

Sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci in pediatria

F. Menniti-Ippolito, Reparto Farmacoepidemiologia

Introduzione

Pochi dati sono disponibili in letteratura sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci nei bambini. Infatti raramente i bambini vengono inclusi nei trial clinici per la registrazione dei farmaci.

È stato quindi ritenuto utile organizzare una sorveglianza attiva su alcune condizioni cliniche pediatriche, con lo scopo di studiare il ruolo causale di farmaci e vaccini nell'insorgenza di alcune reazioni avverse gravi.

Metodi

Lo studio iniziato nel 1999 coinvolge oggi l'ospedale pediatrico Giannina Gaslini di Genova, la clinica pediatrica dell'Università di Padova, l'ospedale Bambino Gesù di Roma e l'ospedale pediatrico Santobono di Napoli. Sono arruolati nello studio tutti i bambini ricoverati tramite pronto soccorso per le seguenti 4 condizioni: problemi neurologici; malattie muco-cutanee; piastrinopenie (numero di piastrine < 100.000); lesioni gastroduodenali confermate endoscopicamente e/o con diagnosi clinica di ematemesi o melena.

I dati vengono raccolti tramite intervista ai genitori con un questionario standardizzato durante il ricovero ospedaliero dei bambini. L'esposizione viene definita come l'assunzione di un farmaco durante le 3 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero, o la somministrazione di un vaccino nelle 6 settimane prima dell'inizio dei sintomi.

Vengono inoltre raccolti dati sull'indicazione del farmaco, la dose, la durata del trattamento, e il tipo di prescrittore (medico, auto-medicazione). Altre informazioni raccolte sono età, sesso, istruzione dei genitori, malattie croniche, allergie.

L'analisi dei dati viene effettuata secondo un disegno di studio caso-controllo. Quindi, l'esposizione a farmaci nei bambini con una delle 4 condizioni viene confrontata con l'esposizione a farmaci nei bambini con le 3 condizioni rimanenti.

Risultati

Tra novembre 1999 e dicembre 2003 sono stati inclusi 1859 bambini con le 4 patologie di interesse. I risultati presentati riguardano le malattie muco-cutanee associate all'acido niflumico, e i problemi neurologici associati all'uso di metoclopramide o di nafazolina. Per le vaccinazioni si presentano i rischi associati all'insorgenza di piastrinopenie.

Nel primo anno dello studio è stato osservato un eccesso di rischio di reazioni muco-cutanee associate all'acido niflumico, un antinfiammatorio non steroideo molto utilizzato in pediatria in Italia. I bambini che utilizzavano l'acido niflumico risultavano avere un rischio di sviluppare malattie muco-cutanee di quasi 5 volte superiore rispetto ai non utilizzatori di alcun farmaco.

Per quanto riguarda i problemi neurologici abbiamo osservato un notevolissimo aumento del rischio di sviluppare sintomi extrapiramidali tra gli assuntori di metoclopramide. La metoclopramide è un farmaco procinetico molto utilizzato per il trattamento di nausea e vomito. Nove bambini su 13 che erano stati ricoverati per sintomi extrapiramidali avevano assunto metoclopramide rispetto a 3 controlli su 523, con un Odds Ratio di 390. Non è stata osservata un'associazione fra uso di metoclopramide e insorgenza di altri problemi neurologici. L'indicazione per l'uso del farmaco in questi bambini era in tutti i casi nausea e vomito associati a febbre o influenza.

La nafazolina è un decongestionante usato in pediatria malgrado la sua efficacia sia dubbia e comunque temporanea. Quattordici bambini ricoverati per problemi neurologici avevano assunto nafazolina rispetto a un solo controllo. L'incremento di rischio di problemi neurologici associato all'uso di nafazolina è risultato di circa 20 volte. I casi presentavano sintomi molto simili: sonnolenza, torpore, bradicardia, pallore. Il farmaco era stato usato prevalentemente per la rinite e 11 dei 14 casi avevano meno di 20 mesi.

Per quanto riguarda le vaccinazioni è stato confermato il dato noto in letteratura di un eccesso di rischio di piastrinopenie sebbene non statisticamente significativo associato al vaccino

Morbillo, Parotite e Rosolia.

Conclusioni

Sia per l'acido niflumico che per la metoclopramide i nostri risultati confermano nella popolazione pediatrica italiana informazioni presenti in letteratura o riportate all'interno dei sistemi di segnalazioni spontanee. Anche sulla base dei risultati della sorveglianza sono stati adottati diversi provvedimenti regolatori. Per esempio, per l'acido niflumico è stata inviata dall'Agenzia italiana del farmaco una Dear Doctor Letter e sono state riviste le indicazioni e le reazioni avverse segnalate nel foglietto illustrativo. La metoclopramide è stata controindicata al di sotto dei 16 anni di età.

In conclusione, questa sorveglianza si è dimostrata uno strumento utile per stimare i rischi e l'appropriatezza d'uso dei farmaci nei bambini.