

LE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI IN ETÀ PEDIATRICA

Le reazioni avverse ai farmaci in pediatria costituiscono un problema di tutti i medici: dei medici come categoria, una categoria che ha fatto una scelta, quella di servire la salute. Sentire di farne parte (e quindi di contribuire spontaneamente alla segnalazione di un evento avverso o presunto tale, che può diventare evento avverso riconosciuto, dunque sapere condiviso, solo se le segnalazioni relative hanno una ragionevole numerosità e coerenza) è dunque un affare deontologico. Ma non solo. Resta che il 2% delle ospedalizzazioni in pediatria sono dovute a reazioni avverse e che il 10% dei bambini ospedalizzati (certo, più gravi, più complessi, più sottoposti a trattamenti intensivi, ma sempre il 10%, una bella percentuale) vanno incontro a reazioni indesiderate da farmaci durante la loro degenza.

Ne danno testimonianza l'Iconografica di questo numero, nata da un innocente "evento avverso" (pag. 525), e i Casi Indimenticabili (pag. 527).

Va ricordato inoltre che la maggior parte dei farmaci usati in pediatria (620 principi attivi contro gli 80 con dati a disposizione sufficienti per supportarne l'uso!!!) sono utilizzati al di fuori delle indicazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (farmaci off label) e/o senza che ne sia stato autorizzato l'uso in questa età (farmaci unlicensed).

Infine, anche la semplice lettura dei 12 farmaci per cui sono state pubblicate note informative pediatriche nel periodo 2001-2007 basterebbe a rendere significativa (e utile nella pratica quotidiana) la lettura di questo piccolo Focus.

L'importanza dei case report in farmacovigilanza

MAURO VENEGONI

Già responsabile del Servizio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

THE IMPORTANCE OF CASE REPORTS IN PHARMACOVIGILANCE

(Medico e Bambino 2009;28:501-503)

Key words

ADR, Case report, Pharmacovigilance, Paediatrics

Summary

The publication of case reports is one of the useful didactic instrument to disseminate the knowledge on many or very rare adverse reactions that physicians must know whenever they make prescriptions. Moreover, the activity of pharmacovigilance and the recommendations that have to follow certain rules are an indispensable collaboration tool by the physicians for the drug regulatory agencies.

Ho letto con interesse e piacere i casi clinici presentati in questo numero di *Medico e Bambino* (Iconografica, pag. 525; Casi Indimenticabili, pag. 527). La presentazione di casi clinici (o case report) è una forma di comunicazione in cui il medico informa i colleghi di particolari presentazioni di malattie o sindromi. È la traduzione scritta, per un uditorio molto più vasto, di quanto i medici fanno normalmente tra di loro, scambiandosi le opinioni e raccontando casi particolari. Per quanto riguarda la farmacovigilanza, i case report sono più esaurienti delle singole segnalazioni di evento avverso, che normalmente contengono meno informazioni, e possono integrare gli studi epidemiologici (studi di coorte, caso-controllo ecc.) effettuati per rispondere a problemi o quesiti sulla sicurezza dei farmaci.

Diversamente dagli scambi di opinioni tra medici, però, la presentazione scritta e la pubblicazione di un caso clinico richiedono impegno a chi la scrive. La sto-

ria deve essere presentata in maniera sintetica ma senza omettere particolari importanti, così pure l'esame obiettivo e le indagini cliniche e di laboratorio devono essere esaurienti, senza far affogare i lettori in un mare di dati superflui. La discussione del caso necessita di documentarsi su quanto riferisce la letteratura sulla diagnosi, sulle diagnosi differenziali, sulla terapia, sugli esiti.

Chi lo fa sa che la smilza paginetta che esce alla fine è il risultato di ore di lavoro e di riflessione, di modifiche e di revisioni.

Quindi la scrittura di un caso clinico serve certamente "a chi la scrive", che scopre spesso, riguardando la letteratura, possibili diagnosi o accertamenti a cui non aveva pensato¹. Ma i casi clinici servono anche ai lettori (per lo meno a quelli che li leggono), per diverse ragioni. Sicuramente perché richiedono al medico lettore lo stesso metodo di ragionamento che usa nella pratica di tutti i giorni: una storia, dei segni, degli esami, qual è la spiegazione che li contiene tutti?

