



Divisione di Farmacologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Napoli
"Federico II"



FARMACOVIGILANZA IN PEDIATRIA

Gianfranco Di Renzo

PRIMA ASSERZIONE SULLA NECESSITA' DELLA FARMACOVIGILANZA

- Primum non nocere
- (Ippocrate 460-730 A.C.)

Definizione di Farmacovigilanza

- La farmacovigilanza si interessa dell'individuazione, valutazione e prevenzione delle reazioni avverse da farmaci

SCOPI DELLA FARMACOVIGILANZA

- Identificare:
- Reazioni avverse ed interazioni sconosciute
- Aumenti della frequenza di reazioni avverse note
- Fattori di rischio e possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse

SCOPI DELLA FARMACOVIGILANZA

- Valutare:
- Gli aspetti quantitativi dell'analisi rischio/beneficio
- La disseminazione delle informazioni per migliorare la prescrizione e la regolamentazione dei farmaci

Perché la Farmacovigilanza

- Le informazioni premarketing dei farmaci sono incomplete riguardo alle possibili reazioni avverse
- Test sugli animali non completamente predittivi per la sicurezza umana
- Trials clinici realizzati su un numero limitato e selezionato di pazienti
- Informazioni incomplete su reazioni gravi, su popolazioni speciali e sulle interazioni tra farmaci

EFFETTO COLLATERALE

- Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco (secchezza delle fauci da anticolinergici)

EVENTO AVVERSO

- Qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

REAZIONE AVVERSA

- Risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia. Nella definizione vengono comprese tutte le dosi del farmaco prescrivibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata.

REAZIONE AVVERSA INASPETTATA

- Reazione avversa la cui natura e severità non è riportata nel foglietto illustrativo o nella autorizzazione alla commercializzazione del farmaco o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso

REAZIONE AVVERSA o EVENTO AVVERSO SERIO

- Qualsiasi evento medico spiacevole che per qualsiasi dose
- Metta in pericolo la vita
- Richieda l'ospedalizzazione o la prolunghi
- Determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- Provochi la morte
- Causi anomalie congenite/deficit nel neonato

REAZIONE AVVERSA DI TIPO A

- Sono le più frequenti, dose-dipendenti, in gran parte prevedibili e spesso evitabili utilizzando dosaggi più appropriati per il singolo paziente. Esse possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica principale(cefalea da nitroderivati, ipotensione da farmaci ipertensivi). Possono essere rilevate sperimentalmente e nel corso della sperimentazione clinica.

REAZIONI AVVERSE DI TIPO B

- Sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica
- Insorgono in una minoranza di pazienti(<1/1000)
- Sono inaspettate ed imprevedibili
- Sono di solito gravi
- Non sono in relazione con le proprietà farmacologiche

REAZIONI AVVERSE DI TIPO C

- I farmaci assunti per periodi di tempo molto prolungati(alcuni anni o per il resto della vita) possono indurre nuove malattie o modificare l'incidenza di una malattia.

CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

- Tipo D: Reazioni ritardate (discinesie tardive da neurolettici)
- Tipo E: Reazioni da sospensione (insonnia da sospensione ipnotici)
- Tipo F: Reazioni da fallimento terapeutico (interazioni con farmaci induttori del metabolismo)
- (Aronson et al. 2002)

Definizione per causalità

- Certa : un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, che si verifica in una correlazione temporale plausibile con la somministrazione del farmaco e che non può essere spiegato da malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche. Già osservata, deve migliorare con il dechallenge e ricomparire con il rechallenge

Definizione per causalità

- Probabile: un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, che non può essere attribuito a malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche e che segue una risposta ragionevole dal punto di vista clinico. Già osservata, deve migliorare con il dechallenge.

Definizione per causalità

- **Possibile:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, insorte con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, ma che potrebbe essere spiegato anche dalle malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche. Già osservata per il farmaco sospettato.

Definizione per causalità

- Improbabile: un evento clinico, incluse le anomalie di laboratorio, con una correlazione temporale con la somministrazione del farmaco che rende improbabile la correlazione causale ed in cui altri farmaci, sostanze chimiche o patologie concomitanti forniscono spiegazioni plausibili.

Definizione per causalità

- Condizionata/Non classificata: un evento clinico, incluse le anomalie di laboratorio, segnalato come reazione avversa, sul quale sono necessari più dati per una valutazione adeguata.
- Non valutabili: Informazioni insufficienti o contraddittorie e che non può essere completata o verificata.

