

**REAZIONI AVVERSE AI FARMACI:
VIGILANZA ATTIVA E "RAGIONEVOLE VIGILANZA"**

Questo numero di *Medico e Bambino* è in parte dedicato alle reazioni avverse ai farmaci (ADR). Questa tematica, con la necessità di un ragionevole approfondimento, è nata quasi per caso, semplicemente dall'aver osservato che, tra i Casi Indimenticabili presentati negli ultimi tre anni al Congresso di Vicenza, ve ne erano diversi proprio sulle ADR, riportate dal pediatra di famiglia o ospedaliero. La loro lettura (pag. 527), assieme al caso pubblicato nell'iconografica (pag. 525), rilevano da un lato la straordinaria coincidenza della tipologia dei casi di ADR segnalati con quelli di cui le diverse agenzie regolatorie europee sulla farmacovigilanza (tra cui con grande competenza anche quella italiana) si sono occupate in questi anni (riportate nel dettaglio nell'articolo di Clavenna e Bonati a pag. 504), dall'altro il "vissuto indimenticabile" dei pediatri che hanno avuto modo di osservarle. Reazioni conosciute dalla letteratura ma in qualche modo inaspettate, a cui si è arrivati, nella diagnosi, con un certo grado di difficoltà e di preoccupazione. Da qui la rilevanza clinica e le implicazioni intuitive che ne conseguono, da un punto di vista delle conoscenze che ogni pediatra deve avere e del rapporto tra i rischi e i benefici di determinati trattamenti, tenendo anche conto del peso epidemiologico che le ADR hanno nella pratica di tutti i giorni. Dalle poche sorveglianze condotte in letteratura sull'argomento emerge infatti che l'incidenza delle ADR è mediamente dell'11% nei bambini ospedalizzati e dell'1,0% nella pediatria territoriale. La frequenza di ospedalizzazioni dovute alle ADR è dell'1,8%¹.

Nella pratica clinica il vissuto rispetto al problema delle ADR, e più in generale della farmacovigilanza, non è esente da riflessioni e da atteggiamenti a volte contraddittori. Personalmente ho sempre pensato che la conoscenza precisa delle reazioni avverse e delle interazioni farmacologiche possibili per ogni farmaco che si utilizza nella pratica (quei pochi farmaci con un profilo di conoscenze più che adeguato, rifiutando sempre le alchimie di miracolosità o di innovazione) dovesse appartenere al bagaglio culturale e di professionalità del pediatra, ritenendo tuttavia che la segnalazione delle ADR alle agenzie che si occupano della vigilanza attiva o l'appartenenza a reti di sorveglianza fosse un atto quasi non necessario, che nulla poteva aggiungere a quanto già noto. Con il rischio che la farmacovigilanza potesse essere a volte strumentalizzata per scoop giornalistici o, peggio, per screditare i farmaci e ottenere risparmi o, ancor peggio, per la paura di fare danno sì, ma soprattutto di pagarne le conseguenze.

Con il tempo ho cambiato profondamente idea, alla luce di quelle che sono state le evidenze emerse, grazie ai sistemi seri e responsabilizzati di farmacovigilanza attiva², di cui gli Autori del Focus ci danno chiara dimostrazione (pag. 501-507). Pensate alle segnalazioni sulle ADR dovute ai farmaci antivomito e alla riflessione documentata che ne è nata sul profilo di rischio e soprattutto di beneficio di questi trattamenti³: mai di fatto dimostrato (in questi lunghi anni), mai messo in comparazione (in termini anche di costo/efficacia) con altre molecole (ondansetron) di probabile maggiore efficacia⁴. O anche al recente caso oxatomide, con la documentazione, grazie anche alle segnalazioni spontanee, di alcuni casi di gravi ADR cardiache e a carico del SNC verificatisi in bambini, dovute a er-

rori posologici/sovradosaggio accidentale delle due formulazioni orali liquide del farmaco disponibili sul mercato (2,5% e 0,25%)⁵.