Questo sforzo del ragionamento, che rende il caso clinico in qualche modo interattivo, è molto più efficace della semplice presentazione di una revisione della letteratura, e i casi pubblicati in questo numero ne sono un esempio lampante. Non si tratta di sindromi mai viste: si tratta nella gran parte dei casi di reazioni avverse già note, anche studiate, ma nelle quali non ci si era mai imbattuti direttamente. "Pensavo che esistessero solo sui libri", dice innocentemente un collega.

I case report servono anche a colmare quell'enorme *hiatus* che esiste tra la pratica clinica individuale e la possibilità di vedere, nel caso della farmacovigilanza, delle reazioni avverse rare (quelle che si verificano in meno dell'1 per 1000 degli esposti a un farmaco). Molto spesso in tutta la nostra vita professionale non saremo in grado di vedere tutti i casi presentati in questo solo numero di *Medico e Bambino*: per quello che mi riguarda, da internista laureato da 38 anni, nella mia vita professionale ho visto reazioni extrapiramidali da metoclopramide (in Pronto Soccorso), ho visto midriasi monoculari da vari farmaci, ma non da ipratropio bromuro (o non le ho riconosciute?), non ho mai visto sindromi vertiginose da montelukast, e non ho visto reazioni sistemiche da oxatimide (probabilmente più rare negli adulti). E si tratta di reazioni note, indicate nel riassunto delle ca-

GUIDELINES FOR SUBMITTING ADVERSE EVENT REPORTS FOR PUBLICATION

KELLY WN, ARELLANO FM, BARNES J, ET AL.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:581-7

La pubblicazione di "case report" su eventi avversi rappresenta una parte importante della *surveillance* post-marketing della sicurezza di farmaci e prodotti medicali di ogni genere (comprensivi di fitoterapici, prodotti di medicina "alternativa", vaccini, protesi o altro). Questi "report" aiutano a identificare rischi potenziali associati al prodotto relativo, e servono innanzitutto per allertare i colleghi sul rischio possibile, per promuovere segnalazioni simili, per sviluppare ipotesi di associazione e/o interpretazioni patogenetiche ed eventualmente per intraprendere studi formali.

È necessario però che alcune regole siano rigorosamente rispettate perché il messaggio connesso all'evento sia realmente utilizzabile sia da parte del "lettore comune" sia dell'eventuale *decision-maker*, che appartenga a una casa farmaceutica o a un'agenzia di controllo: è questo il senso delle linee guida che qui vengono sintetizzate e che si possono trovare più largamente esposte nell'originale. Sottolineiamo che queste linee guida valgono anche e soprattutto per i casi pubblicati, non solo quindi per le segnalazioni spontanee od organizzate. Si tratta, d'altronde, di regole molto semplici, alcune più, altre meno stringenti (queste ultime qui indicate tra parentesi).

Occorre dunque:

- a)** che il titolo sia consistente col contenuto del report (banalità, ma significativa: un titolo come "una strana eruzione cutanea" non servirà mai a ritrovare in letteratura l'effetto avverso del farmaco che l'ha prodotta);
- b)** che età e sesso (e possibilmente appartenenza etnica, peso e magari BMI, occupazione) siano indicati;
- c)** che sia indicato lo stato di salute corrente (durata della malattia e gravità dei sintomi);
- d)** che la storia medica relativa agli eventi avversi registrati sia precisa (possibilmente con indicazioni sulla precedente esposizione ai farmaci in questione o a farmaci della stessa classe, sulla presenza di fattori personali o familiari di rischio, e a ogni altro rilievo significativo su terapie precedenti, oltre all'eventuale abuso di sostanze);
- e)** che siano completi l'obiettività clinica (anche con l'indicazione dei dati pertinenti negativi) e i dati di laboratorio (possibilmente con i rispettivi valori di riferimento);
- f)** che il farmaco sospettato di essere responsabile dell'evento avverso sia indicato col nome generico, che i prodotti fitoterapici vengano descritti col nome latino o col nome degli ingredienti naturali, se si tratta di prodotti crudi o estrattivi, e che siano indicati il proprietario e il produttore (possibilmente che siano indicati anche il nome commerciale, e le unità di dosaggio indicate);
- g)** che siano indicati il dosaggio e la durata della terapia (quanto più possibile precisi, con la data d'inizio e la data di stop e la via di somministrazione);
- h)** che sia indicata la durata della terapia prima dell'evento (e possibilmente l'intervallo tra l'evento e la prima dose e tra l'evento e l'ultima dose somministrata e l'intervallo tra questa e la risoluzione dell'evento).

ratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo.

Il vecchio Ippocrate nei suoi aforismi diceva: "La vita è breve, l'arte lunga, l'esperimento ingannevole, il giudizio difficile"; imparare dall'esperienza di altri colleghi aiuta non solo ad avere più conoscenze, ma soprattutto a commettere meno errori. Quante volte le reazioni avverse da farmaci non identificate comportano esami inutili, se non terapie inutili o dannose? L'esempio del secondo caso di midriasi monoculare da ipratropio bromuro, in cui il medico evita di fare una TAC inutile, è illuminante.

C'è però una ragione in più, oltre a quella educativa, che rende i casi clinici in farmacovigilanza particolarmente importanti. Come si sa, in farmacovigilanza le segnalazioni spontanee vengono considerate "segnali di allarme", che devono

essere confermate con studi *ad hoc*. Nella realtà non avviene così. Un grande numero di farmaci è stato ritirato dal commercio solo sulla base dei dati di segnalazione spontanea. Basti pensare ai recenti casi dell'efalizumab, del rimona-bant, del lumiracoxib ecc. Non si tratta di superficialità delle agenzie regolatorie; avere dei dati da uno studio epidemiologico di sicurezza spesso richiede anni di attesa (e spesso gli studi commissionati alle Aziende in fase di registrazione non vengono eseguiti)². Le autorità regolatorie si trovano quindi nella necessità di prendere decisioni operative alla luce delle migliori evidenze disponibili, con un ampio margine di incertezza, con a disposizione spesso solo i dati della segnalazione spontanea e i case report. Solo chi lavora nella farmacovigilanza delle agenzie regolatorie e delle aziende far-

maceutiche sa quanto continuo i case report ben documentati, nella valutazione della sicurezza dei farmaci; si tratta molto spesso degli unici dati a disposizione, per valutare la necessità o meno di provvedimenti restrittivi. E quindi esiste un motivo in più, e non secondario, perché l'esperienza di tanti bravi colleghi si traduca in comunicazioni scritte in letteratura scientifica e anche sulle riviste "divulgative". E a questo proposito è estremamente importante che i casi clinici siano ben documentati. Penso che sarebbe utile che *Medico e Bambino* riassume le "Guidelines for submitting adverse event reports for publication"³, pubblicate sul sito dell'*International Society of Pharmacoeconomics* (ISPE) all'indirizzo: <https://www.pharmacoeconomics.org/resources/pds1399.pdf>, che sono un valido strumento per i medici che si vogliono cimentare con questo genere (vedi Box).

Per concludere, devo dire che ho trovato i casi clinici presentati da *Medico e Bambino* particolarmente interessanti. Hanno il pregio di essere casi che vengono direttamente dagli studi dei colleghi, i quali raccontano con sincerità i loro dubbi, le eventuali difficoltà di relazione con gli specialisti, con il pronto soccorso, con i genitori. Sono casi che non pretendono di illustrare dall'alto casi rarissimi, anzi partono dalla pratica di ogni giorno, con i problemi di ogni giorno, quando il caso si sovrappone all'attività dell'ambulatorio, alle miriadi di incombenze quotidiane.

Spero che la presentazione di questi casi continui nei prossimi numeri: sarò un curioso e attento lettore.

