

- Studio sulle reazioni avverse da farmaci in pediatria
 - Problemi di salute *sommersi*: alcolisti e servizi sanitari
-

Studi dal territorio

Studio sulle reazioni avverse da farmaci in pediatria

Le conoscenze che riguardano le modalità d'uso e il profilo beneficio/rischio dei farmaci nella pratica pediatrica sono estremamente limitate. La raccolta sistematica di informazioni relative alla frequenza, alla gravità e ai farmaci maggiormente coinvolti nell'insorgenza di possibili reazioni avverse nei bambini riveste dunque una particolare rilevanza, tenendo anche presente che la conoscenza del profilo beneficio/rischio dei farmaci usualmente utilizzati in pediatria deriva da sperimentazioni cliniche che non coinvolgono, di norma, bambini usualmente esclusi dalle sperimentazioni che precedono la commercializzazione dei farmaci.

Con lo scopo di studiare le reazioni avverse da farmaci in pediatria a novembre 1999 ha avuto inizio uno studio caso-controllo presso l'Ospedale pediatrico Santobono-Pausilipon di Napoli (circa 20,000 ricoveri all'anno), a partire da novembre 2000, l'indagine è stata estesa anche ad altri 3 centri clinici pediatrici italiani. I risultati più interessanti relativi al primo anno di osservazione sono stati oggetto di una pubblicazione⁽¹⁾. Qui è presentato un aggiornamento relativo al primo anno e mezzo di attività al Santobono che conferma i risultati precedenti.

Nell'ambito dello studio sono arruolati tutti i bambini ricoverati tramite il pronto soccorso, indipendentemente dalla loro esposizione a farmaci, per le seguenti 4 condizioni: lesioni esofago-gastro-duodenali confermate endoscopicamente; disturbi del sistema nervoso centrale e periferico; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti; piastrinopenie (numero di piastrine inferiori a 100.000). Tali condizioni sono state individuate in quanto includono la maggior parte degli eventi avversi potenzialmente da farmaci.

I bambini ricoverati per una sospetta reazione avversa a farmaci non compresa nelle patologie già elencate sono inclusi nella sorveglianza, ma non nello studio caso-controllo. Per ciascun paziente viene ricostruita, con un'intervista ai genitori, l'anamnesi farmacologica relativa alla prescrizione di farmaci e alla somministrazione di vaccini rispettivamente 3 e 6 settimane prima dell'inizio dei sintomi che hanno causato il ricovero ospedaliero. Allo scopo di calcolare degli Odds Ratio (OR) per singole sostanze o categorie di farmaci l'esposizione a farmaci dei bambini ricoverati per ciascuna patologia è confrontata ogni volta con quella dei bambini ospedalizzati per le altre tre patologie in studio; così da garantire che casi e controlli siano il più possibile confrontabili, con particolare riguardo a bias di selezione e di ricordo. Va, tuttavia, tenuto presente che nel caso in cui uno stesso farmaco fosse responsabile di diversi tipi di eventi avversi (compresi quelli inclusi nello studio come controlli) si avrebbe una sottostima del "vero" OR.

Da novembre 1999 a maggio 2001, sono stati ricoverati, tramite pronto soccorso, 325 bambini con le patologie di interesse (110 malattie muco-cutanee, 39 lesioni gastro-intestinali, 116 problemi neurologici, 60 trombocitopenie). Fra i 110 bambini ricoverati per malattie muco-cutanee, 19 (17%) avevano usato acido niflumico o morniflumato. In particolare, è stata osservata una sindrome di Stevens-Johnson, 4 porpore di Schönlein-Henoch, 8 casi di vasculite, 5 di orticaria e un'eruzione esantematica.