CLASSIFICAZIONE DoTS

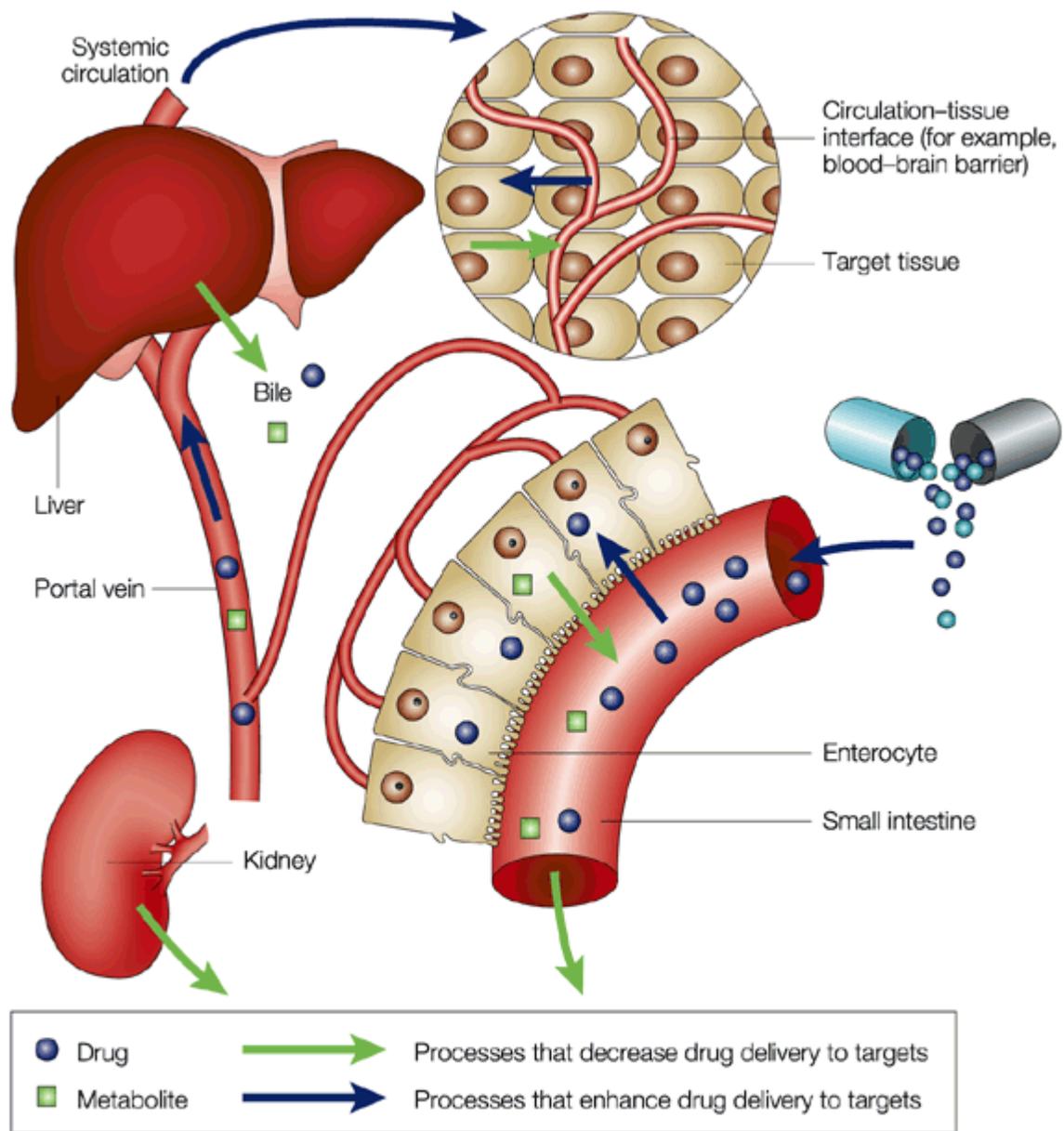
- **CORRELAZIONE CON LA DOSE**
- **ADR che avvengono a dosi sovratераpeutiche (tossiche)**
- **ADR che avvengono a dosi terapeutiche (effetti collaterali)**
- **ADR che avvengono a dosi subterapeutiche in pazienti suscettibili (reazioni di ipersensibilità)**
- **(Aronson e Ferner, BMJ, 2003)**

ADR tempo-dipendenti

- Rapide(vancomicina)
- Reazioni da prima dose(ipotensione da ACE inibitori)
- Reazioni precoci(cefalea da nitroderivati)
- Reazioni intermedie(tromboembolismo da antipsicotici)
- Reazioni tardive(cortisonici)
- Reazioni ritardate(carcinogenesi e teratogenesi)

