimoto Y et al (2006) Contrast-enhanced sonographic findings of gangrenous Meckel diverticulitis. *J Ultrasound Med* 25:1227–1231
23. Görg C, Egbring J, Bert T (2009) Contrast-enhanced ultrasound of epiploic appendagitis. *Ultraschall Med* 30:163–167
24. Doria AS, Guarniero R, Cunha FG et al (2002) Contrast-enhanced power Doppler sonography: assessment of revascularization flow in Legg-Calvé-Perthes' disease. *Ultrasound Med Biol* 28:171:182
25. Incesu L, Yazicioglu AK, Selcuk MB, Ozen N (2004) Contrast-enhanced power Doppler US in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Radiol* 50:201–209
26. Valentino M (2006) Utilità dell'ecografia con mezzo di contrasto nella patologia gastrointestinale acuta. *Giornale Italiano di Ecografia* 9:121–126
27. Wang Y, Wang Y, Wang Y et al (2007) Intraoperative real-time contrast-enhanced ultrasound angiography: a new adjunct in the surgical treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 107:959–964
28. Greis C (2009) Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 43:1–9
29. McCarville MB (2008) New frontiers in pediatric oncologic imaging. *Cancer Imaging* 25:87–92
30. Moschouris H, Stamatou K, Lampropoulou E et al (2009) Imaging of the acute scrotum: Is there a place for contrast-enhanced ultrasonography? *Int Braz J Urol* 35:692–705
31. Vinci P (2008) La prescrizione dei farmaci off-label. http://www.paolovinci.it/pdf/Pubblicazioni_2008_Relazione_Farmaci_off_labeli.pdf. Last Access 05/2011
32. Tamburrini O, Aprile I, Falcone C et al (2011) Off-label use of intravascular iodinated organic and MR contrast media. *Radiol Med* 116:1–14