

LE REAZIONI AVVERSE A FARMACI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO



Francesca Menniti-Ippolito¹, Roberto Da Cas¹, Monica Bolli¹,
e Annalisa Capuano² per il Gruppo di studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria*
¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS
²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Il Università di Napoli

RIASSUNTO - Una sorveglianza degli eventi avversi da farmaci e vaccini in pediatria, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, coinvolge alcuni ospedali e dipartimenti pediatrici. Sono inclusi i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per piastrinopenie, lesioni esofago-gastroduodenali, problemi neurologici e malattie muco-cutanee. L'associazione tra farmaci (e vaccini) ed eventi viene stimata con un disegno di studio di tipo caso-controllo. Da novembre 1999 a dicembre 2006 sono stati inclusi 3.914 bambini. È stato stimato un incremento di rischio di lesioni gastroduodenali associato a corticosteroidi, antibiotici e farmaci antinfiammatori. È stato confermato un rischio di piastrinopenia associato al vaccino morbillo, parotite e rosolia (MPR). Lo studio ha permesso di confermare e quantificare alcuni segnali provenienti dalle segnalazioni spontanee ed è di importante supporto alla farmacovigilanza nazionale.

Parole chiave: reazioni avverse a farmaci, bambini, studio caso-controllo

SUMMARY (*Adverse drug reactions in the paediatric population: a multicentre study*) - An active surveillance system on adverse drug and vaccine events in children is coordinated by the Italian National Institute of Health. The study is conducted in Italian paediatric hospitals and departments. The study includes children hospitalised through the emergency department for thrombocytopenia, gastroduodenal lesions, neurological disorders, muco-cutaneous diseases. The association between drugs (or vaccines) and events is estimated with a case-control study design. From November 1999 to December 2006, 3,914 children were enrolled. An increased risk of thrombocytopenia associated with measles, mumps and rubella vaccine was confirmed (*Odds Ratio* 3.1). An increased risk of gastroduodenal lesions has been associated with corticosteroids, antibiotics and anti-inflammatory drugs. The study confirmed and quantified signals of the spontaneous reporting system and is an important support for the Italian pharmacovigilance.

Key words: adverse drug reactions, children, case-control study

francesca.menniti@iss.it

La valutazione del profilo beneficio/rischio di un farmaco è particolarmente difficile in ambito pediatrico in quanto poche sperimentazioni cliniche hanno finora incluso bambini. Tuttavia per migliorare le conoscenze sull'efficacia dei farmaci in pediatria si stanno promuovendo, a livello internazionale, sperimentazioni cliniche controllate anche in questa

popolazione (1, 2). Va comunque sottolineato che le sperimentazioni pre-registrative, anche se condotte in modo accurato, forniscono informazioni sufficienti sul beneficio atteso di un farmaco, ma per le loro caratteristiche intrinseche non sono in grado di determinare il profilo di sicurezza quando viene utilizzato dalla popolazione generale. ►

(*) *Componenti del Gruppo di studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria:* Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Da Cas, Monica Bolli (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS); Luciano Sagliocca (ASL Salerno 1), Giuseppe Traversa (Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA, Roma); Annalisa Capuano (Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Il Università di Napoli); Gianni Messi, Federico Marchetti, Marzia Lazzarini, Francesca Rovere, Emanuela Tripaldi (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Burlon-Garofolo", Trieste); Liviana Da Dalt, Elisabetta Bressan, Anna Capretta, Elena Falcon, Francesca Intini, Benedetta Mongillo, Carla Morando (Dipartimento di Pediatria, Università di Padova); Pasquale Di Pietro, Rossella Rossi, Maria Chiara Intra, Salvatore Renna (Istituto "Giannina Gaslini", Genova); Nicola Pirozzi, Corrado Cecchetti, Martina Lauri, Umberto Raucci, Antonino Reale (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma); Vincenzo Tipo, Francesca Maria Giugliano, Francesco Menna (Azienda Ospedaliera "Santobono-Pausilipon", Napoli)

Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso un numero limitato di soggetti. Reazioni avverse a farmaci (ADR-Adverse Drug Reaction) relativamente rare (ad esempio, con un'incidenza di 1 su 1.000 o 1 su 5.000 utilizzatori), possono presentare un impatto notevole di sanità pubblica, anche se non evidenziate all'interno delle sperimentazioni cliniche.

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 cercare di 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 fra farmaci a confronto. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di ADR molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee. Rivestono, quindi, grande importanza per la conoscenza delle reazioni avverse gli studi epidemiologici da condurre dopo la commercializzazione del farmaco, quando questo viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate.

A questo scopo il Reparto di Farmacoepidemiologia del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria. Partecipano attualmente allo studio: l'Azienda Ospedaliera "Santobono-Pausilipon" di Napoli; il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; l'Istituto "Giannina Gaslini" di Genova; l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" di Roma; l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Burlo-Garofolo" di Trieste (3).

Disegno dello studio

Lo studio si articola in due parti: uno studio caso-controllo e una sorveglianza attiva.