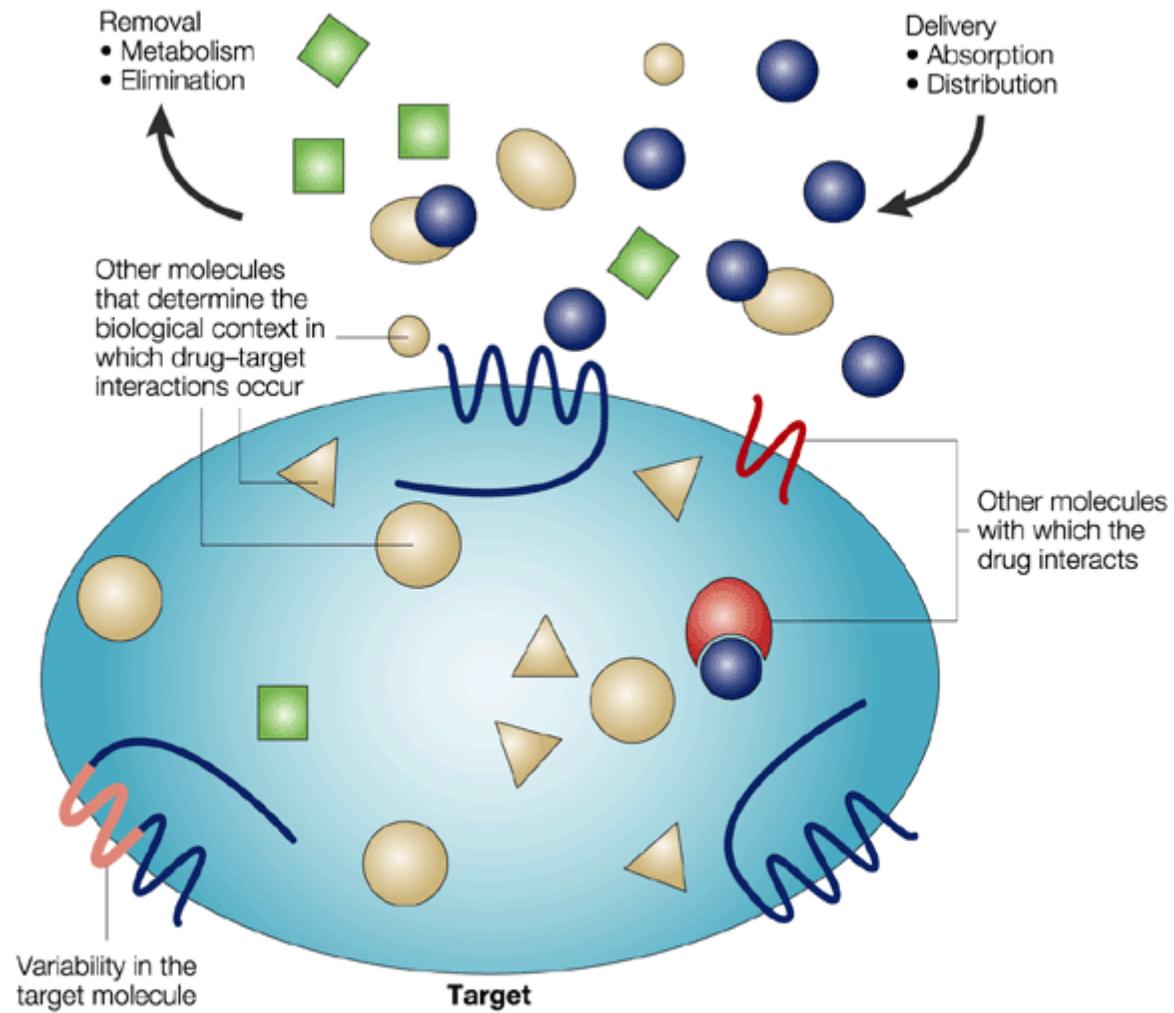
Fattori implicati nella sensibilità ai farmaci

- Età
- Interazioni
- Genere
- Patologie
- Genetica



Variazioni nella risposta legate a processi farmacocinetici

- 1. Substrato genetico responsabile degli enzimi metabolizzanti i farmaci
- 2. Substrato genetico responsabile della sintesi dei trasportatori dei farmaci



VARIAZIONI NELLA RISPOSTA LEGATE A PROCESSI FARMACODINAMICI

- **1. Variabilità nella funzione o nel livello di espressione del bersaglio farmacologico**
- **2. Variabilità nella funzione o nel livello di espressione di altre molecole che modulano il contesto biologico all'interno del quale l'interazione farmaco-recettore avviene**