Ma la cosa più importante che deve fare riflettere con responsabilità su quello che può derivare da ogni scelta di prescrizione farmacologica è la consapevolezza che le ADR esistono, che è necessario non dimenticarle mai, soprattutto se parliamo di casi clinici complessi (i malati cronici), e che il beneficio che può derivare da una "ragionevole vigilanza" di quello che si osserva giornalmente può essere di estremo aiuto per il benessere del paziente. Nelle ultime due settimane di attività, in un reparto di pediatria generale di III livello, abbiamo affrontato, discusso e, speriamo, risolto una sovrainfezione batterica in una ragazza con malattia di Crohn con localizzazione orofacciale favorita da infliximab; un incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (con comparsa di sonnolenza), dovuto all'inizio della terapia con furosemide, in una bambina con sindrome di VATER; un'ipertensione endocranica idiopatica in un ragazzo con APECED dovuta a un insieme di condizioni di rischio, tra cui la terapia sostitutiva con GH; un'aplasia midollare in un bambino trapiantato di fegato, dovuta alla terapia immunosoppressiva con micofenolato. Osservazioni e pratiche che fanno parte di una normale pratica assistenziale, ma che a volte non sono adeguatamente conosciute o valutate con sufficiente documentazione, e questo accade più frequentemente in ambito pediatrico.

Tutti conservano nella propria memoria un caso indimenticabile dovuto a una ADR, a volte dovuta anche a un possibile errore. L'importante, quando necessario, è farne tesoro e rendere tutti partecipi dell'esperienza vissuta. Speriamo che quanto riportato su questo numero di *Medico e Bambino* possa essere utile per una sensibilizzazione su questa problematica, che purtroppo non fa parte adeguatamente del bagaglio di formazione e aggiornamento dei pediatri.

Bibliografia

1. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94:724-8.
2. Napoleone E, Santuccio C, Marchetti F, a nome del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici, AIFA. La farmacovigilanza: potenzialità e prospettive anche in pediatria. *Medico e Bambino* 2008;27:214-5.
3. Marchetti F, Santuccio C, a nome del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici, AIFA. Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Il bilancio tra i rischi e i benefici. *Bollettino di Informazione sui Farmaci (inserto)* 2007;5:1-16.
4. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:858-65.
5. Oxatomide: rischio di sovradosaggio nei bambini. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2008;6:267-71. www.aifa.gov.it/allegati/bif6_08_oxatomide.pdf.

Federico Marchetti

**LA POSIZIONE DELL'ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI
SULLA NUOVA INFLUENZA A/H1N1**

Il nuovo virus A/H1N1 ha provocato finora epidemie valutate più lievi o simili all'influenza stagionale. Non si capisce come mai, nonostante ciò, l'OMS abbia dichiarato lo stato di pan-

demia, modificando i criteri della definizione, come spiega Tom Jefferson, della *Cochrane Vaccines Field*, nell'intervista pubblicata su questo numero (pag. 518). Peter Doshi riporta sul *BMJ* che dal 2003 all'aprile 2009 la pandemia veniva definita come "la comparsa di un nuovo virus dell'influenza contro il quale la popolazione non ha nessuna immunità, che determina epidemie diffuse in tutto il mondo con un enorme numero di morti e malattia". Nel maggio 2009, dopo l'arrivo dell'H1N1, scompare la condizione "con un enorme numero di morti e malattia", e viene modificata in senso più possibilista la mancanza di immunità. Infatti, sottolinea Doshi, una parte consistente della popolazione può avere immunità contro questo virus¹.