Indirizzo per corrispondenza:

Mauro Venegoni
e-mail: m.venegoni@aifa.gov.it

Bibliografia

1. Sridhar AR, Willett LL, Castiglioni A, et al. Scholarship opportunities for trainees and clinician educators: learning outcomes from a case report writing workshop. *J Gen Intern Med* 2009;24:398-401.
2. Avorn J. Paying for drug approvals - who's using whom? *N Engl J Med* 2007;356:1697-700.
3. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2007;16:581-7.

Profilo epidemiologico delle ADR in pediatria

ANTONIO CLAVENNA, MAURIZIO BONATI

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

ADR EPIDEMIOLOGY IN PAEDIATRICS

(*Medico e Bambino* 2009;28:503-504)

Key words

ADR, Drug, Safety, Efficacy, Paediatrics

Summary

A meta-analysis of 8 prospective studies performed in the United States and Europe in the 2001-2007 period estimated that the incidence of ADRs in hospitalised children is 10.9% and in paediatric outpatients 1.0%. The contribution of ADRs to the hospitalisation of children was estimated at 1.8%. The skin and gastrointestinal system were the organs most commonly affected and antibiotics were the drugs most commonly associated with ADRs. During the same observation period, the international drug regulatory agencies issued safety alerts concerning the paediatric population for 28 drugs or drug classes, 5 of which were for psychotropic drugs and Food and Drug Administration issued safety alerts for 20 drugs. The Italian Drug Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) issued warnings for 12 drugs: antidepressants, aspirin, cefaclor, ceftriaxone, codeine, desmopressin nasal spray, dolansetron, domperidone, lopinavir/ritonavir, metoclopramide, nasal decongestants and oseltamivir. For 3 medications (cefaclor, dolansetron, domperidone) measures were taken only in Italy. In some cases (e.g. nasal decongestants, domperidone) the decision was based on the scant evidence of efficacy in addition to the safety concerns. The drug safety issue is related to the rational use of drugs, and educational programmes for health professionals and parents are needed with the aim of improving the rational use of drugs and ensuring safe and effective medicines for children.

Da una revisione condotta nel 2008 dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è risultato che solo per 80 principi attivi in commercio in Italia i dati a disposizione erano sufficienti per supportarne l'utilizzo in pediatria. Nonostante ciò, i dati di prescrizione indicano che in Italia i principi attivi prescritti ai bambini sono 620¹.

Ciò fa sì che molti farmaci vengano prescritti al di fuori delle indicazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (*off label*) oppure senza che sia stato autorizzato l'uso nei bambini (*unlicensed*), con maggiori rischi di effetti indesiderati².

Le agenzie regolatorie nazionali e internazionali in questi ultimi anni hanno mostrato grande attenzione al problema della sicurezza dei farmaci in età pediatrica. Esempi di questa sensibilità sono le li-

nee guida sugli studi di farmacovigilanza in pediatria pubblicati dall'EMA nel 2007 (<http://www.emea.europa.eu/pdf/human/phvwp/23591005enfinal.pdf>) e il documento *Promoting Safety of Medicines for children* (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf), redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nello stesso anno.

L'EPIDEMIOLOGIA DELLE ADR IN PEDIATRIA

Una revisione di 8 studi prospettici internazionali pubblicati nel periodo 2001-2007 ha stimato che l'incidenza di ADR nei bambini ospedalizzati sia 10% (IC 95% 4,8-17,0) e che sia 1% (IC 95% 0,3-1,7) nel territorio³. Il 2% delle ospedalizzazioni è

associato ad ADR. Queste stime non si discostano da quanto precedentemente osservato analizzando gli studi pubblicati tra il 1973 e il 2000¹.

Il fatto che i farmaci vengano prescritti in maniera *off label* aumenta il rischio di ADR, con un rischio da 2 a 4 volte maggiore a seconda del contesto locale (ospedale versus territorio) e della nazione.

La maggior parte delle ADR pediatriche osservate negli studi prospettici erano associate agli antibiotici e riguardavano prevalentemente la cute (rash, orticaria) e il sistema gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito). Questo dato è coerente con i dati della segnalazione spontanea, sia in Italia (rete nazionale di farmacovigilanza) che in altre nazioni europee^{3,5}.