Nel gruppo di controllo solo 10 bambini su 215 (cioè il 5%) avevano usato acido niflumico. L'OR di aver sviluppato un evento muco-cutaneo tra gli utilizzatori di acido niflumico, aggiustato per l'uso concomitante di tutti

gli altri farmaci, è risultato 4,1 (Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%): 1,8-9,3). Oltre all'acido niflumico sono state anche analizzate le sostanze che risultano prescritte ad almeno 10 bambini (nel caso in esame, amoxicillina più acido clavulanico e paracetamolo). Gli antibiotici, i farmaci più usati nella popolazione in studio, sono anche stati analizzati nel loro complesso. L'OR corrispondente per l'amoxicillina-clavulanico è 3,6 (IC 95%: 1,6-9,3) e per il paracetamolo è 1,4 (IC 95%: 0,8-2,6). L'insieme degli antibiotici ha mostrato un OR di 1,5 (IC 95%: 0,9-2,5) (Tabella).

Tabella 2. Odds Ratio (OR) con Intervalli di Confidenza (IC) al 95% di sviluppare reazioni muco-cutanee tra gli utilizzatori di diversi farmaci.

Farmaci	Casi (n=110)	Controlli (n=215)	OR grezzi (IC95%)	OR aggiustati* (IC95%)
Acido niflumico	19	10	8,4 (2,9-24,3)	4,1 (1,8-9,3)
Amoxicillina+ acido clavulanico	16	9	7,8 (2,6-23,9)	3,6 (1,6-9,3)
Antibiotici	52	74	2,6 (1,5-6,3)	1,5 (0,9-2,5)
Paracetamolo	26	36	2,4 (1,4-7,3)	1,4 (0,8-2,6)
Non esposti	15	66	1	1

* Gli Odds Ratio sono stati aggiustati per l'uso concomitante di qualsiasi altro farmaco.

Data la dimensione degli OR osservati tra gli utilizzatori di acido niflumico e di antibiotici (in particolare, amoxicillina più clavulanico), è poco probabile che i risultati possano essere spiegati da distorsioni nella selezione della popolazione in studio e nell'acquisizione dell'informazione. E' ben noto che gli antibiotici possano causare reazioni muco-cutanee. Tuttavia, data l'efficacia degli antibiotici, la sola questione nella valutazione del profilo beneficio/rischio è relativa all'appropriatezza della prescrizione. Il caso dell'acido niflumico è un po' diverso. Data la disponibilità di analgesici e antipiretici più sicuri nei bambini (ad esempio il paracetamolo e l'ibuprofene), non esiste un'indicazione che richieda la prescrizione di sostanze che inducono un aumento di rischio di reazioni gravi. In seguito alla diffusione dei risultati del nostro studio il problema è stato affrontato dal Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Salute. Le ditte produttrici dell'acido niflumico hanno inviato a tutti i medici italiani una Dear Doctor Letter di informazione sui risultati dello studio. Inoltre, lo studio è stato prolungato al Santobono ed esteso anche ad altri centri clinici pediatrici italiani.

- 1) Menniti-Ippolito F, Sagliocca L, Da Cas R, Saggiomo G, Di Nardo R, Traversa G, and the Santobono Study Group for Adverse Drug Reactions in Children. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. Archives of Disease in Childhood, 2001, 84:430-431.

Francesca Menniti-Ippolito¹, Giuseppe Traversa¹ e Luciano Sagliocca²

¹Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità

²Azienda Ospedaliera Santobono-Pausillipon, Napoli

Commento

Gli studi di sicurezza effettuati su farmaci prima del loro uso generalizzato spesso non hanno la potenza per dimostrare l'associazione con eventi rari e, in alcuni casi, non sono disponibili dati che si riferiscono a popolazioni particolari (nel caso particolare acido niflumico e bambini). La sorveglianza post marketing ha proprio lo scopo di mettere in evidenza incrementi inattesi nella frequenza di eventi avversi associati a farmaci e di fornire lo spunto per studi analitici che consentano di verificare l'ipotesi di associazione. E' una lezione che vale per qualsiasi sistema di sorveglianza dove i dati vengono raccolti per essere continuamente analizzati e per formulare ipotesi che una volta confermate possano consentire la pianificazione di un intervento preventivo.