Nello studio caso-controllo sono inclusi tutti i bambini che vengono ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune patologie specifiche, indipendentemente dall'esposizione a farmaci. Scopo dello studio è valutare l'associazione tra esposizione a farmaci/vaccini nelle tre/sei settimane prece-



denza l'insorgenza dei sintomi e alcune patologie specifiche a carico di organi frequentemente sedi di insorgenza di eventi avversi da farmaci.

Le patologie in esame sono:

- *piastrinopenie*: numero di piastrine inferiori a 100.000;
- *lesioni esofago-gastroduodenali*: erosioni e ulcera peptica solo se confermate endoscopicamente; ematemesi e melena (incluse anche in base alla diagnosi clinica);
- *disturbi del Sistema Nervoso Centrale e neuropatie periferiche*: per gli episodi convulsivi sono inclusi solo i bambini con il 1° episodio critico non febbrile;
- *malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti*.

L'esposizione a farmaci (e/o vaccini) nelle 3 settimane (6 settimane nel caso dei vaccini) precedenti l'inizio dei sintomi, che hanno portato al ricovero, e i dati anagrafici sono raccolti tramite intervista a un genitore su un questionario standardizzato durante il ricovero del bambino. Il vantaggio principale di confrontare tra loro bambini ospedalizzati fa in modo che i diversi gruppi abbiano caratteristiche molto simili, a parte la condizione che ha portato al ricovero. Inoltre, si può ritenere che il cosiddetto "bias da ricordo" sia limitato o assente. Questo tipo di "bias" o distorsione si verifica negli studi caso-controllo, quando l'esposizione a farmaci viene ricavata tramite intervista, in quanto i casi sono più portati, proprio perché malati, a ricordare tutte le possibili cause della loro condizione patologica, incluso l'uso di farmaci.

La possibile associazione tra farmaci ed eventi avversi viene stimata attraverso il calcolo degli *Odds Ratio* (OR), che confrontano l'esposizione a farmaci o vaccini dei bambini ricoverati per una delle condizioni di interesse con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per

le altre condizioni. Per valutare la significatività statistica degli OR sono calcolati gli Intervalli di Confidenza (IC) al 95%.

Nella sorveglianza attiva sono, invece, inclusi tutti i bambini ricoverati attraverso il Pronto Soccorso per un evento, diverso dalle patologie già elencate, che il medico di guardia sospetti associato a farmaci.

Viene richiesto ai genitori il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca.

Risultati

Tra novembre 1999 e dicembre 2006 sono stati inclusi nello studio 3.914 bambini, 3.327 dei quali con le quattro condizioni in studio e 587 con un evento avverso a farmaci (ADE-Adverse Drug Event). I problemi neurologici e le malattie muco-cutanee sono state le cause principali di ricovero (entrambe 40%), seguite dalle piastrinopenie (11%) e dalle lesioni gastroduodenali (9%). L'età mediana è stata di 3 anni. I più piccoli sono risultati i bambini ricoverati per un ADE (2 anni), mentre i più grandi sono stati quelli con problemi neurologici (4 anni). Il 60% dei bambini è risultato esposto a farmaci nel periodo di interesse. I più esposti sono stati quelli ricoverati per lesioni gastroduodenali e malattie muco-cutanee. Nel 17% dei casi i farmaci utilizzati erano autoprescritti. Per quanto riguarda i vaccini, nel complesso il 10% dei bambini ha ricevuto una vaccinazione nelle sei settimane precedenti il ricovero (Tabella 1).

Le due categorie di farmaci più frequentemente utilizzate sono state gli analgesici-antipiretici (44%) e gli antibiotici (42%). Tra gli antibiotici, le penicilline hanno mostrato la prevalenza d'uso più elevata, seguite dalle cefalosporine e dai macrolidi. È stato osservato anche un utilizzo di medicinali

non convenzionali (omeopatici e fitoterapici) concentrato soprattutto nei Centri del Nord.

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 a essere associata a infezioni delle vie respiratorie, è stata anche spesso presente come unica indicazione.

L'81% dei 587 bambini inclusi nella sorveglianza degli eventi avversi a farmaci è stato ricoverato per ingestione accidentale di un farmaco, nella maggior parte dei casi si è trattato dell'assunzione di farmaci lasciati incustoditi. Quasi tutti i bambini non presentavano sintomi, ma sono stati ricoverati a scopo precauzionale. L'età mediana di questi bambini è stata di 2 anni. L'11% dei bambini è stato invece ricoverato per una reazione avversa diversa dalle 4 patologie incluse nello studio caso-controllo (ad esempio, shock anafilattico, valori elevati di enzimi epatici, ecc). Quattordici ragazzi hanno tentato il suicidio assumendo dosi incongrue di farmaci; l'età mediana di questi è stata di 13 anni.

Di seguito viene riportato un approfondimento relativo alle lesioni gastroduodenali e alle piastrinopenie.

Trecentocinque bambini sono stati ricoverati per lesioni gastroduodenali. Il 63% per ematemesi o melena, e il 31% per erosioni esofago-gastroduodenali. Nel 66% dei bambini la diagnosi è stata confermata endoscopicamente.

