

# Sicurezza dei farmaci nei bambini

## Quello che i trial clinici pediatrici non possono fare

Francesco Salvo, Achille Patrizio Caputi  
 Dipartimento Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina  
 Relazione al Convegno Argonauti 2007



### Abstract

#### **Drug safety in children. All that paediatric clinical trials cannot do**

*The lack of knowledge regarding drugs for children could be reduced by paediatric clinical experimentations. The spontaneous reports of adverse reactions could be a precious source of information regarding risks, considering the great limitation of paediatric clinical studies. The number of serious or fatal events is surely underestimated. In Italy the problem of under reporting is evident. A way to increase reports of adverse drugs reactions (ADR) could be to involve Italian paediatricians in a national pharmacological network surveillance system. A group of paediatricians from Messina, Sicily, started a network called "FarmaPed", a pilot study with the aim to make paediatricians aware of the importance of ADR spontaneous reports and to inform them on problems involving drug toxicity in children. All participants send a report to their pharmacology surveillance coordinator and a copy to the University Department of Clinical and Experimental Pharmacology (Centre of coordination; CC). The CC writes an answer to the report and sends it by email to all network's participants, thus sharing the case. The CC also analyses periodically all reports and sends a newsletter to all participants containing news on safety profiles of drugs for paediatric use (Farm@news).*

Quaderni acp 2007; 14(6): 266-268

**Key words** Pharmacovigilance. Adverse reactions. Surveillance network

*La sperimentazione clinica in pediatria potrebbe ridurre il deficit di conoscenza sui farmaci per i bambini. Considerate le limitazioni nella conduzione di studi clinici pediatrici formali, la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse rappresenta una preziosa fonte di informazioni sui rischi associati all'uso di farmaci in questa popolazione. Il numero di eventi gravi o fatali è sicuramente sottostimato. Il problema della sottosegnalazione è molto evidente in Italia. Coinvolgere i pediatri italiani in un network di farmacovigilanza potrebbe essere utile per aumentare la cultura della segnalazione di sospette reazioni avverse. Un gruppo di pediatri di Messina ha dato vita al network "FarmaPed", un progetto pilota che ha lo scopo di sensibilizzare i pediatri alla "pratica" della segnalazione spontanea e "(in)formarli" sui problemi legati alla tossicità dei farmaci nei bambini. I partecipanti, dopo aver inviato la segnalazione al responsabile di farmacovigilanza, ne inviano una copia al Dipartimento Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università (Centro Coordinatore: CC). Il CC, una volta ricevuta la segnalazione, elabora una risposta commentata sulla segnalazione e la invia per e-mail a tutti i partecipanti al network, condividendo il caso con loro, effettua analisi periodiche delle segnalazioni e invia agli aderenti una newsletter sulle principali novità di sicurezza sui farmaci in ambito pediatrico (Farm@news).*

**Parole chiave** Farmacovigilanza. Reazioni avverse. Rete di sorveglianza

Il rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità sulla sicurezza dei farmaci nei bambini del 2006 conclude affermando che: "tutte le volte che un farmaco viene prescritto in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota o è assente, si sottopone il paziente a un rischio, seppure limitato, a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo" [1]. Tale concetto è

generalizzabile a tutta la popolazione, ma è particolarmente vero nei bambini, in cui l'uso off-label dei farmaci è molto più frequente che nella popolazione adulta. Garantire ai bambini lo stesso standard di sicurezza dei farmaci della popolazione adulta è un obiettivo da perseguire, ma le difficoltà sono molte, alcune delle quali difficilmente superabili.