La **bassa letalità** (quanti morti rispetto ai casi), riscontrata finora nei Paesi dove l'A/H1N1 è circolato ampiamente (0,3% in Europa, 0,4% negli USA), potrebbe essere ancora inferiore perché i casi lievi sfuggono alla sorveglianza e alcuni decessi possono essere dovuti ad altre cause presenti e non al solo virus. Dai dati attualmente disponibili risulta che i bambini si ammalano più spesso, ma le complicazioni gravi e i decessi - inferiori a quelli attribuiti all'influenza stagionale - riguardano prevalentemente quelli con patologie preesistenti o l'età adulta^{2,3}. Sulle rare forme respiratorie gravi viste anche nei sani non si hanno attualmente informazioni sufficienti per esprimersi. Servirebbero accertamenti approfonditi, compresa l'autopsia.

I **sintomi** sono quelli della comune influenza (febbre, tosse, raffreddore, dolori muscolari, malessere, vomito o diarrea) che possono essere causati da molti altri virus o batteri. In 79 svedesi con sintomi influenzali, provenienti da Paesi con epidemia di H1N1, sono stati isolati 13 diversi virus e 2 batteri. Solo 4 erano positivi all'H1N1⁴. Il dato è confermato dalle statistiche australiane, dalle quali risulta che solo il 40% dei campioni testati attraverso la sorveglianza sentinella sono risultati positivi per influenza, stagionale o dovuta a nuovo H1N1⁵. Un altro particolare interessante segnalato in Australia è il maggior rischio per le popolazioni socialmente svantaggiate (l'ospedalizzazione degli aborigeni è stata 5 volte maggiore rispetto al resto della popolazione).

I **vaccini** contro il nuovo H1N1 sono in fase di sperimentazione. Nessuno è in grado oggi di sapere se e quanto saranno efficaci e sicuri. Lo scorso 15 settembre l'FDA ne ha autorizzati 4 senza adiuvante, basandosi su dati preliminari relativi agli adulti. Quelli pubblicati di recente sul *New Engl J Med* non sono convincenti, perché lo studio presenta diversi bias metodologici⁶. I primi dati annunciati in settembre dal NIH (*National Institute of Health* di Bethesda) riguardano un gruppo molto piccolo di bambini arruolati nel trial. 25 di questi, tra i 10 e i 17 anni, hanno mostrato una buona risposta anticorpale a un vaccino non adiuvato contro l'H1N1, mentre in età inferiori i risultati appaiono scadenti. Se questi non sono conclusivi, i dati sui vaccini adiuvati con MF59 per ora sono del tutto insufficienti.

Considerando poi che per diventare aggressivo il virus dovrebbe cambiare (per mutazione? riassortimento con altri virus?), i vaccini mirati all'attuale H1N1 potrebbero non essere utili. Sulla sicurezza sia l'OMS che l'Agenzia del Farmaco europea (EMA) raccomandano un'attenta sorveglianza post-marketing per rilevare eventuali effetti collaterali che potrebbero evidenziarsi con l'uso su grandi numeri, anche perché

alcuni vaccini sono allestiti con tecnologie nuove. L'eccesso di casi di Guillain-Barré osservato nel 1976 dopo la vaccinazione di 40 milioni di americani contro un virus influenzale anch'esso di derivazione suina, è un esempio che induce alla cautela. Le confezioni multidose, che verranno probabilmente usate solo per gli adulti, sollevano ulteriori problemi riguardo alla sicurezza. Per vaccinare è quindi indispensabile acquisire un consenso informato scritto che illustri i benefici e i rischi attesi. Si dovrebbe inoltre attivare una sorveglianza attiva delle reazioni avverse.

Riguardo alla **vaccinazione contro l'influenza stagionale**, crescono i dubbi nella comunità scientifica sull'efficacia sia nei bambini che negli anziani e, sotto i 2 anni di età, è risultata del tutto inefficace. Non si vedono quindi motivi per offrirla ai bambini sani. Oltre a tutto il CDC Europeo ci dice che per prendere una simile decisione servono informazioni basilari come l'impatto della vera influenza (numero di casi, ricoveri e morti) nelle varie età dell'infanzia. Informazioni che non abbiamo. Un recente studio australiano mostra inoltre che non vi è alcuna evidenza che il vaccino stagionale offra una protezione significativa contro il nuovo H1N1, in tutte le età⁷.

