

Sicurezza dei farmaci in pediatria

Viene di seguito presentata la sintesi dei risultati di uno studio sulla sicurezza dei farmaci in età pediatrica, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Il rapporto integrale è disponibile on line sul sito www.iss.it

Introduzione

Con l'obiettivo di migliorare le conoscenze sull'efficacia dei farmaci in pediatria, si sta affermando, a livello internazionale, la necessità di incrementare le sperimentazioni cliniche controllate anche in ambito pediatrico^{1,2}. Le sperimentazioni che precedono la commercializzazione di un farmaco, quando condotte in modo accurato, sono in grado di dare informazioni sufficienti sul beneficio atteso di un farmaco. Tuttavia, per le loro caratteristiche intrinseche, le sperimentazioni non sempre forniscono gli elementi necessari alla determinazione del profilo di sicurezza quando un farmaco viene utilizzato dalla popolazione generale.

Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso comunque un numero limitato di soggetti. Reazioni avverse relativamente rare (per esempio, con una incidenza di 1 su 1000 o 1 su 5000 utilizzatori) possono risultare di impatto notevole sulla sanità pubblica, anche se non evidenziate all'interno delle sperimentazioni cliniche. Si può stimare che in Italia, in un anno, sono oltre 15 le sostanze utilizzate da più di 100.000 bambini di età inferiore a 14 anni, e per diversi antibiotici, il livello d'uso è superiore a 500.000 bambini. Il caso limite è quello dei vaccini che possono arrivare a essere utilizzati dall'intera popolazione di una certa fascia di età.

Per completare le informazioni sul profilo di sicurezza di un farmaco dopo la commercializzazione è necessario combinare diversi approcci, fondati in particolare sulle segnalazioni spontanee e sui sistemi di sorveglianza attiva. Il principale punto di forza di questi ultimi è quello di puntare a recuperare tutti gli eventi che si verificano durante la sorveglianza. Si supera così il principale limite delle segnalazioni spontanee, che è rappresentato da una possibile

sottonotifica differenziale tra farmaci a confronto. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di reazioni avverse molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee. Quando il farmaco viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate, gli studi epidemiologici post-marketing hanno una importanza rilevante per la conoscenza delle reazioni avverse.

Scopo generale dello studio³ è identificare eventi avversi da farmaci e vaccini che richiedono il ricovero tramite il Pronto Soccorso di alcuni ospedali pediatrici. Obiettivi specifici sono: stimare con un disegno di studio caso-controllo l'associazione tra uso di farmaci e insorgenza di alcune specifiche patologie; identificare farmaci o sostanze che hanno provocato l'accesso al Pronto Soccorso e il ricovero per eventi avversi da farmaci.

Lo studio, coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, è attualmente condotto in cinque ospedali o dipartimenti pediatrici (Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Ospedale Pediatrico Bambino

Gesù di Roma; Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo di Trieste). Hanno anche partecipato per un breve periodo l'Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale di Bari e la Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Metodi

Sono inclusi nello studio i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune condizioni cliniche acute: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; disturbi del sistema nervoso centrale; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.

“Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso comunque un numero limitato di soggetti”

L'esposizione a farmaci dei bambini arruolati nello studio è stata rilevata tramite intervista a un genitore (o accompagnatore del bambino) su un questionario standardizzato ed è relativa all'assunzione del farmaco (e/o del vaccino) da parte del bambino nelle 3 settimane (6 settimane nel caso dei vaccini) precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero. Sono stati anche raccolti dati su età, sesso, titolo di studio dei genitori, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del medico), presenza di malattie croniche e di allergie, indicazione, dose e durata dell'uso del farmaco. È stato richiesto ai genitori il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca.

Per il calcolo dei rischi (Odds Ratio; OR) l'esposizione a farmaci nei bambini ricoverati per una delle condizioni di interesse è stata confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per le altre condizioni. Sono stati inclusi nello studio anche tutti i bambini ricoverati, su sospetto del medico di guardia, attraverso il Pronto Soccorso per un evento avverso da farmaci non compreso nelle patologie già elencate.

Risultati

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati inclusi 1859 bambini con le quattro condizioni cliniche acute in studio e 332 che presentavano un evento avverso a farmaci, indicato come ADE (*Adverse Drug Event*), non compreso nelle quattro condizioni. I problemi neurologici sono stati la causa principale di ricovero (41%), seguiti dalle malattie muco-cutanee (38%), dalle piastrinopenie (13%) e dalle lesioni gastroduodenali

(8%). L'età mediana è stata di 4 anni. I più piccoli sono risultati i bambini ricoverati per una ADE (2 anni), mentre i più grandi sono stati quelli con problemi neurologici (5 anni) (tabella I).