ESEMPI DI CLASSIFICAZIONE DoTS

- Osteoporosi da glucocorticoidi: Do-collaterale; T-tardiva; S-età, sesso
- Anafilassi alla penicillina: Do-ipersensibilità; T-prima dose, S-non determinata
- Epatotossicità da isoniazide: Do-collaterale; T-intermedia; S-genetica

INCIDENZA DELLE ADR IN ETA' PEDIATRICA

- Nei BAMBINI OSPEDALIZZATI: 9,5 % di cui 12,3% gravi
- Ricoveri legati ad ADR 2,1%
- Pazienti Ambulatoriali 1,5%

Fattori di rischio che predispongono i bambini a sviluppare ADR

- CAUSE FISILOGICHE
 - INDIRETTE
 - IATROGENE
-
- Fonte: Documento WHO :Promoting safety of medicine for children

CAUSE INDIRETTE

- 1) PREVALENZA DI POLIFARMACOTERAPIA
- 2) Maggiore durata delle degenze

CAUSE IATROGENE

- USO OFF LABEL DEI FARMACI O COMUNQUE DI FARMACI IN CUI SONO CARENTI LE INFORMAZIONI (ad esempio i farmaci per le malattie rare)

Classi di Farmaci associate più frequentemente ad ADR gravi

- Anticonvulsivanti
- Agenti citotossici
- Gas anestetici
- Antibiotici

Segnalazione

- Notificazione relativa ad un paziente con un evento medico avverso (od un esame di laboratorio anormale) che si sospetta essere indotto da un farmaco.

ALGORITMO DI NARANJO

- 1) Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione? : Sì = +1; No = 0 ;Non so=0
- 2) L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?: Sì = +2; No = -1 ;Non so=0
- 3) La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco? :Sì = +1; No = 0 ;Non so=0
- 4) La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco? :Sì = +2; No = -1 ;Non so=0

ALGORITMO DI NARANJO

- 5) Ci sono cause alternative?: Sì = -1; No = +2; Non so = 0
- 6) La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?: Sì = -1; No = +1; Non so = 0
- 7) Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?: Sì = +1; No = 0; Non so = 0

ALGORITMO DI NARANJO

- 8) La gravità della reazione era dose-dipendente? Sì = +1; No = 0; Non so=0
- 9) Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile? Sì = +1; No = 0; Non so=0
- 10) L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi? Sì = +1; No = 0; Non so=0

ALGORITMO DI NARANJO

- INTERPRETAZIONE:
- ≤ 0 : DUBBIA
- 1-4 : POSSIBILE
- 5-8 : PROBABILE
- ≥ 9 : CERTA

ALTRI ALGORITMI

- HUTCHINSON
- JONES

Decreto ministeriale 24 Aprile 2006 n.219

- Art.132, : I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le reazioni gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

Decreto ministeriale

24 Aprile 2006 n. 219

- Art.132 comma 4: I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda,tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. I medici e gli operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere la scheda al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio, direttamente,o, qualora prevista tramite la Direzione Sanitaria.

I SETTE PECCATI MORTALI SECONDO INMAN

- **Fear**
- **Guilt**
- **Ambition**
- **Ignorance**
- **Diffidence**
- **Lethargy**
- **Complacency**