Il problema della sperimentazione clinica sui bambini è stato posto ormai da molto tempo, proprio per cercare di ridurre il deficit di conoscenza del "comportamento" del farmaco nel bambino [2]. C'è, inoltre, da sottolineare che l'industria farmaceutica è di per sé poco motivata a sviluppare farmaci e produrre linee guida sulle dosi da somministrare ai bambini [3]. Tali studi sono infatti spesso molto costosi e occorrono trial clinici separati per neonati, bambini e adolescenti. Altro dato da non sottovalutare è la frequente riluttanza dei genitori a fornire il consenso all'industria per effettuare uno studio controllato sul proprio bambino. Se aggiungiamo, inoltre, che il potenziale mercato per farmaci pediatrici è spesso marginale con profitti che difficilmente supererebbero i costi di una sperimentazione clinica, possiamo capire come i farmaci a tutt'oggi siano poco studiati sulle popolazioni di bambini/ragazzi. Come reagire a tutto questo? Certamente tanto possono fare le autorità regolatorie. Alcune modifiche normative e incentivi alle industrie effettuati dall'FDA hanno indotto le industrie a valutare efficacia e sicurezza di alcuni nuovi e vecchi farmaci nei bambini. Il risultato è stato che, dal 1998 al 2004, sono stati modificati i foglietti illustrativi di 87 principi attivi e relative specialità medicinali [4]. In Europa è stato invece creato nel 1999 un network per studiare i farmaci per i bambini e, nel 2004, la Commissione Europea ha deciso di incentivare le industrie a fare ricerca sui bambini sul modello americano [5]. Studiare i farmaci per i bambini prima della loro registrazione risolverebbe solo in parte i problemi. Si avrebbero maggiori informazioni sulle patologie da trattare e si potrebbero ridurre di molto i problemi legati al dosaggio del farmaco e gli eventuali problemi legati a intossicazioni o overdose [6]. A questo si deve aggiungere che i foglietti illustrativi di nuovi farmaci spesso non forniscono indicazioni ai medici non solo sul dosaggio, ma anche su efficacia e tollerabilità

Per corrispondenza:  
 Achille Caputi  
 e-mail: [achille.caputi@unime.it](mailto:achille.caputi@unime.it)

il punto su

dei prodotti in età pediatrica. Da ciò derivano numerosi errori clinici, come iperdosaggio o esposizione accidentale. In ospedale, il 36-67% dei bambini riceve prescrizioni di farmaci "off-label", percentuale che aumenta in pazienti con patologie complesse (neoplastiche e renali) o nelle unità di terapia intensiva [7]. Da alcuni studi effettuati sulla popolazione extra-ospedaliera, risulta che il 10-33% delle prescrizioni è "fuori-indicazione" e che il 22-56% di queste prescrizioni riguarda bambini [8-10]. Inoltre, è ormai accertato che i farmaci utilizzati fuori indicazione aumentano il rischio di sviluppare reazioni avverse (ADR) [7-11]. Ciò mette in risalto la necessità di valutare approfonditamente il rapporto rischio/beneficio di un trattamento farmacologico, prima di somministrare un farmaco a un bambino.

Le sperimentazioni pre-marketing, per quanto fondamentali, sono in grado di fornire informazioni adeguate quasi esclusivamente sul beneficio di un farmaco. Tuttavia, a causa di alcune loro limitazioni intrinseche, essi non sono in grado di fornire tutti gli elementi necessari per definirne il profilo di sicurezza. Infatti le sperimentazioni cliniche vengono effettuate su un numero limitato di pazienti, solo in pochi casi superiore a 10.000 unità. ADR rare o molto rare (1 caso su 100.000 o 1.000.000 di trattati) non saranno quindi rilevate durante gli studi pre-marketing. Inoltre, i trial clinici hanno una durata prestabilita e non riescono per questo a dare informazioni definitive su eventuali tossicità croniche del farmaco. Sarebbe infine impossibile sperimentare un farmaco in pazienti affetti da più patologie e in terapia con altri farmaci. Questi concetti valgono per gli adulti e, a maggior ragione, per i bambini. Per esempio, il potenziale di tossicità di uno xenobiotico è superiore nei bambini più piccoli rispetto agli adolescenti, a causa dell'imaturità dei meccanismi di detossificazione e della difficoltà nella definizione dei corretti schemi di dosaggio individuali.