Circa l'87% dei bambini ricoverati per ADE si riferiva ad ingestione accidentale di farmaci o sostanze. L'80% dei bambini ricoverati per ingestioni accidentali di farmaci non presentava sintomi.

In relazione all'uso dei vaccini, nel complesso il 10% dei bambini ha ricevuto una vaccinazione nelle sei settimane precedenti il ricovero.

Per quanto riguarda i motivi di ricovero, le crisi convulsive sono state le diagnosi più frequenti tra le patologie neurologiche (43% del totale), seguite dai disturbi della vigilanza e della coscienza (22%). Tra le diagnosi di particolare gravità vanno segnalati 13 ricoveri per encefalite (tra cui una sindrome di Reye) e 8 casi di sindrome di Guillain-Barré.

Tra le malattie muco-cutanee, l'orticaria, associata o meno ad angioedema, ha rappresentato la diagnosi più frequente (45%), seguita dalle vasculiti (24%), dall'eritema (13%), e dalla sindrome di Shoenlein-Henock (12%). Fra gli eventi di particolare gravità vanno segnalati 13 casi di sindrome di Stevens-Johnson.

Nelle piastrinopenie i segni più frequenti sono stati ecchimosi e/o petecchie (80%), epistassi associata o meno a ecchimosi (9%).

Nelle patologie gastroduodenali sono ugualmente rappresentati i ricoveri sia per una diagnosi prevalentemente clinica di ematemesi o melena (42%) sia quelli per erosioni esofago-gastro-duodenali confermate endoscopicamente (50%). In 11 delle 12 ulcere la localizzazione è stata a livello gastrico.

Tabella I – Bambini ricoverati per le condizioni in studio.

Condizioni	Ricoveri		Età mediana (anni)	% esposti a farmaci	% esposti a vaccini
	n.	%			
Neurologiche	772	41	5	55	11
Muco-cutanee	701	38	4	73	8
Piastrinopenie	242	13	4	53	11
Gastroduodenali	144	8	3	85	10
Totale	1859	100	4	64	10
ADE	332	-	2	-	-
TOTALE	2191	-	4	64	10

I bambini ricoverati per patologie gastroduodenali e per malattie muco-cutanee sono risultati i più esposti a farmaci nel periodo di interesse.

In tutte le condizioni in studio le infezioni delle alte vie respiratorie hanno rappresentato l'indicazione più frequente per l'uso dei farmaci. La febbre, oltre ad essere associata a infezioni delle vie respiratorie, è stata anche spesso presente come unica indicazione. I problemi gastrointestinali e l'otite hanno rappresentato altre indicazioni molto frequentemente associate all'uso dei farmaci, così come combinazioni di diverse patologie.

Le due categorie di farmaci più utilizzate sono state gli analgesici-antipiretici (29,5%) e gli antibiotici (27,5%). Tra gli antibiotici, le cefalosporine hanno mostrato la prevalenza d'uso più elevata, seguite dalle penicilline e dai macrolidi. È stato osservato anche un utilizzo di medicinali non convenzionali (omeopatici e fitoterapici) concentrato soprattutto nei Centri del Nord (tabella II).

Il farmaco più prescritto è stato il paracetamolo: quasi il 20% dei bambini lo ha assunto nelle tre settimane precedenti il ricovero. Tra i farmaci più prescritti si trovano anche diverse molecole di antibiotici (principalmente amoxicillina con o senza acido clavulanico) e di corticosteroidi (beclometasone e betametasona), in accordo con le patologie più comuni in età pediatrica per i quali è frequente l'uso dei suddetti farmaci.

Di seguito sono riportati i risultati relativi alle piastrinopenie e alle lesioni gastroduodenali.

PIASTRINOPENIE

Un gran numero di farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche è stato associato con l'insorgenza di piastrinopenie. Fra questi i più conosciuti sono i sali d'oro, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antibiotici sulfonamidici, i diuretici orali⁴. Al momento, in Italia, non sono disponibili dati epidemiologici sulle piastrinopenie da farmaci. I dati raccolti nello studio rappresentano la più importante casistica raccolta in Italia e una delle maggiori a livello internazionale.

Risultati

Nel periodo in studio sono stati inclusi 242 bambini con piastrinopenie. La maggior parte dei quali (66%) proviene dall'Ospedale Santobono di Napoli.