I farmaci che più frequentemente causano reazioni avverse in pediatria non sono però necessariamente quelli che comportano i rischi più rilevanti dal punto di vista della salute pubblica. Dall'analisi degli alert sulla sicurezza dei farmaci redatti dalle agenzie regolatorie internazionali sembra, infatti, emergere un quadro differente. Nel periodo 2001-2007, le agenzie regolatorie internazionali hanno redatto avvertenze sulla sicurezza d'impiego in età pediatrica per un totale di 28 farmaci o classi di farmaci. Molte di queste

avvertenze sono state pubblicate dalla *Food and Drug Administration* (20 farmaci), seguita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (12 farmaci).

Gli psicofarmaci sono risultati la classe di farmaci con il maggior numero di avvertenze.

Prendendo in considerazione Italia, Francia, Germania, Regno Unito, Stati Uniti e Canada, solo per gli antidepressivi sono stati pubblicate avvertenze in tutte le nazioni, mentre in 5 nazioni su 6 sono stati presi provvedimenti per ceftriaxone e desmopressina intranasale.

Per quanto riguarda l'Italia, per 9 dei 12 farmaci per cui sono state redatte note informative importanti erano stati assunti provvedimenti anche in altre nazioni (*Tabella I*); al contrario, per cefaclor, dolansetron e domperidone solo l'Italia ha ritenuto opportuno avvertire i medici circa i possibili effetti indesiderati nella popolazione pediatrica. La motivazione è verosimilmente dovuta al fatto che il profilo prescrittivo di questi farmaci in Italia è differente che in altre nazioni.

In alcuni casi le note informative importanti sono state accompagnate da provvedimenti regolatori che hanno modificato le indicazioni d'uso, come nel caso dei decongestionanti nasali (controin-

dicazione nei bambini < 12 anni) e della metoclopramide (controindicazione nei bambini < 16 anni) e della desmopressina intranasale (eliminata l'indicazione all'uso per l'enuresi notturna).

Vale la pena sottolineare come nel caso dei decongestionanti nasali i provvedimenti dell'AIFA abbiano anticipato quelli di altre nazioni (Stati Uniti, Regno Unito), a dimostrazione dell'attenzione mostrata negli scorsi anni dall'Agenzia italiana riguardo al tema dell'uso dei farmaci nei bambini³.

Alcuni di questi provvedimenti sono stati resi possibili dall'analisi delle segnalazioni spontanee giunte alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), come ad esempio quelli riguardanti il cefaclor, il domperidone e i decongestionanti nasali. Riguardo a questi farmaci, tra i più prescritti ai bambini, oltre al problema della possibile tossicità c'è da rimarcare la scarsità di evidenze che documentino l'efficacia (domperidone, decongestionanti) e la disponibilità di farmaci di prima scelta (amoxicillina versus cefaclor) con profilo rischio/beneficio migliore.

Il problema della sicurezza dei farmaci in età pediatrica va ricondotto all'ambito più esteso dell'uso razionale dei farmaci. Interventi educativi e formativi rivolti agli operatori sanitari e ai familiari sono pertanto necessari per implementare l'uso appropriato e migliorare la sicurezza d'uso dei farmaci in pediatria.

Indirizzo per corrispondenza:

Antonio Clavenna
e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it

Bibliografia

1. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr* 2009;168:173-80.
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-8.
3. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724-8.
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
5. Bonati M. L'AIFA al servizio dei bambini. *Medico e Bambino* 2008;27:551-2.