I criteri alla base della scelta di una determinata terapia includono l'efficacia e il profilo di sicurezza del farmaco, ed il suo costo. Il compito del medico e del pediatra è sempre quello di garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento contenendo possibilmente i costi. E' noto che i farmaci antiinfiammatori sono prescritti frequentemente nel corso di affezioni di modesta entità (ad esempio nelle infezioni delle alte vie respiratorie) anche se non ci si attende un drastico beneficio terapeutico. Di fatto, negli stessi foglietti illustrativi e nelle schede tecniche di questa categoria di farmaci le indicazioni all'uso comprendono una lunga lista di patologie a carico di vari organi e apparati. La prescrizione di farmaci antiinfiammatori, almeno in pediatria, potrebbe essere drasticamente ridimensionata sulla base di un bilancio che prenda in considerazione l'efficacia marginale di questi trattamenti in corso di specifiche patologie. Quando tuttavia esista l'effettiva necessità di utilizzare questo tipo di farmaci, l'aspetto della sicurezza diventa centrale, e bisogna tenere conto della disponibilità di prodotti alternativi all'acido niflumico che permettono di garantire un migliore profilo di sicurezza (e che in alcuni casi hanno anche un costo più contenuto) e che quindi dovrebbero essere privilegiati.

Anche la prescrizione degli antibiotici in pediatria può essere ottimizzata. Esiste certamente una quota di prescrizioni di questi farmaci che potrebbe essere evitata. Sulla decisione della molecola più adatta per il trattamento antibiotico delle malattie batteriche, comunque, grava lo spettro dell'antibiotico resistenza. L'associazione amoxicillina – acido clavulanico per il medico ed il pediatra rappresenta una possibile alternativa alle cefalosporine e riveste il ruolo di un prodotto che ha una connotazione di buona tollerabilità per la presenza dell'amoxicillina, ma anche quello di un prodotto con uno spettro di azione più ampio per la presenza dell'acido clavulanico. Questa associazione viene spesso prescritta in luogo dell'amoxicillina da sola proprio nel timore di incorrere in un'infezione sostenuta da batteri produttori di beta-lattamasi ed in assenza di esami di laboratorio che possano orientare la terapia.

E' opportuno ricordare che nessun intervento terapeutico è libero da effetti collaterali. Se ancora ce ne fosse bisogno, questo studio richiama l'attenzione sulla necessità di fare sempre un bilancio tra i benefici e i rischi della terapia prima della prescrizione.

Alberto E. Tozzi, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità.

Problemi di salute sommersi: alcolisti e servizi sanitari

Salamina Giuseppe¹, Galvani Enrica¹, Carcieri Antonella², Migliardi Alessandro³, Dalmaso Marco³.

1. Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze, Servizio di Epidemiologia, ASL5, Grugliasco (TO).
2. Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università di Torino.
3. Servizio di Epidemiologia, ASL5, Grugliasco (TO).

Sebbene in Italia la quantità di alcol complessivamente consumata sia diminuita negli ultimi venti anni (1), la diffusione del consumo di alcolici nella popolazione rimane elevata, soprattutto nelle regioni del Nord Italia, e in particolare in Piemonte (2). Nel 1994, in Italia, l'1,2% dei soggetti di età superiore ai 14 anni riportava un consumo quotidiano di alcolici fuori pasto.

I servizi per le tossicodipendenze (SERT) hanno nel corso degli anni attivato interventi specifici per il trattamento dei comportamenti d'abuso di alcol e per la riabilitazione dei soggetti alcol-dipendenti. Inoltre, in Piemonte i SERT rappresentano nella maggior parte dei casi il servizio capofila dei cosiddetti gruppi di lavoro alcologia, istituiti con Legge Regionale n. 37 del 23/4/90, con il compito di coordinare le azioni dei diversi servizi presenti sul territorio, sia pubblici che privati. Dal 1996, i SERT trasmettono al Ministero della Sanità delle schede di rendicontazione sulle attività svolte nel settore dell'alcologia.