L'OR di sviluppare piastrinopenia è risultato essere 0,8 (Intervallo di Confidenza, IC 95% 0,6-1,0) per l'utilizzo di qualsiasi farmaco (rispetto a non averne utilizzato nessuno). Focalizzando l'analisi sulle categorie di farmaci con almeno dieci utilizzatori nella popolazione (casi e controlli), l'OR più elevato si osserva fra gli esposti ad antibiotici (OR 2,1; IC 95%: 1,5-3,0). Le principali categorie di antibiotici presentano incrementi di rischio relativamente omogenei. Per quanto riguarda le altre categorie di farmaci un incremento non significativo si osserva per i mucolitici (OR

Tabella II – Categorie di farmaci più frequentemente utilizzate nella popolazione in studio.

Categoria	Condizioni in studio								Totale	
	Neurologiche		Muco-cutanee		Piastrinopenie		Gastroduodenali		n.	%*
	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*
Paracetamolo** e Fans	167	39,6	253	49,6	62	48,1	67	54,9	549	29,5
Antibiotici	119	28,2	268	52,4	68	52,7	56	45,9	511	27,5
Penicilline	39	9,2	121	23,7	29	22,5	18	14,8	207	11,1
Cefalosporine	42	10,0	108	21,1	23	17,8	21	17,2	194	10,4
Macrolidi	25	5,9	58	11,4	16	12,4	10	8,2	109	5,9
Cortisonici	64	15,2	100	19,6	14	10,9	34	27,9	212	11,4
Mucolitici	40	9,5	63	12,3	20	15,5	12	9,8	135	7,3
Antistaminici	33	7,8	70	13,7	4	3,1	5	4,1	112	6,0
Vitamine	48	11,4	26	5,1	1	0,8	12	9,8	87	4,7
Antiasmatici	29	6,9	37	7,2	3	2,3	11	9,0	80	4,3
Procinetici	39	9,2	10	2,0	6	4,7	11	9,0	66	3,6
Medicine non convenzionali	24	5,7	28	5,5	5	3,9	4	3,3	61	3,3

* La percentuale è calcolata sul totale dei bambini esposti a farmaci.

** Da solo o in combinazione con altre sostanze.

Tabella III – Rischio di sviluppare piastrinopenia tra gli utilizzatori delle principali categorie di farmaci.

Farmaci	Casi (n. 242)	Controlli (n. 916)	OR aggiustato* (IC 95%)
Antibiotici	68	175	2,1 (1,5-3,0)
Penicilline	29	57	2,2 (1,4-3,6)
Cefalosporine	23	63	1,6 (0,9-2,6)
Macrolidi	16	35	2,1 (1,1-3,8)
Mucolitici	20	52	1,6 (0,9-2,7)
FANS	17	76	0,9 (0,5-1,5)
Corticosteroidi	14	98	0,5 (0,3-1,0)

*OR aggiustato per l'uso di tutti gli altri farmaci.

1,6; IC 95% 0,9-2,7), mentre nessun incremento di rischio si osserva per i FANS (OR 0,9; IC 95% 0,5-1,5) (tabella III).

Discussione

Gli antibiotici sono risultati tra i farmaci maggiormente associati a piastrinopenie. L'OR è 2,1, ma nell'interpretazione di questo incremento del rischio si deve tenere conto che tali farmaci sono particolarmente indicati nel trattamento di infezioni che potrebbero essere responsabili di piastrinopenia. Tuttavia, il ruolo confondente dell'indicazione dovrebbe essere simile per le diverse categorie di antibiotici, così come per le diverse sostanze. Di conseguenza, il confronto fra antibiotici o fra categorie dovrebbe essere privo di distorsioni.

LESIONI GASTRODUODENALI

Le lesioni gastroduodenali rappresentano, nella popolazione adulta, una delle più frequenti reazioni avverse ai farmaci. Fra le sostanze maggiormente implicate rientrano in particolare gli analgesici e i FANS. Anche se i FANS e il paracetamolo sono fra i farmaci più frequentemente utilizzati in età pediatrica, sono relativamente limitate le informazioni disponibili sulla gastrolesività associata all'uso in questa fascia di età⁵. I dati disponibili sono nel complesso rassicuranti, anche se derivano soprattutto da sperimentazioni cliniche mirate a confrontare paracetamolo e ibuprofene. Nello studio clinico di maggiori dimensioni finora condotto, nel quale circa 84.000 bambini sono stati randomizzati a ricevere ibuprofene o paracetamolo come antipiretici, non si è osservato alcun ricovero ospedaliero per ulcera o emorragie gastroduodenali⁶.