I 12 FARMACI PER CUI SONO STATE PUBBLICATE IN ITALIA NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI PEDIATRICHE NEL PERIODO 2001-2007

Farmaco	ADR
Antidepressivi	Aumento di rischio di idee suicide
Acido acetilsalicilico	Sindrome di Reye
Cefaclor	Reazioni allergiche gravi
Ceftriaxone	Casi di reazioni letali per precipitati cristallini nel parenchima polmonare o renale di neonati a termine e pretermine in seguito a infusione con calcio-gluconato
Codeina (allattamento)	Rischio di gravi ADR in neonati allattati da madri metabolizzatrici ultra rapide
Decongestionanti nasali	Gravi reazioni allergiche a carico di cute, sistema nervoso centrale e cardiovascolare
Desmopressina (intrasale)	Iponatremia severa e convulsioni
Dolansetron	Allungamento QT
Domperidone	Sintomi extrapiramidali
Lopinavir/ritonavir	Sovradosaggio accidentale
Metoclopramide	Sintomi extrapiramidali
Oseltamivir	Eventi avversi neuropsichiatrici (idee suicide, delirio, anomalie del comportamento)

In grassetto sono riportati i farmaci per cui sono state redatte note informative solo in Italia.

Tabella I

Le reazioni avverse ai farmaci e la pediatria di famiglia

ETTORE NAPOLEONE

Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci

ADVERSE DRUG REACTIONS AND FAMILY PAEDIATRICIANS

(Medico e Bambino 2009;28:505-506)

Key words

ADR, Pharmacovigilance, Family paediatricians

Summary

Pre-marketing trials cannot define the safety of drugs introduced into the market sufficiently. Therefore, the spontaneous signalling of suspected adverse drug reactions (ADRs) becomes an important tool to promote justified safety alerts. FIMP has formed a pharmacovigilance network of family paediatricians; a) organizing trainings; b) setting up a pharmacovigilance network of family paediatricians; c) setting up a territorial survey (drug and/or disease registers); d) active participation in independent research tenders to assess risks/benefits of drugs in paediatrics; e) inviting drug producers to insert a link in their programmes for spontaneous signalling; f) enhancing a strict collaboration with the national regulatory action.

I pediatri di famiglia (PdF) dovrebbero essere consapevoli che i farmaci utilizzati fuori indicazione aumentano il rischio di sviluppare reazioni avverse (ADR) e quindi dovrebbero cercare di prestare attenzione quando devono somministrare terapie farmacologiche ai propri assistiti, specialmente per quelle categorie di farmaci che non hanno adeguati studi clinici a supporto della loro sicurezza e/o efficacia^{1,2}.

Nonostante questo auspicabile atteggiamento responsabile nella somministrazione dei farmaci, dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ci sono sempre più numerose segnalazioni di ADR sul territorio^{3,5}.

Le sperimentazioni pre-marketing sono in grado di fornire informazioni sul beneficio dei farmaci, ma non riescono a definire il profilo di sicurezza. Ne deriva che le segnalazioni spontanee di sospette ADR diventano un mezzo importante per promuovere motivati segnali di allarme: dalla descrizione di pochi casi possono derivare azioni regolatorie importanti a tutela delle fasce di età pediatriche (sui decongestionanti nasali vietati al di sotto dei 12 anni, sulla metoclopramide vietata al di sotto dei 16 anni, sui colliri per la mi-

driasi contenenti fenilefrina, e sull'oxatimide)^{4,5}.

Le segnalazioni dei PdF coinvolgono principalmente i vaccini (esavalente, anti-pneumococco, anti-meningococco, trivalente contro morbillo/parotite/rosolia) sia perché sono utilizzati nella maggioranza dei soggetti pediatrici, sia perché per essi è previsto l'obbligo di segnalare qualsiasi tipologia di reazione, comprese quelle attese e non gravi. Ai vaccini seguono, per frequenza, le segnalazioni dei farmaci più utilizzati in pediatria: gli antibiotici, gli antipiretici, alcuni FANS, i prodotti per le malattie da raffreddamento e alcuni farmaci appartenenti alla classe dei medicinali per l'apparato gastroenterinale e il metabolismo^{1,5}.

REDIGERE UN REPORT: NECESSITÀ O CORAGGIO?

