

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Sicurezza dei farmaci in pediatria

A cura di

Francesca Menniti-Ippolito (a), Giuseppe Traversa (b),
Roberto Da Cas (a), Annalisa Capuano (c) e Monica Bolli (a)

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

(c) Seconda Università degli Studi, Napoli

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

06/16

Istituto Superiore di Sanità

Sicurezza dei farmaci in pediatria

A cura di Francesca Menniti-Ippolito, Giuseppe Traversa, Roberto Da Cas, Annalisa Capuano e Monica Bolli
2006, iv, 60 p. Rapporti ISTISAN 06/16

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, coordina uno studio multicentrico, che coinvolge i principali ospedali e dipartimenti pediatrici. Sono stati inclusi i bambini ricoverati tramite pronto soccorso per le seguenti condizioni: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; disturbi del sistema nervoso centrale; malattie muco-cutanee. Gli obiettivi dello studio sono: identificare eventi avversi gravi da farmaci e vaccini; stimare con un disegno di studio caso-controllo l'associazione tra farmaci ed eventi indesiderati. Il rapporto presenta i risultati dei primi quattro anni di attività. Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati arruolati 1.859 bambini ricoverati per le condizioni in studio e 332 che presentavano un evento avverso da farmaci. Alcuni risultati hanno riguardato la nafazolina e la metoclopramide. Il rischio relativo di sviluppare una reazione neurologica in seguito all'uso di nafazolina è stato di 19,6. Mentre il rischio di sintomi extrapiramidali associate alla metoclopramide è stato di 210.

Parole chiave: Reazioni avverse a farmaci, Bambini, Ricoveri ospedalieri, Studio caso-controllo

Istituto Superiore di Sanità

Drug safety in children

Edited by Francesca Menniti-Ippolito, Giuseppe Traversa, Roberto Da Cas, Annalisa Capuano and Monica Bolli
2006, iv, 60 p. Rapporti ISTISAN 06/16 (in Italian)

The National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion of the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy) coordinates a multicentre study on drug safety in children. The study is conducted in the main Italian paediatric hospitals and departments. The study includes children hospitalised through the Emergency Departments for the following conditions: thrombocytopenia, gastroduodenal lesions, disorders of the nervous central system, muco-cutaneous diseases. Objectives of the study are: to identify serious adverse drug or vaccine events; to estimate, with a case-control study design, the association between drugs and adverse events. This report presents the results of the first four years of activity. From November 1999 to December 2003, 1,859 children hospitalised for the study conditions were enrolled and 332 presenting an adverse drug event. Some results were related to naphazoline and metoclopramide. The relative risk of developing a neurological disorder associated with naphazoline was 19.6. The risk of extrapyramidal symptoms associated with metoclopramide was 210.

Key words: Adverse drug reactions, Children, Hospital admissions, Case-control study

Per informazioni su questo documento scrivere a: francesca.menniti@iss.it; roberto.dacas@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

Il lavoro è stato realizzato dal gruppo di studio BEST (Bambini E Sicurezza dei Trattamenti).

L'acronimo deriva da una commistione tra una parola inglese dall'ovvio significato e il nome BES che indica la divinità egizia protettrice dei bambini. BES era infatti il protettore dei bambini e delle partorienti. A dispetto del suo aspetto grottesco, con una larga testa, una lingua sporgente, era una divinità benefica le cui apparenze erano pensate per spaventare gli spiriti maligni. È anche il dio dei piaceri umani, della musica e della danza. Portava una corona piumata e vestiva la pelle di un leone o di una pantera. Portava spade e pugnali per scacciare gli spiriti maligni, così come gli strumenti musicali con cui creava tintinnii per spaventarli.

Componenti del gruppo:

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Francesca MENNITI-IPPOLITO
Roberto DA CAS
Monica BOLLI

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

Annalisa CAPUANO

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Liviana DA DALT
Elisabetta BRESSAN
Anna CAPRETTA
Elena FALCON
Francesca INTINI
Benedetta MONGILLO
Carla MORANDO

Istituto Giannina Gaslini, Genova

Pasquale DI PIETRO
Rossella ROSSI
Paola BARABINO
Cristina BIANCHI
Salvatore RENNA

Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Pierpaolo MASTROIACOVO
Paola DE ROSE
Annalisa PUGLIESE
Giulia ZORZI

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Nicola PIROZZI
Corrado CECCHETTI
Vincenzo IORI
Martina LAURI
Umberto RAUCCI
Antonino REALE

Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale, Bari

Michele LATTARULO
Maria FAGGIANO
Domenico DE MATTIA
Attilio DE SANTIS

Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli

Francesco VETRANO
Giovanni SAGGIOMO
Francesco MENNA

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

Luciano SAGLIOCCA
Giuseppe TRAVERSA

INDICE

Introduzione	1
Metodi	2
Studio caso-controllo	2
Definizione di caso	2
Criteri di esclusione	2
Definizione del gruppo di controllo.....	2
Accertamento dell'esposizione	3
Analisi statistica.....	3
Studio di altri eventi avversi da farmaci (sorveglianza attiva).....	3
Dati generali dello studio	4
Eventi neurologici	12
Introduzione	12
Risultati	12
Reazioni avverse associate all'uso di nafazolina	13
Risultati	13
Discussione.....	14
Reazioni avverse associate all'uso di metoclopramide	15
Risultati	15
Discussione.....	18
Reazioni avverse neurologiche da vaccini	18
Risultati	19
Discussione.....	21
Malattie muco-cutanee	22
Introduzione	22
Risultati	22
Discussione	24
Piastrinopenie	25
Introduzione	25
Risultati.....	25
Discussione	27
Lesioni gastroduodenali	29
Introduzione	29
Risultati.....	29
Discussione	30
Eventi avversi da farmaci	31
Introduzione	31
Risultati.....	31
Sindrome anticolinergica da avvelenamento da Datura in un paziente di 5 anni.....	32
Reazioni avverse a terpenici	32
Altre reazioni avverse a farmaci	33
Conclusioni	35

Bibliografia	37
Appendice A	
Protocollo dello studio	39
Appendice B	
Scheda per la rilevazione dei dati.....	47
Appendice C	
Consenso informato	53
Appendice D	
Schema di classificazione delle diagnosi e delle indicazioni	57

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 fornire informazioni sufficienti sul beneficio atteso di un farmaco. Tuttavia, per le loro caratteristiche intrinseche le sperimentazioni non sono sempre in grado di fornire 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 sono inclusi 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 presentare un impatto notevole di 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 (3). 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 sottotifica 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.

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, coordina uno studio multicentrico sui 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.

Obiettivo generale dello studio è identificare eventi avversi da farmaci e vaccini che richiedono il ricovero utilizzando i ricorsi al Pronto Soccorso di 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, inizialmente condotto in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici (Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma), è stato successivamente esteso all'Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale di Bari e all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (di seguito denominati Centri).

Nel presente rapporto sono riportati i risultati relativi al periodo novembre 1999 (inizio dello studio) - dicembre 2003.

METODI

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

Studio caso-controllo

Nello studio caso-controllo sono stati inclusi tutti i bambini che si sono rivolti al Pronto Soccorso e sono stati ricoverati con alcune patologie specifiche, indipendentemente dall'esposizione a farmaci. Scopo dello studio caso-controllo è valutare l'associazione tra esposizione a farmaci/vaccini nelle tre/sei settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi e alcune patologie specifiche a carico di organi frequentemente sedi di insorgenza di eventi avversi da farmaci.

Definizione di caso

Sono stati arruolati tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per una delle seguenti patologie:

- *Piastrinopenia*: 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 (SNC) 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*.

Sono stati arruolati anche bambini trasferiti da altri ospedali entro 48 ore dall'accesso a un altro Pronto Soccorso seguito o meno da ricovero.

Nel caso delle malattie neurologiche, quando il criterio di arruolamento risulta un sintomo non ancora attribuito al momento della visita a una diagnosi precisa (es. perdita di coscienza in una malattia neurologica) il bambino viene comunque arruolato.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i bambini di età inferiore a un mese e quelli con le seguenti patologie concomitanti: tumori (anche se prima diagnosi), immunodeficienza, insufficienza renale cronica.

Sono inoltre esclusi, all'interno di ciascuna condizione, gli eventi verificatisi come riacutizzazione di una malattia cronica o che si presentano su base congenita. Per esempio, un bambino con diagnosi precedente di epilessia può essere incluso se ricoverato per piastrinopenia, lesione gastroduodenale, malattia muco-cutanea, ma non è incluso se il motivo del ricovero è rappresentato dalle convulsioni.

Definizione del gruppo di controllo

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. Il vantaggio principale di confrontare tra loro bambini ospedalizzati tramite pronto soccorso fa in modo che i diversi gruppi abbiano caratteristiche molto simili, a parte la condizione che ha portato al ricovero. Inoltre, si può essere abbastanza confidenti 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.