Sebbene la maggior parte dei dati disponibili in letteratura sia per lo più riferita agli adulti, è facilmente intuibile come il problema della sicurezza dei farmaci sia di particolare rilevanza nei bambini. La maggior parte degli studi pubblicati riguarda pazienti ospedalizzati o ricoverati

in Pronto Soccorso, mentre solo una piccola parte riguarda la medicina territoriale. Una metanalisi del 2001 ha stimato che l'incidenza di ADR pediatriche è di 1,46% nella medicina territoriale e che oltre il 2% dei ricoveri ospedalieri dei bambini è dovuto a patologie di origine iatrogena [12]. Secondo uno studio realizzato in Italia attraverso un sistema di monitoraggio attivo dei pediatri, l'incidenza di ADR risulta pari a 15,1 bambini ogni 1000 trattati [13]. Una recente ricerca ha stimato che il 14,1% dei bambini ricoverati sviluppa una ADR, mentre quasi 3 bambini su 100 sono ricoverati a causa di una malattia prodotta da un farmaco (14). Da un'analisi effettuata in un ospedale norvegese il 28% dei bambini trattati con farmaci sviluppa un'ADR: il 7% al momento del ricovero, il 18% durante il ricovero e il 9% dopo la dimissione [15]. Tra le esperienze italiane, un recente studio multicentrico ha associato l'uso di antibiotici a piastrinopenia e il vaccino esavalente a convulsioni febbrili, confermando quanto suggerito dalle segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica [16].

Considerate le limitazioni nella conduzione di studi clinici pediatrici formali, risulta evidente che la segnalazione spontanea organizzata di sospette reazioni avverse rappresenta una preziosa fonte di informazioni sui rischi associati all'uso di farmaci in questa popolazione. I medici dovrebbero segnalare scrupolosamente gli eventi avversi osservati nei bambini, specialmente quelli gravi, che coinvolgono un'interazione tra farmaci e quelli non riportati dal foglietto illustrativo. Da un'indagine condotta dall'FDA sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse fatali, in bambini sotto i 2 anni di età è risultato che l'uso di farmaci era associato a una media di 243 decessi per anno. Nel 24% di questi casi, il farmaco era stato assunto dalla madre durante la gravidanza o il parto o l'allattamento [17]. Secondo gli Autori, il numero di eventi gravi o fatali è stato sicuramente sottostimato. Un altro rapporto dell'FDA ha rilevato che circa il 90% delle reazioni avverse gravi non viene segnalato [18]. Il problema della sottosegnalazione è ancora più evidente in Italia, e non solo relativamente alle segnalazioni di reazioni avverse in pediatria. Al di là delle motivazioni della non segnalazione fornite in

vari studi, anche italiani, resta il problema che il nostro Paese, pur modificando e migliorando i decreti legge sulla farmacovigilanza, non ha ancora completamente recepito le indicazioni OMS in tema di segnalazione spontanea organizzata, per coinvolgere attivamente gli operatori sanitari (si veda anche a pag. 272) [19].

Queste sono:

- a. facilitazione della segnalazione e riscontro di ciascuna segnalazione al segnalatore (feedback);
- b. educazione continua sulla sicurezza dei farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità, sia in termini di riduzione del rischio per il paziente che di risparmio di risorse per curare le ADR;
- c. progressivo coinvolgimento del segnalatore in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida messa a disposizione dei risultati del sistema.

Il perseguire queste indicazioni potrebbe accrescere la cultura sulla patologia iatrogena e in tal modo aumentare la sensibilità alla pratica della segnalazione. D'altra parte, come affermato da Leape, "il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di imparare dall'esperienza e condividere tale esperienza in modo che altri possano evitare che lo stesso evento indesiderato si ripeta" [20]. La segnalazione spontanea non può stimare l'incidenza delle ADR nella popolazione, adulta o pediatrica che sia. Il suo ruolo è infatti quello di lanciare dei segnali di allarme. In altre parole, serve a fornire agli operatori del settore delle idee su cui impostare studi più adeguati, approfonditi e rigorosi.

Tutto ciò in Italia pare non essere compreso fino in fondo. Tuttavia esistono alcune iniziative che potrebbero aiutare gli operatori sanitari del nostro Paese a diventare protagonisti di un sistema attivo di farmacovigilanza e avvicinare l'Italia agli standard di altri Paesi.