Tabella IV – Rischio di sviluppare lesioni gastroduodenali tra gli utilizzatori di diversi farmaci.

Farmaci	Casi (n. 144)	Controlli* (n. 1014)	OR aggiustato** (IC 95%)
Antibiotici	56	187	1,8 (1,3-2,7)
Paracetamolo	44	164	1,7 (1,1-2,5)
Corticosteroidi	34	78	2,3 (1,5-3,7)
FANS	25	68	4,1 (2,3-7,2)

*Neurologiche+piastrinopenie.

**OR aggiustati per età e uso concomitante di altri farmaci.

Risultati

Sono stati analizzati 144 bambini con lesioni gastroduodenali, il 78% dei quali proveniente dal Santobono di Napoli. Analizzando le diagnosi si osserva che il 42% dei bambini è stato ricoverato per ematemesi o melena, e il 50% per erosioni esofago-gastroduodenali confermate endoscopicamente. Nel complesso il 74% dei bambini ha effettuato un'endoscopia che ha confermato la diagnosi.

I rischi più elevati sono stati stimati in associazione all'uso di FANS (OR 4,1; IC 95% 2,3-7,2), di corticosteroidi (OR 2,3; IC 95% 1,5-3,7), e di antibiotici (OR 1,8; IC 95% 1,3-2,7). Tra i FANS il rischio più elevato è stato stimato per il ketoprofene (OR 6,3; IC 95% 2,1-19,4). Il paracetamolo ha mostrato un rischio di 1,7 (IC 95% 1,1-2,5) (tabella IV).

Discussione

Il nostro studio conferma un incremento di circa 4 volte del rischio di lesioni gastroduodenali in associazione all'uso di FANS nella popolazione pediatrica. Si tratta di una stima sostanzialmente sovrapponibile a quanto osservato negli adulti. Per quanto riguarda i singoli FANS il ketoprofene è risultato l'antinfiammatorio non steroideo più gastrotossico. Sebbene il farmaco sia controindicato nei bambini di età inferiore a 6 anni, tre dei sei bambini che lo assumevano avevano una età compresa fra 1 e 3 anni.

La maggior parte dei ricoveri per lesioni gastroduodenali è avvenuto in un solo Centro (il Santobono di Napoli). Tra i bambini ricoverati al Santobono è risultato un uso elevato di corticosteroidi principalmente per il trattamento di infezioni delle alte vie respiratorie. Si deve quindi rilevare come l'uso inappropriato di corticosteroidi può essere associato con gravi reazioni gastroduodenali. **bif**

Bibliografia

1. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999; 353: 1625.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 177-82.
3. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M, a cura di. Sicurezza dei farmaci in pediatria. Rapporti ISTISAN 06/16, 2006.
4. Rizvi MA, Kojouri K, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 134: 346. Comment in: *Ann Intern Med* 2003; 138: 239.
5. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1094-101.
6. Pierrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion DG. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-6.

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO SULLA "SICUREZZA DEI FARMACI IN PEDIATRIA"

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS, Roma

F. MENNITI-IPPOLITO
R. DA CAS
M. BOLLI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Seconda Università di Napoli

A. CAPUANO

IRCCS Burlo-Garofolo, Trieste

G. MESSI
F. MARCHETTI
M. LAZZERINI
F. ROVERE
E. TRIPALDI

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

L. DA DALT
E. BRESSAN
A. CAPRETTA
E. FALCON

F. INTINI
B. MONGILLO
C. MORANDO

Istituto Giannina Gaslini, Genova

P. DI PIETRO
R. ROSSI
P. BARABINO
C. BIANCHI
S. RENNA

Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

P. MASTROIACOVO
P. DE ROSE
A. PUGLIESE
G. ZORZI

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

N. PIROZZI
C. CECCHETTI
V. IORI
M. LAURI

U. RAUCCI
A. REALE

Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale, Bari

M. LATTARULO
M. FAGGIANO
D. DE MATTIA
A. DE SANTIS

Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli

F. VETRANO
G. SAGGIOMO
F. MENNA
F.M. GIULIANO
V. TIPO

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

L. SAGLIOCCA
G. TRAVERSA

a proposito di...

Progetto PsoCare

È stato pubblicato il primo rapporto PsoCare 2006 sul trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia. Il documento, scaricabile dal sito dell'AIFA www.agenziafarmaco.it, riassume i dati raccolti nel corso del primo anno del progetto PsoCare (agosto 2005-settembre 2006) e presenta l'analisi delle prescrizioni e le prime stime dei tassi di incidenza di eventi associati alle prescrizioni stesse.