

Steroidi, antinfiammatori e tossicità gastrointestinale: una buona ragione per prescriverli solo quando necessario

Antonio Clavenna, Filomena Fortinguerra, Daniele Piovani

Centro d'Informazione sul Farmaco e la Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", RCCS, Milano

Un farmacipi insolito, che nasce da alcune riflessioni fatte dopo le dichiarazioni (in seguito rettificate) del presidente del Consiglio (lo è ancora, al momento in cui scrivo), Mario Monti, sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del 27 novembre 2012: "Il nostro Sistema Sanitario Nazionale, di cui andiamo fieri, potrebbe non essere garantito se non si individuano nuove modalità di finanziamento". Le riflessioni che propongo prendono spunto da due termini oggi molto in voga.

Farmaci e lesioni gastrointestinali nei bambini: un segnale d'allarme

Steroidi orali e antinfiammatori non steroidei (FANS) sono associati a un maggior rischio di complicanze a livello del tratto gastrointestinale superiore.

È quanto osservato in uno studio caso-controllo coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità che ha coinvolto i Pronto Soccorsi di otto ospedali italiani. È stata confrontata l'esposizione a farmaci nelle tre settimane precedenti in 486 bambini ricoverati per ematemesi, melena o lesioni gastrointestinali confermate all'endoscopia versus 1930 bambini ricoverati per disturbi neurologici (per es. convulsioni non febbrili).

Il 72% dei bambini con lesioni gastroentero-duodenali era stato esposto in precedenza a farmaci versus il 54% dei controlli. In particolare, è risultata maggiore l'esposizione a steroidi orali e a farmaci FANS, con odds ratio rispettivamente di 2,9 (IC 95%: 1,7-4,8) e di 2,9 (IC 95%: 2,1-4,0). Un aumento del rischio è stato inoltre osservato per gli antibiotici (OR 2,3; IC 95%: 1,8-3,1) Nella maggior parte dei casi la terapia con steroidi o FANS era di breve durata, con una mediana di tre giorni.

Per quanto il rischio di lesioni gastroentero-intestinali nei bambini sia basso (gli Autori stimano 2,4 casi ogni 10.000 accessi in Pronto Soccorso), quanto osservato in questo studio multicentrico dovrebbe stimolare a un uso più razionale di FANS e steroidi, spesso prescritti in maniera inappropriata.

Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. Arch Dis Child 2013;98(3):218-21. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100. Epub 2012 Dec 21.

Il ruolo del paracetamolo endovena (ev) nei neonati nel dolore post-operatorio

Il trattamento adeguato del dolore post-operatorio mediante farmaci oppioidi nei

neonati e bambini molto piccoli può essere limitato dalla comparsa di depressione respiratoria.

Per tale motivo, un gruppo di neonatologi di Rotterdam ha condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco per stabilire l'efficacia del paracetamolo ev nel ridurre la dose cumulativa di morfina necessaria a controllare il dolore post-operatorio (chirurgia maggiore non cardiaca) in bambini di età inferiore a un anno. 71 bambini sono stati sottoposti ad anestesia standardizzata durante l'intervento e un bolo di morfina (100 µg/kg). È stato somministrato trenta minuti prima della fine dell'intervento. Successivamente i bambini sono stati randomizzati al gruppo d'intervento (paracetamolo ev 30 mg/kg in 4 dosi giornaliere) o al trattamento standard con morfina (più infusione di placebo 4 volte al giorno). In entrambi i gruppi venivano somministrati boli di morfina come farmaco *rescue* in caso di dolore.

L'end-point primario dello studio era la riduzione clinicamente significativa (> 30%) della morfina somministrata per il controllo del dolore nelle 48 ore di follow-up in seguito all'intervento. La dose cumulativa di morfina somministrata al gruppo di intervento è stata inferiore del 66% (IC 95%: 34-109) a quella del gruppo di controllo. Non sono state osservate differenze significative nella percentuale di eventi avversi tra il gruppo di trattamento (27,3%) e quello di controllo (34,2%); odds ratio 0,9 (IC 95%: 0,3-2,6). I livelli di analgesia raggiunti in entrambi i gruppi sono stati i medesimi.

I risultati suggeriscono che il paracetamolo intermittente ev riduce significativamente la dose cumulativa di morfina necessaria per il dolore post-operatorio in bambini di età inferiore a un anno e può rappresentare un'utile opzione terapeutica.

Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2013;309(2):149-54. doi: 10.1001/jama.2012.148050.

Farmaci biologici, vaccini e dati sull'uso pediatrico

Per la maggior parte dei farmaci biologici approvati negli Stati Uniti negli ultimi quindici anni i foglietti illustrativi riportano informazioni riguardanti l'uso in pediatria, e sono disponibili studi clinici pediatrici. È quanto emerge da uno studio effettuato nel 2011 dall'Institute of Medicine (IOM), per conto della Food and Drug Administration (FDA), con lo scopo d'individuare i farmaci biologici approvati per l'uso pediatrico e/o studiati nei bambini.

L'analisi ha riguardato 96 farmaci biologici e 55 vaccini, autorizzati dalla FDA tra il 1997 e il 2010 e commercializzati a partire dal 2010, di cui sono stati analizzati i foglietti illustrativi per verificare se riportassero informazioni riguardanti l'uso pediatrico (indicazioni d'uso approvate, dati di studi clinici pediatrici, ed eventi avversi segnalati). Per questi prodotti è stato, inoltre, consultato il registro internazionale degli studi clinici (ClinicalTrials.gov).

Il 49% dei farmaci biologici era registrato per l'uso in pediatria, mentre per il 10% gli stampati riportavano dati di farmacocinetica e/o risultati di studi clinici pediatrici, anche se il farmaco non era autorizzato per l'uso nei bambini. Inoltre, per l'85% dei farmaci biologici era disponibile almeno uno studio pediatrico completato, in corso o pianificato. Solo 3 dei 55 vaccini (5%) non erano approvati all'uso in pediatria o non erano stati studiati in età pediatrica: 2 di questi erano destinati all'uso nella popolazione (un vaccino anti-adenovirus e un vaccino anti-antrace, destinati ai membri dell'esercito).

Anche se per la maggioranza dei farmaci biologici sono disponibili informazioni inerenti all'uso pediatrico, gli incentivi pubblici potrebbero incoraggiare ulteriori studi clinici per comprendere meglio il meccanismo d'azione e le condizioni di utilizzo di questi prodotti nei bambini.

Field MJ, Ellinger LK, Boat TF. IOM Review of FDA-Approved Biologics Labeled or Studied for Pediatric Use. Pediatrics 2013;131(2):328-35.

Per corrispondenza:

Antonio Clavenna

e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it