Gli **antivirali** a cui l'A/H1N1 è risultato sensibile in vitro - oseltamivir (*Tamiflu*) e zanamivir (*Relenza*) - non sappiamo quanto siano efficaci in vivo. Si sa però che entrambi sono poco efficaci sull'influenza stagionale e sono già state segnalate resistenze del nuovo virus all'oseltamivir (in Danimarca, Giappone, Cina, USA). Una recente revisione conclude che gli antivirali nei bambini offrono uno scarso beneficio sulla comune influenza (diminuendo di poco la durata della malattia e la sua trasmissione ai familiari) e per l'attuale H1N1 la protezione sulle complicazioni gravi è ancora da definire⁸. Inoltre, non va dimenticato che gli antivirali possono dare a volte effetti collaterali importanti. Il 18% dei bambini in età scolare del Regno Unito a cui è stato somministrato oseltamivir durante l'epidemia di A/H1N1 ha presentato sintomi neuropsichiatrici e il 40% sintomi gastroenterici. Vanno quindi usati solo nei casi gravi o in persone in cattive condizioni di salute.

Sull'uso allargato dei vaccini e degli antivirali, c'è chi come Ernesto Burgio (direttore scientifico di ISDE, Medici per l'ambiente) esprime un'ulteriore perplessità: entrambi potrebbero favorire la mutazione del virus verso ceppi più aggressivi.

Cosa fare?

Andranno innanzitutto mantenute calma e lucidità, di fronte alle notizie allarmanti diffuse quotidianamente dai mezzi di comunicazione. Se i casi di influenza saranno più numerosi del solito o il virus dovesse diventare aggressivo, sarà importante permettere ai medici e alle strutture sanitarie di dedicarsi ai pazienti più gravi.

La chiusura delle scuole - con tutte le sue ricadute sociali - potrebbe essere presa in considerazione solo se in futuro circolasse un virus altamente aggressivo (non l'attuale A/H1N1). Ma in quel caso sarebbero anche altri i luoghi di ritrovo da chiudere.

Intanto possiamo mettere in atto da subito le **uniche misure** che si sono dimostrate **efficaci** nell'impedire la diffusione di tutti i virus respiratori (come l'H1N1 anche se dovesse cambiare):

- lavarsi le mani spesso e accuratamente, con acqua e sapone;
- ripararsi la bocca e il naso quando si tossisce o si starnutisce (e dopo lavarsi le mani);

- evitare di toccarsi occhi, naso e bocca, facili vie di entrata dei virus;
- stare a casa quando si hanno sintomi di influenza;
- evitare i luoghi affollati quando i casi di malattia sono molto numerosi.

L'uso della mascherina è risultato efficace negli ambienti di assistenza sanitaria, mentre per altre circostanze l'efficacia non è stata stabilita.

Bibliografia

1. Doshi P. Calibrated response to emerging infections. *BMJ* 2009; 339:b347.
2. CDC. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection - United States, April-August 2009. *MMWR* 2009;58:941-7.
3. NSW-Health (Australia). Weekly Influenza Epidemiology Report. 29 July 2009.
4. Follin P, Lindqvist A, Nyström K, Lindh M. A variety of respiratory viruses found in symptomatic travellers returning from countries with ongoing spread of the new influenza A(H1N1)v virus strain. *Euro Surveill* 2009;14(24).pii:19242.
5. The 2009 Victorian Influenza Vaccine Effectiveness Audit Report. Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory. Casistica al 13/9/2009; www.vidrl.org.au.
6. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine - preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361: Sep 10 (online).
7. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill* 2009;14 (31).pii:19288.
8. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172.

Luisella Grandori
Responsabile Gruppo vaccinazioni ACP

Michele Gangemi
Presidente ACP

GELMINI, OBAMA, SETTIS, E L'UNIVERSITÀ

Non so bene se sia giusto parlare qui dell'Università, dei tagli all'Università, della riforma universitaria. Non so se serve. Anzi, dentro di me so che non serve, ma anche che è giusto.