Accertamento dell'esposizione

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 (Appendice B) 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. Viene richiesto ai genitori il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca (Appendice C).

Analisi statistica

Gli Odds Ratio (OR) grezzi e i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati con il software EPI6 confrontando l'esposizione a farmaci nei casi con quella del gruppo di controllo. Il controllo del confondimento, e quindi la stima di OR "aggiustati", è stato effettuato tramite modelli di regressione logistica con il software SPSS (v. 11.00).

Studio di altri eventi avversi da farmaci (sorveglianza attiva)

Sono stati inclusi nello studio tutti i bambini che sono stati ricoverati, su sospetto del medico di guardia, attraverso il Pronto Soccorso per un evento avverso da farmaci (shock anafilattico, ingestione accidentale, ecc.) non compreso nelle patologie già elencate.

Gli eventi avversi da farmaci sono stati inclusi anche se asintomatici, purché abbiano comportato il ricovero.

Con il termine eventi indesiderati da farmaci si intendono i seguenti eventi: reazioni avverse, sovradosaggio, ingestione accidentale, ingestione volontaria.

Nel Centro di Padova sono stati arruolati anche i bambini che si sono presentati al Pronto Soccorso con una delle patologie oggetto dello studio, che sono risultati esposti a qualche farmaco, ma non sono stati ricoverati.

DATI GENERALI DELLO STUDIO

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati arruolati 2.191 bambini. Altri 192 sono stati esclusi in quanto non rientravano nei criteri di inclusione previsti dal protocollo. Il motivo principale di esclusione (per 167 bambini) era la presenza di diagnosi diverse da quelle previste nel protocollo (es. coliche addominali, dolori articolari, sinusite, otite media, tumori). Venticinque bambini avevano meno di un mese di età.

Dei 2.191 bambini inclusi 1.859 presentavano le quattro condizioni in studio e 332 presentavano un evento avverso a farmaci, indicato come ADE (Adverse Drug Event), non compreso nelle quattro condizioni (Tabella 1). Fra i 1.859 bambini inclusi nello studio, 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). Per quasi tutte le condizioni di interesse si è osservata una leggera prevalenza di bambini rispetto alle bambine.

Tabella 1. Bambini ricoverati per le condizioni in studio

Condizioni	Ricoveri		Età mediana (anni)	% bambine
	n.	%		
Neurologiche	772	41	5	46
Muco-cutanee	701	38	4	45
Piastrinopenie	242	13	4	45
Gastroduodenali	144	8	3	39
Totale	1.859	100	4	45
ADE	332	-	2	46
Totale	2.191	-	4	45

Esiste una discreta variabilità della frequenza delle diverse condizioni che hanno determinato il ricovero presso i vari Centri. In particolare, per i problemi neurologici si va dal 16% del Policlinico di Bari (anche se la percentuale si riferisce solo a 13 ricoveri) al 57% del Gemelli di Roma e al 54% dell'Università di Padova. Il 75% di tutti i bambini con lesioni gastroduodenali proviene dal Santobono di Napoli (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione per Centro dei bambini ricoverati per le condizioni in studio

Condizioni	Padova		Genova		Roma-Gemelli		Roma-Bambino Gesù		Napoli		Bari		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Neurologiche	130	54	185	51	114	57	88	44	242	31	13	16	772	41
Muco-cutanee	78	33	156	43	78	39	75	38	265	34	49	60	701	38
Piastrinopenie	21	9	11	3	5	3	26	13	161	21	18	22	242	13
Gastroduodenali	10	4	11	3	3	2	11	6	108	14	1	1	144	8
Totale	239	100	363	100	200	100	200	100	776	100	81	100	1.859	100
ADE	45	-	55	-	21	-	51	-	149	-	11	-	332	

Una possibile spiegazione della variabilità nelle cause di ricovero può essere ricercata nella diversa pressione sui Pronto Soccorso dei vari Centri, nella disponibilità di centri specialistici, nella medicina di base e in una diversa attitudine al ricovero.

L'età mediana dei bambini ricoverati è abbastanza simile in tutti i Centri in studio. Una certa differenza si è osservata solo per i bambini ricoverati per problemi neurologici, per i quali l'età mediana varia da 3 anni (Università di Padova) a 8 anni (Gemelli di Roma) (Tabella 3).