Col presente lavoro si intende valutare la capacità di attrazione dei SERT piemontesi nei confronti dei soggetti alcol-dipendenti, confrontando gli utenti alcol-dipendenti in carico ai SERT con le ospedalizzazioni per problemi alcol-correlati in Piemonte.

Sono state utilizzate per l'analisi i modelli ALC03 e ALC06 delle schede ministeriali di rendicontazione degli anni 1997-98-99. I primi riportano in forma aggregata il numero di utenti alcol-dipendenti (UAD) in carico divisi per età e sesso, i secondi riportano, tra le altre, informazioni aggregate sull'eventuale ricovero, e relativo motivo, degli UAD in carico. Come seconda fonte informativa sono state selezionate le SDO del Piemonte del 1997-98-99 riguardanti il primo ricovero nell'anno di residenti piemontesi, ricoveratisi in ospedali regionali ed extra-regionali, che riportavano nella diagnosi principale o in una delle tre diagnosi secondarie uno dei seguenti codici dell'International Code of Diseases, 9° revisione (ICD9), ascrivibili a patologie specificamente alcol-correlate:

- a) patologie organiche: 291 (sindromi psicotiche indotte da alcol); 571.0-571.3 (steatosi, epatite, cirrosi alcolica); 425.5 (cardiomiopatia alcolica);
- b) altre diagnosi alcol-correlate: 303 (sindrome di dipendenza da alcol); 305.0 (abuso di alcol); 790.3 (alcolemia elevata); questi codici vengono spesso utilizzati in occasione di terapie di disintossicazione effettuate durante il ricovero (3).

Dal 1997 al 1999, il numero di UAD in carico presso i SERT piemontesi è cresciuto del 27%: dai 2741 nel 1997, a 2991 nel 1998 e 3492 nel 1999. Nei tre anni analizzati, il 14% circa degli UAD in carico (da 396 a 474 utenti) ha effettuato un ricovero ospedaliero. Di questi ricoveri un terzo circa era dovuto a danni organici conseguenti all'abuso di alcol. Negli stessi anni il numero di residenti piemontesi, comprensivi dunque degli UAD in carico ai SERT, ospedalizzati per problemi specificamente legati all'alcol è oscillato intorno alle 5500 unità. Circa due terzi dei ricoveri di residenti piemontesi è stato motivato da patologie organiche (danni neurologici o a carico del fegato). I restanti ricoveri alcol-correlati riportavano come diagnosi di dimissione sindromi di dipendenza o di abuso di alcol.

Dal confronto dei ricoveri effettuati dagli UAD dei SERT con le informazioni delle SDO nei tre anni considerati, è risultato che: a) tra i residenti in Piemonte ospedalizzati per problemi alcol-correlati, il 7-9% era in carico ai SERT; b) tra i ricoverati per trattamenti di disintossicazione la quota di UAD era tra il 13 ed il 16%; c) la proporzione di UAD tra i ricoverati per patologie alcol-correlate era pari al 4-5%.

Tabella 1. Ricoveri per patologie alcol correlate (ICD9: 291; 571.0-571.3; 790.3) e per dipendenza da alcol (ICD9: 303; 305.0; 425.5) nella popolazione generale e negli utenti alcol-dipendenti (UAD) in carico ai servizi tossicodipendenze. Piemonte 1997-99.

	1997 Totale¹UAD			1998 Totale¹UAD			1999 Totale¹UAD		
Ricoverati per patologie alcol-correlate	3682	134	(4%)	3576	151	(4%)	3305	160	(5%)
Ricoverati per sindrome di dipendenza da alcol	1977	262	(13%)	1885	248	(13%)	2027	314	(16%)
Totale ricoveri alcol-correlati	5659	396	(7%)	5461	399	(7%)	5332	474	(9%)

¹ fonte: schede dimissioni ospedaliere, Regione Piemonte

Benché i pazienti alcol-dipendenti in carico ai SERT sia aumentati negli anni, essi non rappresentano che una piccola quota di coloro che necessiterebbero di un trattamento specifico per i problemi alcol-correlati. Troppi pazienti (circa il 95%) si ricoverano per patologie organiche associate all'abuso di alcol e non arrivano all'osservazione dei SERT, la cui utenza sembrerebbe caratterizzata da una bassa prevalenza di patologie organiche. La presa in carico di questi pazienti avviene probabilmente all'interno di percorsi diagnostico-terapeutici che centrano la propria attenzione soprattutto sul danno organico, rivolgendo scarsa attenzione al trattamento specifico dei comportamenti d'abuso.