Salvatore Settis è forse il professore universitario che gode di più larga stima e che più stimolo. Ha scritto un articolo (la Repubblica, 15 luglio) a cui non posso aggiungere niente, e vorrei fare l'esercizio di scrivere questo editoriale usando solo l'indispensabile delle sue parole, e quelle di Obama che Settis, a sua volta, usa.

Parla Obama: "In un momento difficile come questo c'è chi dice che non possiamo permetterci di investire nella ricerca, che sostenere la scienza è un lusso, che bisogna dare priorità a ciò che è immediatamente necessario. Sono di opinione opposta. Oggi la ricerca è più essenziale che mai alla prosperità, alla

sicurezza, alla salute, all'ambiente, alla qualità della vita. Per reagire alla crisi è il momento giusto di investire molto più di quanto si sia mai fatto nella ricerca di base e in quella applicata (...); i finanziamenti pubblici sono essenziali proprio dove i privati non osano rischiare".

Obama ha annunciato che l'America investirà più del 3% del PIL in Università e Ricerca e triplicherà il numero delle borse post-doc di ricerca.

Parla ora Settis. "I tagli imposti a Università e Ricerca in Italia nel 2008 vanno in direzione esattamente opposta. La Legge 133 ha previsto la riduzione del fondo di finanziamento ordinario delle Università di 1441 milioni di euro nel quinquennio 2009-2013, taglio che incide su una situazione già svantaggiata: l'Università in Italia assorbe lo 1,6% della spesa pubblica a fronte del 3% della media OCSE. Ed è bene sottolineare che questi tagli corrispondono a precise scelte politiche (EXPO, Alitalia).

Questo dato nettamente negativo non deve essere un alibi per nascondere gli errori (non solo gestionali ma culturali ed etici) che l'Università italiana ha compiuto in questi ultimi anni. Troppi atenei hanno violato le leggi spendendo per assegni fissi oltre il 90% dei fondi ordinari; troppe volte la riforma degli ordinamenti didattici (tre + due) ha innescato la moltiplicazione dei corsi di laurea, insegnamenti pretestuosi, sedi distaccate, inconsistenti università telematiche; troppo spesso forme assembleari di governance hanno ucciso il merito e la qualità delle scelte a favore di indiscriminate promozioni sul campo. La micidiale strettoia in cui i tagli del Governo hanno cacciato l'Università può e deve essere l'occasione per un ripensamento profondo, in cui è vitale che chi lavora nell'Università sappia analizzare le ragioni culturali e storiche di comportamenti e pratiche gestionali inaccettabili.

Ha ragione Barack Obama. L'Università e la Ricerca non sono un lusso. Al contrario, devono essere motore primario di riscatto e di sviluppo e perciò meritano alti investimenti pubblici. Perché una cosa è certa: le riforme a costo zero producono meno di niente. L'accrescimento, indispensabile, delle risorse deve accompagnarsi a una correzione di rotta negli ordinamenti universitari e nella loro gestione. Deve conformarsi agli standard internazionali nella promozione del merito, deve indurre nuovi meccanismi di reclutamento, deve resistere alle pressioni in favore di ogni promozione *ope legis*, deve sconfiggere l'insensata frammentazione delle discipline, deve mettere a sistema l'esperienza delle Scuole Superiori introducendo regole certe per la promozione del merito e l'intreccio didattica-ricerca, deve favorire mediante la trasparenza delle regole il diffondersi di un'alta etica professionale".

Ecco fatto: tutto quello che volevo dire lo hanno detto Obama e Settis. Io ho solo scelto e stretto abbastanza, togliendo tutto il non indispensabile e non ho aggiunto (questo era l'esercizio) neppure una piccola parola.

Non ci resta che sperare.

Franco Panizon