

LA FARMACOVIGILANZA A SERVIZIO DEI BAMBINI E DEI PEDIATRI

(Editoriale Medico e Bambino Dicembre 2007)

Tra le varie attività che ho fatto nella mia vita professionale, c'è anche quella di medico di medicina generale: l'ho fatto per una decina di anni, negli anni '80, in un quartiere periferico di Milano. A quell'epoca c'erano pochi pediatri di base, per cui avevo anche molti piccoli assistiti, che seguivo, di solito, insieme al loro pediatra.

Da quella esperienza mi è derivata una profonda invidia per i colleghi pediatri: perché veder crescere un bambino, seguirlo nelle varie fasi dell'infanzia e dell'adolescenza è una esperienza unica, irripetibile. Se un medico segue un adulto per 10 anni è come se il tempo si fosse fermato: invecchiano tutti e due, ma non se ne accorgono. Ma 10 anni di un bambino sono un'epoca infinita, in cui cambia tutto. L'altra cosa entusiasmante è il rapporto che si crea con i bambini, quando ti conoscono, quando li hai visitati, quando erano malati: è un rapporto di fiducia che dura anche adesso, a distanza di moltissimi anni.

Attualmente faccio un altro mestiere: dirigo da due anni l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco; anche se può sembrare strano, considero questo lavoro come una variante del lavoro di diagnosi e cura che ho fatto per trent'anni. Infatti la farmacovigilanza mi interessa perché si occupa di malati, di efficacia e di effetti avversi, del bilancio che ogni medico deve fare tra i possibili benefici di una terapia e gli eventuali rischi: e quindi la mattina, prima di fare qualsiasi altra cosa, accendo il computer, apro la rete di farmacovigilanza, e guardo le segnalazioni che sono arrivate dai medici italiani. Nell'ultimo anno le segnalazioni sono aumentate del 50%: ogni mattino trovo dalle 50 alle 70 segnalazioni. Anche se molte sono note e per fortuna non gravi, mi fanno sempre un grande effetto: in decine di ambulatori e ospedali, ogni giorno, pazienti e i loro medici si sono trovati di fronte a una reazione inattesa, nel momento delicato della malattia: una reazione che, anche se non grave, coglie il paziente in un momento di debolezza e difficoltà, e lo può anche indurre a sospettare della competenza del proprio medico. Così guardo queste segnalazioni come se fossero dei piccoli casi clinici, e qualche volta, quando il caso deve essere approfondito, telefono ai colleghi. Guardando queste segnalazioni giornalmente, sono stato colpito dalla esiguità di segnalazioni che riguardano i bambini. Le segnalazioni di reazione avversa sono poche (sono il 16% del totale), e nella grande maggioranza dei casi si riferiscono a reazioni da vaccino (ben il 70%). Ma, soprattutto, la grande maggioranza delle segnalazioni dei bambini non viene da pediatri, ma dai Pronto Soccorso degli ospedali (le segnalazioni dei pediatri sono passate dal 3,7% del totale nel 2006 al 2,7% nel 2007).

Ho cercato di spiegarmi la ragione di questo fatto. Forse, nel rapporto così stretto che si crea tra il pediatra e il suo piccolo paziente, la segnalazione di una reazione avversa, benché anonima, appare come una intrusione della burocrazia, come un atto che banalizza questo rapporto? Capisco che ci possa essere questa sensazione, accanto alla sfiducia per tutta una serie di atti dovuti di cui non si comprende la necessità (e nel nostro mestiere ce ne sono tanti).

Vorrei dire però, ai colleghi pediatri, che questa volta si sbagliano: tutte le segnalazioni di reazione avversa che arrivano alla rete nazionale di farmacovigilanza vengono analizzate, automaticamente inviate alla rete europea (*Eudravigilance*), a disposizione di tutti i Paesi europei, e diventano uno dei determinanti su cui si valuta il profilo benefico/rischio di un farmaco.

Le segnalazioni di reazioni avverse sono un mezzo importante per far sorgere segnali di allarme su possibili effetti non noti, e talora gravi, dei farmaci. In pediatria, in una situazione in cui ci sono pochi dati sperimentali sui bambini, in cui l'uso off-label dei farmaci è spesso una necessità, la segnalazione precoce di evento inatteso può essere molto importante. E che, per concludere, il pediatra che segnala la reazione avversa di un suo piccolo paziente fa l'interesse del suo e anche di tutti i piccoli pazienti che potrebbero trovarsi nella medesima situazione.

Mauro Venegoni
Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

DEVE AUMENTARE LA CULTURA DELLA SEGNALAZIONE IN PEDIATRIA

Da REAZIONI - anno 1 - numero 6 - novembre 2007

“ Le reazioni avverse da farmaci in età pediatrica sono poco segnalate. Nella Rete nazionale di farmacovigilanza circa il 20% delle segnalazioni inserite nel 2007 riguarda i bambini anche se la maggior parte di esse è relativa ai vaccini. Tutto questo è dovuto allo specifico obbligo di segnalazione di tutte le tipologie di reazioni osservate con i vaccini e probabilmente a una maggiore sensibilizzazione al monitoraggio della sicurezza di tali prodotti. il numero delle segnalazioni totali e gravi per fasce d'età (=18 anni) inserite fino al 22 ottobre 2007. Su un totale di 1.503 segnalazioni solo 443 sono relative ai farmaci.