Inoltre, circa l'85% dei trattamenti di disintossicazione in ambiente ospedaliero non viene programmato dai SERT, ma viene probabilmente gestito da altri soggetti coinvolti nel trattamento dell'alcol-dipendenza: medici di base, servizi di gastroenterologia, psichiatria, ecc.

Non c'è dubbio che l'identificazione e la cura dei soggetti con problemi alcol-correlati siano particolarmente complesse, da un lato per l'ambiguità dell'azione biologica svolta dall'alcol, a cavallo tra alimento, sostanza voluttuaria e droga, dall'altro per la difficoltà di definirne la dose giornaliera accettabile, a causa della forte variabilità della risposta biologica individuale.

Probabilmente, i soggetti alcolisti si rivolgono poco e tardi alle strutture sanitarie, di solito quando i danni si estrinsecano come patologie d'organo e con forte riluttanza verso i SERT, il cui ruolo viene più frequentemente riconosciuto nell'esclusivo trattamento di abuso di sostanze illegali. I servizi dovrebbero attrezzarsi per anticipare la richiesta di trattamento, identificando, in stretta collaborazione con i medici di base, quei soggetti per cui il consumo di alcol assume caratteri problematici.

Tuttavia la scarsa percezione del problema da parte del soggetto alcol-dipendente si scontra con la difficoltà di identificare sul territorio interlocutori univoci e appropriati per la gestione integrata di questo tipo di pazienti. In questi ultimi anni i percorsi di accesso alla diagnosi, così come al trattamento riabilitativo dei problemi alcol correlati, sono stati i più vari: i servizi di Psichiatria, i SERT, l'Ospedale, i servizi sociali, il privato sociale ed i gruppi di volontariato, come i Club di Alcolisti in Trattamento o gli Alcolisti Anonimi.

L'esigenza di una maggiore integrazione tra i vari soggetti coinvolti ha trovato in questi ultimi anni una parziale risposta con l'istituzione dei gruppi di lavoro di alcologia, ma come questi dati dimostrano, ancora molto deve essere fatto perché l'offerta sia adeguata ai bisogni di trattamento.

Commento:

Emanuele Scafato

Osservatorio fumo, alcol e droga

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Istituto Superiore di Sanità. Roma

La identificazione della prevalenza dei problemi correlati all'abuso alcolico è uno degli aspetti epidemiologici e di salute pubblica maggiormente discussi nel corso degli ultimi anni. Gran parte delle informazioni disponibili in

Italia sono legate alle stime dei consumi alcolici effettuate a partire dai dati relativi a statistiche di bilancio nazionale (elaborazioni ISTAT basate su dati di importazione, esportazione ecc.), a stime basate sui consumi familiari (indagini campionarie ISTAT sulla spesa delle famiglie per beni di consumo) e, sugli stili di vita (attraverso le indagini multiscopo).

E' di rilievo comune il riscontro, nelle realtà "mediterranee", di un prevalente consumo di vino rispetto alle altre bevande alcoliche. Tale tendenza, che affonda profonde radici nella cultura e nelle tradizioni enoiatriche del sud-Europa, ha mostrato una sostanziale modificazione nel corso del trascorso decennio. Allo stato attuale, tuttavia, tale modificazione non è stata così rilevante da incrinare il tradizionale contributo apportato in Italia dal vino all'intake alcolico quotidiano (circa il 75- 80 % dell'alcol consumato). Nonostante la significativa riduzione dei consumi registrata nel corso degli ultimi anni (-33,3% tra il 1981 e il 1998), il consumo medio annuo pro capite di alcool puro indica la persistenza di consumi tra i più elevati in Europa. L'esposizione della popolazione al fattore di rischio alcol è ben testimoniato dal numero degli utenti alcolodipendenti registrati in Italia nel 1998 dal Ministero della Sanità presso i servizi o gruppi di lavoro per l'alcolodipendenza: 26.708 utenti alcolodipendenti (20.567 maschi, 6.141 femmine) di cui il 76% in età compresa tra i 30 e i 59 anni ed il 9 % circa compreso in età giovanili (19-29 anni).