L'attività di segnalazione spontanea in Italia in pediatria è molto bassa: i dati di segnalazione dei PdF si sono attestati negli ultimi anni su percentuali intorno all'1,6-1,8% rispetto alle segnalazioni totali. Le ragioni possono essere diverse: da un lato, non si è sviluppata nel corso degli

anni la cultura della patologia iatrogena e non si sono capiti i reali benefici che il sistema delle segnalazioni spontanee può apportare alla comunità, in termini di riduzione del rischio per il paziente e di risparmio di risorse; dall'altro, manca l'educazione, la "forma mentis", il "coraggio" della segnalazione, per cui il pediatra tende "a non vedere" un danno provocato, seppur involontariamente, al proprio assistito.

A sostegno di quanto affermato, vi è il fatto che alla farmacologia pediatrica, alla farmacovigilanza (FVG) e alla patologia da farmaci non viene dedicato adeguato spazio nel corso degli studi universitari e nelle scuole di specializzazione, con il risultato di una insicurezza metodologica e comportamentale^{1,2}.

STUDI POST-MARKETING E LONG TERM FOLLOW-UP (LTFU)

Gli studi epidemiologici post-marketing, il cui punto di forza è quello di essere finalizzato al recupero di tutti gli eventi che si verificano durante la sorveglianza, danno stime del rischio di ADR molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee^{1,2}.

I programmi di *risk management* promossi dall'industria spesso sono sotto-finanziati, per cui c'è la necessità di migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso un'osservazione "attiva", in modo che il sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune in tempo utile, riducendo i rischi per la collettività. L'obiettivo primario di una buona attività di FVG è la definizione del rapporto rischio/beneficio. Per una precisa e costante verifica di questo rapporto sono fondamentali continui investimenti in mezzi e risorse, il contributo di tutto il mondo scientifico e un'attenta e continua valutazione di quelli che sono definiti i "segnali deboli". Maggiore è la trasparenza e la semplificazione delle procedure anche in tema di FVG, maggiore è l'auspicio di ricadute positive in termini di salute pubblica e di maggiore sicurezza^{1,2}.

Un altro aspetto importante da prendere in considerazione è che mancano, o sono pochissimi, gli studi di valutazione delle ADR a lungo termine in pediatria, probabilmente perché ci sono delle difficoltà organizzative e logistiche (sono no-

tevoli i casi di drop-out negli studi sinora effettuati).

FVG ATTIVA: SFIDE E OPPORTUNITÀ PER IL PdF

Da tutte queste considerazioni appare evidente come ci si debba muovere in più direzioni: da un lato c'è la necessità di sensibilizzare i PdF alla cultura della patologia iatrogena, alla segnalazione delle ADR e al corretto uso della scheda di segnalazione, dall'altro bisogna sensibilizzare a una maggiore cultura della ricerca nell'ambito della farmacologia pediatrica e a una maggiore spinta verso una FVG sempre più attiva. Inoltre bisogna essere in grado di cogliere le occasioni scientifiche istituzionali di ricerca indipendente (bando AIFA, bandi Ministero, fondi per la FVG regionali) per proporre studi di sicurezza sui farmaci in pediatria condotti con follow-up a breve, ma soprattutto a lungo termine.

L'organizzazione di corsi di formazione specifici dovrebbe rispondere ai seguenti obiettivi: 1) promuovere la cultura della patologia iatrogena in pediatria; 2) fornire informazioni sul profilo rischio-beneficio dei farmaci; 3) promuovere la segnalazione spontanea; 4) far capire l'importanza dei follow-up a breve e a lungo termine per la valutazione completa delle ADR.

La FIMP ha costituito un gruppo di lavoro specifico, Gruppo Farmacovigilanza, la cui funzione è quella di: a) organizzare corsi formativi; b) costituire una Rete di Farmacovigilanza dei PdF che possa lavorare in sinergia con la RNF, sensibilizzando i PdF alla segnalazione; c) costituire un *survey* territoriale (Registri farmaci e/o di patologia); d) partecipare attivamente ai bandi di ricerca indipendente per la valutazione del rischio-beneficio dei farmaci in pediatria; e) invitare le aziende produttrici dei software pediatrici a inserire nei loro programmi un link apposito per le segnalazioni spontanee; f) favorire una stretta collaborazione con l'attività regolatoria nazionale attraverso la partecipazione al *Paediatric Working Group* dell'AIFA.