I farmaci più utilizzati sono stati gli antibiotici (41%), il paracetamolo (33%) e i corticosteroidi (26%). Le indicazioni più frequenti sono state le infezioni delle alte vie respiratorie, la febbre e l'asma.

I rischi più elevati sono stati stimati in associazione all'uso di corticosteroidi (OR 2,8; IC 95% 2,0-4,0); di antibiotici (OR 1,9; IC 95% 1,4-2,5) e di ►

Tabella 1 - Bambini ricoverati per le patologie oggetto dello studio (novembre 1999-dicembre 2006)

Condizioni	Ricoveri		Età mediana (anni)	Esposti a farmaci		Esposti a vaccini	
	n.	%		n.	%	n.	%
Neurologiche	1.333	40	4	660	50	143	11
Muco-cutanee	1.314	40	3	885	67	123	9
Piastrinopenie	375	11	4	213	57	43	11
Gastroduodenali	305	9	3	223	73	30	10
Totale	3.327	100	4	1.981	60	339	10
ADE*	587		2				
Totale	3.914		3				

(*) Adverse Drug Event

FANS (Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei) (OR 1,7; IC 95% 1,2-2,4). Tra i FANS il rischio più elevato è stato stimato per il ketoprofene (OR 2,1; IC 95% 0,9-5,2). Il paracetamolo ha mostrato un rischio di 1,4 (IC 95% 1,0-1,9) (Tabella 2).

Lo studio ha mostrato un incremento di circa 2 volte nel rischio di lesioni gastroduodenali in associazione all'uso di FANS nella popolazione pediatrica. 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 7 bambini che lo assumevano avevano un'età compresa fra 1 e 3 anni. La maggior parte dei ricoveri per lesioni gastroduodenali è avvenuto in un solo Centro ("Santobono-Pausilipon" di Napoli). Tra i bambini qui ricoverati 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 a gravi reazioni gastroduodenali.

Un incremento di rischio di sviluppare piastrinopenia è risultato associato alla somministrazione della vaccinazione contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR) (OR 3,1; IC 95% 1,6-6,1). Un'associazione causale tra il vaccino MPR e la porpora idiopatica trombocitopenica è stata confermata da diversi studi in letteratura (4). In uno studio condotto in Inghilterra su bambini di 1 anno è stato messo in evidenza un rischio relativo di 3,3 (IC 95% 1,5-7,1) fra coloro che avevano ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti l'ospedalizzazione per piastrinopenie (5).

Considerazioni finali

La sorveglianza sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria di cui si presentano in questo articolo alcuni risultati ha permesso, nel corso del tempo, di

Tabella 2 - Rischio di sviluppare lesioni gastroduodenali tra gli utilizzatori di diversi farmaci

Farmaci	Casi (n. 305)	Controlli ^a (n. 1708)	OR aggiustato ^b (IC 95%)
Antibiotici	92	268	1,9 (1,4-2,5)
Paracetamolo	74	262	1,4 (1,0-1,9)
Corticosteroidi	59	108	2,8 (2,0-4,0)
FANS	44	144	1,7 (1,2-2,4)

(a) Neurologiche+piastrinopenie

(b) OR aggiustati per età e uso concomitante di altri farmaci

confermare e quantificare in termini di rischio alcuni segnali provenienti dalle segnalazioni spontanee ed è di importante supporto alla farmacovigilanza nazionale. Infatti, anche sulla base dei risultati di questo studio sono stati adottati da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) alcuni provvedimenti. È stata inviata ai medici una *Dear Doctor Letter* nella quale si evidenziava il rischio di reazioni muco-cutanee gravi associate all'uso di acido niflumico, un antinfiammatorio molto utilizzato in pediatria (6). La metoclopramide, un farmaco antiemetico associato a reazioni extrapiramidali, è stata controindicata in età pediatrica (7). In seguito alla rivalutazione del profilo beneficio/rischio l'uso dei decongestionanti nasali è stato controindicato al di sotto dei 12 anni di età (8, 9).

Questo tipo di studio si è dimostrato sicuramente un buon modello per la sorveglianza attiva degli eventi avversi gravi nei bambini.

È importante sottolineare che nella valutazione del profilo beneficio/rischio di un farmaco è necessario integrare la conoscenza della sicurezza con un'analisi della sua appropriatezza d'uso nella pratica clinica. Infatti, tutte le volte che un farmaco viene prescritto in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota o è assente, si sottopone il paziente a un rischio, seppure limitato, a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo. ■

Riferimenti bibliografici

- Bonati M, Choonara I, Hoppu K, et al. (Letter). Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999;353:1625.
- 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.
- Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. (Ed.). *Sicurezza dei farmaci in pediatria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/16).
- Miller E. MMR vaccine: review of benefits and risks. *J Infect* 2002;44(1):1-6.
- Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227-9.
- Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84(5):430-1.
- Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Extrapyrimal reactions in children treated with metoclopramide. *Ital J Pediatr* 2004;30:49-52.
- Nafazolina e reazioni neurologiche nei bambini. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, febbraio 2005.
- Decongestionanti nasali nei bambini: i rischi superano i benefici. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, febbraio 2007.