Fin dal 1983 l'ISTAT esaminò i consumi alcolici in maniera dettagliata nell'ambito dell'indagine campionaria sullo stato di salute della popolazione italiana, giungendo a stimare la proporzione dei consumatori eccessivi (definiti tali riferendosi ad un consumo superiore ai 96 gr/die) nella popolazione. I dati forniti da tale indagine evidenziarono una quota decrescente di tali consumatori dal nord al sud della nazione (1,8%, 1,6% e 1,0% al nord, centro e sud, rispettivamente) con picchi di prevalenza tra gli individui di età compresa tra i 45-64 anni, residenti nelle aree montane del nord e con un basso livello di istruzione.

Dati più recenti mostrano un'Italia "a macchia di leopardo" con notevoli differenze regionali e una sostanziale uniformità di una maggiore esposizione del sesso maschile a fenomeni di consumo alcolico eccessivo. Volendo riferirci ai soli consumatori di quantità giornaliere superiori a ½ lt vino (circa 50 grammi di alcol), la prevalenza registrata dalla indagine Multiscopo ISTAT nel periodo 1995-1998 appare in calo sia per i maschi (dal 12,2 al 9,7 %) che per il sesso femminile (dall'1,8 all'1,5%).

Il ricorso all'analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) può contribuire a stimare l'impatto delle patologie "alcoliche" sui servizi sanitari, anche se spesso si tratta di una sottostima.

L'incremento del numero di alcolodipendenti in carico ai SERT piemontesi ed il riscontro di un loro significativo ricorso (14%) al ricovero ospedaliero, per patologie o problemi che, nel 30% dei casi, è attribuibile direttamente alla noxa alcolica, sottolinea il sostanziale ritardo nella cultura medica e nella capacità organizzativa socio-sanitaria nell'identificare e gestire precocemente l'individuo potenzialmente a rischio, sensibilizzandolo ad interventi di informazione (brief intervention), di counselling ed, eventualmente, indirizzandolo a strutture specializzate nel recupero e cura dell'alcolodipendente.

La recente approvazione della Legge quadro in materia di alcol e problemi alcolcorrelati (L. 30/3/2001, n.125) sottolinea la necessità di riformare gli ordinamenti didattici universitari relativi alle professioni sanitarie e a quelle di indirizzo sociale e psicologico, inserendo nei curricula l'apprendimento dell'alcolologia.

La necessità di una maggiore integrazione tra i vari soggetti pubblici e del privato sociale (auto-aiuto) segnalato dagli autori potrebbe trovare una auspicabile e razionale applicazione anche a seguito della sollecitazione che la nuova legge sull'alcol pone attraverso un richiamo esplicito alla necessità di inserimento nell'ambito della programmazione socio-sanitaria regionale, provinciale e territoriale di apposite unità operative aziendali o comunque sanitarie, pubbliche e private accreditate, e di strutture di accoglienza che dedichino nella fase acuta e post-acuta, rispettivamente, le attività rivolte alla cura dell'alcolodipendente.

Riferimenti bibliografici

1. Scafato E e Cicogna F. Alcolologia 1998; 10:72-74
2. Stili di vita e condizioni di salute. Indagini Multiscopo sulle famiglie Anni 1993-1994. ISTAT. Roma 1996
3. Siliquini R, Salamina G, Ruschena M. In: Faggiano F, Ruschena M (a cura di). OED Piemonte – Rapporto 2000. Dal Fare al Dire 2000;2 (suppl.):13-21