A questo proposito il gruppo ha già organizzato un corso *ad hoc* "Farmacovigilanza in Pediatria", che fa parte di un pro-

getto pilota di educazione continua. Un altro importante evento è stato quello di aver dedicato una sessione intera nel II Congresso Nazionale FIMP di Napoli 2008 su "Farmaci e Farmacovigilanza". Inoltre, sono stati organizzati dei corsi per PdF-sperimentatori sul territorio che hanno visto sessioni specifiche sulle ADR. Tutto finalizzato alla sensibilizzazione dei PdF alla cultura della patologia da farmaci.

PROSPETTIVE FUTURE PER LA PEDIATRIA DI FAMIGLIA

I punti nodali delle prospettive future della pediatria sono sicuramente la sinergia e il coordinamento di tutte le componenti della pediatria (università, ospedale, territorio) nell'organizzazione di progetti di ricerca e programmi di post-marketing. Il punto di partenza deve essere necessariamente culturale: l'implementazione della cultura della patologia iatrogena e un'attenta valutazione del significato degli studi di post-marketing da parte dei PdF. Naturalmente il tutto favorito dalla costruzione di competenze della Rete dei PdF-sperimentatori, che costituisce il fulcro per gli studi epidemiologici-osservazionali e per gli studi sperimentali dei farmaci in pediatria sul territorio.

Diventa oltremodo strategica la costituzione di database specifici gestiti e coordinati dai PdF con il risultato di follow-up a medio e a lungo termine, importanti per una attenta e corretta valutazione delle ADR. C'è da considerare inoltre il fatto, non di minore importanza, che con i PdF si avrebbe un minor numero di drop-out nei LTFU, dovuto alla presa in carico dei bambini e allo stretto legame che si instaura con le famiglie.

Fondamentale è il ruolo della ricerca indipendente per la valutazione del profilo rischio/beneficio dei farmaci in pediatria. Sarà necessario che una parte dei fondi regionali per la FVG vengano destinati esclusivamente per gli studi e/o per i programmi di sicurezza in pediatria. Infine, dovrebbero essere costituiti fondi nazionali destinati esclusivamente per gli studi LTFU che, avendo un loro percorso, linee guida specifiche, possono richiedere anni per la loro realizzazione e

quindi necessitano di attenzione e di risorse *ad hoc*.

Indirizzo per corrispondenza:

Ettore Napoleone

e-mail: ettorenapoleone@tiscali.it

Bibliografia

1. Napoleone E. Sperimentazione clinica e territorio: sicurezza ed efficacia. *Rivista Pediatria Preventiva e Sociale (RIPPS)* 2008;1(s.):26-8.
2. Napoleone E, Santuccio C, Marchetti F. La farmacovigilanza: potenzialità e prospettive anche in pediatria. *Medico e Bambino* 2008; 27:214-5.
3. Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. *BIF-AIFA* 2006;8:210-4.
4. Segnalazioni spontanee di reazioni avverse in età pediatrica nel 2007. *BIF-AIFA* 2008;15: 72-4.
5. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse in età pediatrica nel 2008. *BIF-AIFA* 2009;16: in stampa.

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono "segnali di allarme" preziosi che devono essere confermati con studi *ad hoc*. Un grande numero di farmaci è stato ritirato dal commercio sulla base dei dati di segnalazione spontanea.
- ❑ Solo per pochi farmaci sono disponibili adeguate evidenze riguardo all'efficacia e alla sicurezza in pediatria. Ciononostante, moltissimi ne vengono utilizzati al di fuori delle indicazioni specifiche (*off label*) e delle indicazioni d'uso per l'età pediatrica (*unlicensed*).
- ❑ Il 2% dei ricoveri in pediatria è in realtà dovuto ad ADR e il 10% dei ricoveri è complicato da un'ADR.
- ❑ La FIMP ha costituito un gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza e organizza corsi sul tema specifico. Si tratta di un'attività che contribuisce alla condivisione della cultura e dei compiti della pediatria di famiglia.