Tra le iniziative intraprese, vi è quella della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) che, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina, ha creato la rete di segnalatori "Pharmasearch". Tale rete è operativa dall'1/1/2002, e ha lo scopo di coinvolgere i Medici di Medicina Generale (MMG) in un progetto di

educazione continua in farmacovigilanza. Ai medici, che volontariamente hanno aderito alla rete, è stato chiesto di inviare copia della scheda di segnalazione di ADR da loro compilata, e già inviata al proprio responsabile della farmacovigilanza, al Centro Coordinatore di Messina. I compiti di tale Centro, una volta ricevuta la segnalazione, ripercorrono le indicazioni dell'OMS:

- invia per e-mail un commento sulla ADR segnalata e sul possibile nesso di causalità tra reazione avversa e farmaci assunti dal paziente;
- inserisce in un database i dati raccolti;
- elabora periodicamente i dati e li invia (sotto forma di brevi report) a tutti i componenti della rete.

Da un iniziale gruppo di 11 segnalatori si è giunti a oltre 300 MMG aderenti, per un totale di quasi 3000 segnalazioni ricevute. La rete ha pubblicato su riviste internazionali, sul periodico della SIMG e su una sezione dedicata del sito web [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org), alcune analisi della banca-dati, nonché alcuni case report particolarmente interessanti.

Su questo modello, un gruppo di pediatri messinesi ha dato vita al network "FarmaPed", un progetto pilota che ha lo scopo di sensibilizzare i colleghi pediatri alla "pratica" della segnalazione spontanea e "(in)formarli" sui problemi legati alla tossicità dei farmaci nei bambini. Oltre all'analisi periodica delle segnalazioni e alle risposte alla singola segnalazione, la rete fornisce agli aderenti una newsletter sulle principali novità di sicurezza sui farmaci in ambito pediatrico (*Farm@news*). Dall'ottobre 2006 sono prevenute 18 segnalazioni, che rappresentano il 43,9% delle segnalazioni effettuate da tutti i pediatri messinesi [20]. Le iscrizioni sono tutt'ora aperte ([serconti@glauco.it](mailto:serconti@glauco.it)) e speriamo di coinvolgere pediatri che provengono da tutta l'Italia. Per partecipare servono buona volontà, un indirizzo e-mail e soprattutto la coscienza che "un medico che non riconosce o non sospetta una reazione avversa da farmaci è un ulteriore fattore di rischio per il paziente!" [21]. ♦

**Gli Autori dichiarano assenza di conflitto di interessi. Fondi o strumenti per l'elaborazione dell'articolo provengono dall'istituzione da cui dipendono.**

#### Bibliografia

- Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Sicurezza dei farmaci in pediatria. Rapporti ISTISAN 06/16,2006.
- Bonati M, Choonara I, Hoppu K, et al. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999; 353:1625.
- Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Exp Opin Drug Saf* 2006;5:703-18.
- <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>.
- <http://www.euractiv.com/en/health/medicine/s-children/article-132015>.
- Cote CJ, Karl HW, Notterman DA, et al. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 2000;106:633-44.
- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:665-70.
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501.
- Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83:502-5.
- Wilton L, Pearce G, Mann R. The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:S37-S45.
- Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implication for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
- Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, et al., for the Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. Active monitoring of adverse reactions in children. *Lancet* 2000;355:1613-4.
- Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005; 28:453-64.
- Buajordet I, Wesenberg F, Brørs O, Langslet A. Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian University Hospital. *Acta Paediatr* 2002;91:88-94.
- Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, Capuano A. Studio multicentrico sulla sicurezza dai farmaci in pediatria. *Quaderni acp* 2007;14:98-102.
- Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110: e53.
- FDA Center for Drug Evaluation and Research Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2002.
- Cosentino M, Leoni O, Banfi F, et al. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res* 1997;35:85-8.
- Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002;347:1633-8.
- Benichou C. ADR, a practical guide to diagnosis and management. Wiley, 1996.

## Gli Argonauti IX

### In viaggio per Itaca

Messina, 2 - 4 Maggio 2008



Segreteria Organizzativa:

Sunmeetings snc  
via XXVII Luglio, 1  
98123 Messina  
tel. 0902929379  
fax 0906510803  
mobile 3497713672  
E-mail [info@sunmeetings.com](mailto:info@sunmeetings.com)