Motivi per cui non si segnalano le ADR

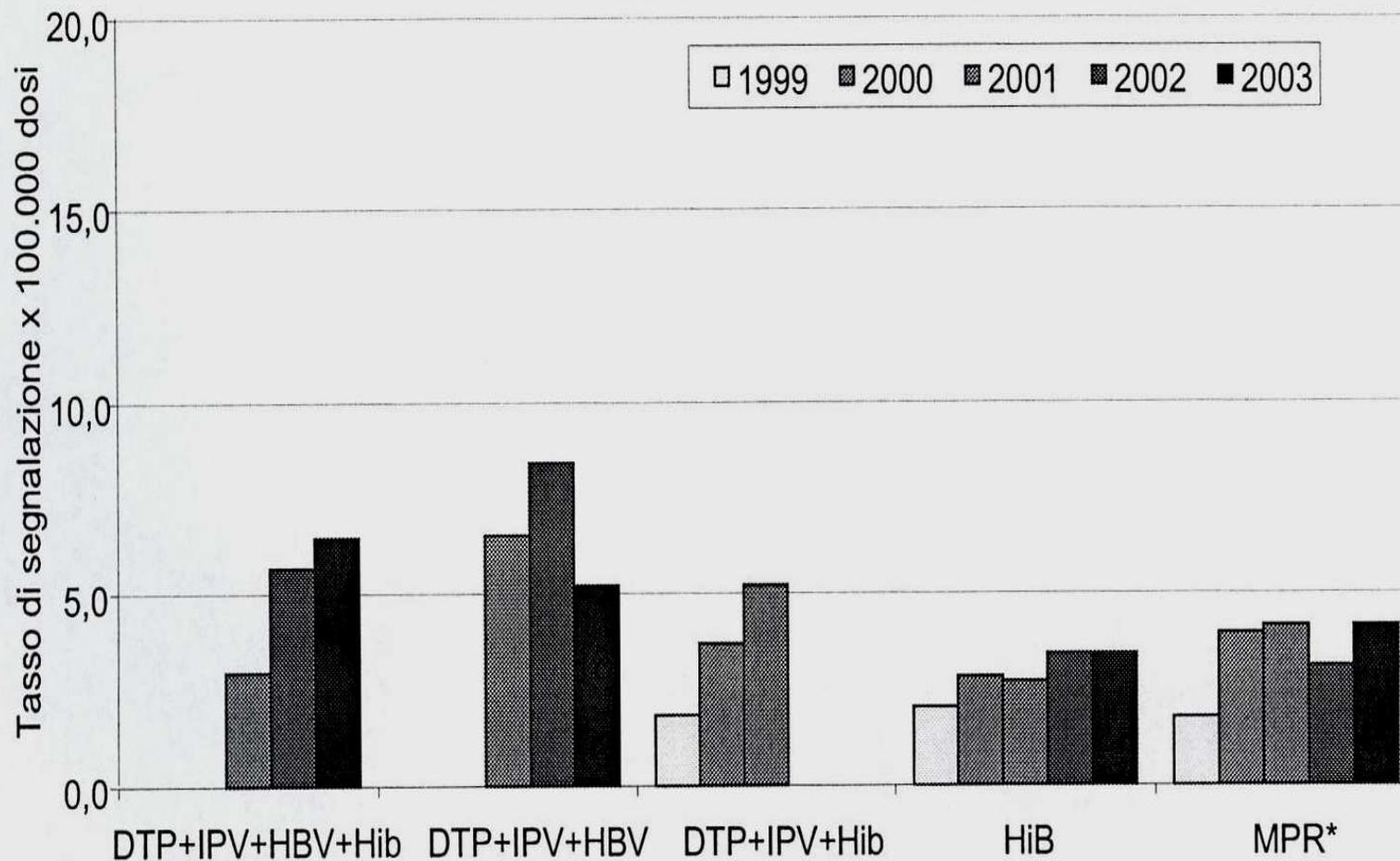
- Timore di essere coinvolti in cause legali
- Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
- Ignoranza delle procedure per la segnalazione
- Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati

Motivi per cui non si segnalano le ADR

- Letargia: un insieme di tendenze a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo della segnalazione
- Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
- Erronea convinzione che sono commercializzati solo farmaci molto sicuri

Percentuali di segnalazioni per vaccini nel quinquennio 1999-2003

- Fonte : Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità



* il denominatore è calcolato come numero di nuovi nati per la copertura vaccinale

Figura 4. Tasso di segnalazioni severe per 100.000 dosi di vaccino vendute per anno (1999-2003)

EVENTI SEGNALATI nel quinquennio 1999-2003

- Numero totale di eventi segnalati: 1759
- Eventi severi: 30,4%(534)
- Eventi non severi :69,6 (1225)

Lista delle segnalazioni gravi nel quinquennio 1999-2003

- Esavalente : 174
- Pentavalente:70 di cui 55 con DTP+IPV+HBV e 15 con DTP+IPV+Hib
- Tetravalente:DTP+IPV=70;DTP+HBV=75
- Trivalente: DTP=13
- Bivalente:DT=2;HBV+Hib=5
- MPR=77

Lista delle segnalazioni pericolo di vita- invalidità nel quinquennio 1999-2003

- MPR : 4 pericolo di vita; 1 invalidità
- MPR+IPV: 1 invalidità
- Esavalente: 2 pericolo di vita; 2 invalidità
- Altre 7 segnalazioni da miscellanea di vaccini

Numero di pazienti che sarebbero necessari per avere 95% di probabilità di individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse in base alle incidenze .

Reazione avversa con una incidenza attesa di:	Numero di pazienti che debbono essere osservati per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse		
	1	2	3
1 su 100	300	480	650
1 su 200	600	960	1300
1 su 1000	3000	4800	6500
1 su 2000	6000	9600	13000
1 su 10000	30000	48000	65000