In ordine di frequenza sono stati segnalati anzitutto gli antibiotici, con reazioni avverse essenzialmente cutanee e di tipo allergico, con manifestazioni di ipersensibilità di intensità variabile fino alle reazioni gravi come lo shock anafilattico. In questa classe di farmaci, tra le formulazioni per bocca spiccano per numerosità le segnalazioni di cefaclor e amoxicillina (soprattutto in associazione con potassio clavulanato) mentre tra le forme iniettabili emergono quelle di ceftriaxone.

Dopo gli antibiotici, i farmaci più segnalati sono stati i farmaci del sistema nervoso centrale e gli antinfiammatori non steroidei. Nell'ambito dei farmaci neurologici le segnalazioni sono state sporadiche per le singole molecole, con reazioni più numerose (ma sempre limitate a qualche caso) per gli anticonvulsivanti (acido valproico e carbamazepina), gli anestetici e gli antipiretici. Nella maggioranza dei casi si è trattato di reazioni di gravità rilevante (per esempio la sindrome di Lyell).

Tra i farmaci antinfiammatori, spesso utilizzati per disturbi delle alte vie aeree o per febbre (in qualche caso anche in associazione ad altri antipiretici), le molecole più coinvolte sono state l'ibuprofene seguito da ketoprofene sale di lisina e morniflumato/acido niflumico. Le reazioni descritte con gli antinfiammatori sono soprattutto edemi del labbro, ma anche della glottide, e sanguinamenti gastrointestinali con 2 ulcere gastriche, una gastrite emorragica, ematemesi e melena).

Il quarto gruppo di farmaci coinvolti per numerosità nelle segnalazioni pediatriche è costituito da quelli appartenenti all'apparato gastrointestinale e metabolismo. Nella maggior parte dei casi sono molecole usate contro il vomito come domperidone e metoclopramide (anche se quest'ultima è controindicata nei minori dei 16 anni) con reazioni avverse neurologiche di tipo extrapiramidale (dystonia, ipertonica, sindrome extrapiramidale eccetera).

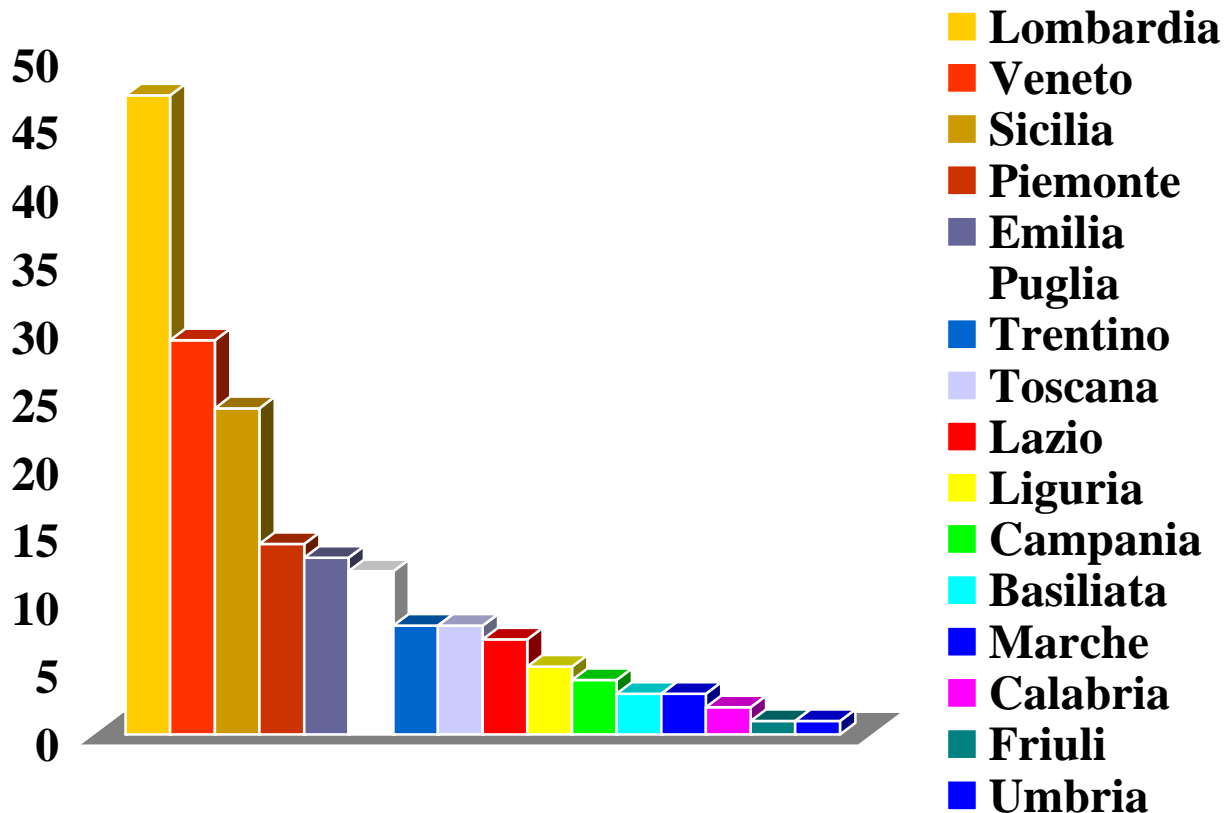
Anche farmaci della classe ATC H (preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali) sono stati segnalati nel 2007; in particolare, sono state inserite cinque segnalazioni di reazioni avverse da somatotropina.

