

# Studio multicentrico sulle reazioni avverse a farmaci nei bambini

Francesca Menniti-Ippolito

Reparto di Farmacoepidemiologia

Roma, 10 febbraio 2005



# Obiettivi

---

- Organizzare un sistema di sorveglianza attiva per studiare le reazioni avverse a farmaci e vaccini nei bambini
- Approfondire il ruolo causale dei farmaci e dei vaccini nell'insorgenza di alcune patologie gravi nei bambini

# Metodi (1)

---

Sono inclusi nello studio tutti i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso (Gaslini, GE; Univ. di Padova; Bambino Gesù, Roma; Santobono, NA) per le seguenti 4 condizioni:

- **Problemi neurologici**
- **Malattie muco-cutanee e vasculiti**
- **Piastrinopenie** (piastrine  $< 100,000$ )
- **Lesioni gastroduodenali**  
confermate endoscopicamente  
(e/o diagnosi clinica di ematemesi e melena)

Esclusioni: patologie concomitanti gravi (tumori, insufficienza renale, AIDS); bambini di età inferiore a un mese

# Metodi (2)

---

**Fonte dei dati:** i genitori vengono intervistati con un questionario standardizzato durante il ricovero ospedaliero dei figli

**Esposizione** prima dell'inizio dei sintomi: **3** settimane per i farmaci, **6** settimane per i vaccini

**Dati sull'uso dei farmaci:** indicazione, dose, durata, tipo di prescrittore (medico, auto-medicazione)

**Altre informazioni:** età, sesso, istruzione dei genitori, malattie croniche, allergie, etc.

**Analisi: secondo un disegno di studio caso-controllo**

- **casi** = bambini con una delle 4 condizioni
- **gruppo di controllo** = bambini con le 3 condizioni rimanenti

# Metodi (3)

---

## Sorveglianza degli eventi avversi da farmaci:

- Bambini ricoverati per sospetti eventi avversi da farmaci diversi dalle 4 condizioni descritte
- Ingestione accidentale di farmaci o altre sostanze, e abuso volontario

## Bambini ricoverati tra novembre 1999 e dicembre 2003 con le condizioni in studio

Condizioni	N.	Età mediana	% Farmaci	% Vaccini
Neurologiche	772	5	55	11
Muco-cutanee	701	4	73	8
Piastrinopenie	242	4	53	11
Gastroduodenali	144	3	85	10
<b>Totale</b>	<b>1859</b>	<b>4</b>	<b>64</b>	<b>10</b>
ADE	332	2	-	-
<b>Totale</b>	<b>2191</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

# Odds ratio di sviluppare reazioni mucocutanee tra gli utilizzatori di diversi farmaci (Ospedale Santobono, 1999-2000)

Farmaci	Ca (79)	Co (162)	OR grezzi	OR aggiustati (per altri farm.)
Acido niflumico	15	7	8.2 (2.7-25.1)	4.9 (1.9-12.8)
Paracetamolo	18	29	2.4 (0.99-5.7)	1.2 (0.6-2.4)
Antibiotici	39	57	2.6 (1.2-5.6)	1.6 (0.9-2.8)
Non utilizzatori	12	46	Rif.	Rif.

*F. Menniti-Ippolito et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. Arch Dis Child 2001;84:430-431.*

# Odds ratio di sviluppare sintomi extrapiramidali e altre condizioni neurologiche tra gli utilizzatori di metoclopramide (novembre 1999 - settembre 2002)

---

	Uso di metoclopramide		OR grezzo (IC 95%)
	Si	No	
<b>Casi (n=407)</b>			
- sintomi extrapiramidali	9	4	390 (61-2807)
- altre condiz. neurologiche	2	392	0.9 (0.1-7.8)
<b>Controlli (n=523)</b>	3	520	

*F. Menniti-Ippolito et al. Extrapiramidal reactions in children treated with metoclopramide. Ital J of Pediatr 2004;30:49-52*



# Odds ratio di sviluppare problemi neurologici in utilizzatori di nafazolina (novembre 1999 - dicembre 2003)

---

	Uso di nafazolina		OR grezzo (IC 95%)
	Si	No	
Casi (n = 772)	14	758	19.6 (2.6-146)
Controlli (n=1087)	1	1086	

*G. Traversa et al. Naphazoline use and neurological adverse events in children: a case-control study. Submitted*

# Vaccinazioni e rischio di piastrinopenia

---

	Casi (242)	Controlli <sup>&amp;</sup> (916)	OR aggiustati* (IC 95%)
Tutti i vaccini	27	96	1.1 (0.7-1.7)
MMR	8	17	1.7 (0.7-4.1)
Altri vaccini	19	79	0.9 (0.5-1.5)
Non utilizzatori**	98	334	Rif.

\* *OR aggiustati per uso concomitante per altri farmaci*

& *Gruppo di controllo: gastro+neuro*

\*\* *non utilizzatori di alcun vaccino*

# Le decisioni regolatorie

---

## Acido niflumico:

- Dear Doctor Letter
- Revisione delle indicazioni e delle reazioni avverse nel foglietto illustrativo

## Metoclopramide:

- Controindicazione al di sotto dei 16 anni
- Problemi aperti:
  - rapporto beneficio/rischio in gruppi particolari di pazienti
  - alternative terapeutiche disponibili

# Conclusione

---

## Possibili bias e confondimento

- Nessuna ipotesi predefinita
- Possibile sottostima degli Odds Ratio (un farmaco o categoria può aumentare il rischio di diversi eventi)
- Possibile bias da indicazione

## Potenzialità

- Recall bias assente/limitato
- Sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci in pediatria
- Informazioni sull'appropriatezza d'uso

# Grazie per l'attenzione



Roma, 10 febbraio 2005