Per i farmaci di altre classi ATC, il numero di segnalazioni è stato talmente esiguo da non consentire un'analisi aggregata dei dati. È il caso di sei segnalazioni relative a farmaci dell'apparato respiratorio: montelukast, cetirizina, salbutamolo, diidrocortisone, ambroxolo cloridrato e un decongestionante nasale contenente efedrina cloridrato e nafazolina. Quest'ultimo caso è relativo a una bambina di cinque mesi che ha presentato miopia e sonnolenza dopo un'unica somministrazione del decongestionante nasale alla fine di settembre 2007, nonostante il richiamo dell'AIFA sull'uso dei decongestionanti nasali nei bambini fatto in più occasioni e con diversi strumenti nel corso del 2007.

Tra le segnalazioni inserite quest'anno sono inclusi anche due casi di reazioni avverse insorte per errore di somministrazione. Il primo riguarda una bambina di un anno, ospedalizzata per la comparsa di agitazione, conati di vomito e sonnolenza dopo l'assunzione di 12 gocce di Methergin (metilergometrina maleato). Al momento della segnalazione la reazione era migliorata. Il secondo caso è relativo a un bambino di 7 anni, ospedalizzato per disturbi dell'andatura, sonnolenza e disturbi del linguaggio dopo assunzione di Seroquel (200 mg), medicinale a base di quetiapina fumarato, indicato per il trattamento delle psicosi al posto di un medicinale per l'asma, il Montegen pediatrico, contenente montelukast sodico. La reazione si è risolta completamente.

Per quanto riguarda l'esito delle reazioni, è stata riportata la risoluzione completa nel 56% delle segnalazioni; nel 18% dei casi è stato dichiarato un miglioramento, nel 14,5% l'esito non era disponibile e nel 2,4% il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazione. In sette casi, pari al 5,6%, l'esito è stato fatale.

Le reazioni avverse gravi segnalate nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel 2007 sono state poco numerose; se si considera la fonte di provenienza, si osserva che solo una quota limitata arriva dai pediatri di libera scelta. Considerando complessivamente (vaccini inclusi) le segnalazioni relative ai pazienti minori di 18 anni inserite nel periodo gennaio-ottobre degli ultimi anni, si nota un calo progressivo della segnalazione dei pediatri a livello nazionale: si è passati dal 4,9% nel 2005 al 3,7% nel 2004 e attualmente si è attorno al 2,7%. Se si approfondisce l'analisi a livello regionale, appare evidente che in qualche regione, nei 10 mesi considerati del 2007, non è stata registrata neanche una segnalazione da parte dei pediatri di libera scelta (grafico).



NUMERO DI SEGNALAZIONI DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA PER REGIONE DAL 1 GENNAIO AL 19 OTTOBRE 2007.

Dall'analisi delle segnalazioni emerge che i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica sono carenti e spesso non deducibili dalle informazioni disponibili sulle reazioni avverse degli adulti. Alcune reazioni, infatti, si possono osservare solo nei bambini, per esempio per l'incompleta maturità di organi e apparati o per una maggiore suscettibilità a sviluppare alcune reazioni o per la peculiarità della reazione.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse sono fondamentali per la sicurezza dei bambini sottoposti a terapie farmacologiche, costituiscono un'opportunità di ampliamento delle conoscenze e nel contempo uno strumento di intervento. Dalla descrizione di un caso osservato possono derivare azioni a tutela dei bambini e si può evitare che le reazioni descritte si verifichino nuovamente.

Vale la pena ricordare che alcune azioni cautelative adottate negli ultimi tempi in ambito pediatrico hanno avuto origine proprio dalle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse riscontrate in bambini come nel caso del ritiro del vaccino Morupar più recentemente nel caso dell'aggiornamento degli stampati e la nota informativa importante per il cefaclor, nel caso dell'introduzione della controindicazione all'uso nei bambini minori di 12 anni per i decongestionanti nasali e, infine, nel caso della raccomandazione sull'uso delle supposte di Peridon“.

Ettore Napoleone

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci
Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA sui Farmaci Pediatrici**