Tabella 3. Età mediana (in anni) dei bambini ricoverati per condizioni in studio

Condizioni	Padova	Genova	Roma-Gemelli	Roma-Bambino Gesù	Napoli	Bari	Totale
Neurologiche	3	6	8	6	4	5	5
Muco-cutanee	4	4	4	4	4	7	4
Piastrinopenie	5	6	5	5	4	5	4
Gastroduodenali	5	4	2	4	3	5	3
Totale	4	4	6	4	4	5	4
ADE	2	2	3	2	2	3	2

Nel 17% dei bambini arruolati nello studio è stata riportata all'anamnesi la presenza di patologie croniche (Tabella 4). Le patologie più frequenti sono state le allergie e le atopie (incluse le allergie alimentari e da pollini), che nel complesso raggiungono circa il 40% delle patologie croniche riportate, e l'asma (comprese le bronchiti asmatiche) con il 33%.

Tabella 4. Prevalenza di patologie croniche concomitanti nei bambini ricoverati per le condizioni in studio

Condizioni	Padova		Genova		Roma-Gemelli		Roma-Bambino Gesù		Napoli		Bari		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Neurologiche	23	18	48	26	27	24	14	16	35	14	6	46	147	19
Muco-cutanee	15	19	29	19	21	27	8	11	37	14	21	43	110	17
Piastrinopenie	3	14	1	9	0	0	5	19	10	6	6	33	19	8
Gastroduodenali	0	0	3	27	2	67	5	45	18	17	1	100	28	20
Totale	41	17	81	22	50	25	32	16	100	13	34	42	304	17

Per quanto riguarda il livello di istruzione dei genitori, si è osservata una certa variabilità tra i diversi Centri. Infatti si passa dal 65% di genitori con un livello di istruzione superiore o laurea presso il Bambino Gesù di Roma, al 33% presso il Santobono di Napoli (Tabella 5). Non vi è invece una differenza di livello di istruzione dei genitori tra le diverse patologie in studio, comprese le ADE.

Un minor livello di istruzione associato alle patologie gastroduodenali dipende dal fatto che i bambini ricoverati per questa condizione provengono in larga parte dal Santobono di Napoli (Tabella 6).

Tabella 5. Titolo di studio dei genitori per Centro

Centro	Elementare	Media	Superiore	Laurea
Padova	3,4	37,8	45,0	13,8
Genova	2,3	38,4	45,5	13,9
Roma Gemelli	9,1	33,1	43,7	14,1
Roma-Bambino Gesù	1,8	33,2	52,5	12,5
Napoli	10,3	56,3	28,2	5,2
Bari	19,1	39,5	32,1	9,3
Totale	7,2	44,8	38,1	9,9

L'analisi si riferisce a X bambini ricoverati per le condizioni in studio. Le percentuali sono calcolate su un totale di X genitori che hanno fornito la risposta

Tabella 6. Titolo di studio dei genitori per le condizioni in studio

Condizioni	Elementare	Media	Superiore	Laurea
Neurologiche	7,6	43,8	37,3	11,4
Muco-cutanee	7,8	43,0	39,8	9,4
Piastrinopenie	5,6	49,6	36,9	8,0
Gastroduodenali	5,3	50,5	36,7	7,4
Totale	7,2	44,8	38,1	9,9
ADE	5,9	47,6	36,2	10,4

L'analisi si riferisce a X bambini ricoverati per le condizioni in studio. Le percentuali sono calcolate su un totale di X genitori che hanno fornito la risposta

Per ciascuna patologia inclusa nello studio sono presentate le diagnosi più frequentemente osservate.

Le crisi convulsive sono state le più frequenti tra le patologie neurologiche (43% del totale), seguite dai disturbi della vigilanza e della coscienza (22%) intendendo, con questa definizione sonnolenza, perdita di coscienza, iporeattività (di natura non determinata), torpore, stato soporoso, amnesia, lipotimia e sincope. 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 a angioedema rappresenta 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-gastroduodenali confermate endoscopicamente (50%). In 11 delle 12 ulcere la localizzazione è stata a livello gastrico (Tabella 7).

In Appendice D è riportato lo schema di classificazione delle diagnosi utilizzato a partire dalla descrizione dettagliata riportata sulla scheda di rilevazione.

Tabella 7. Diagnosi e/o sintomi di presentazione più frequentemente riportati, per condizioni in studio

Condizioni	Diagnosi/Sintomi	n.	%
Neurologiche (n. 772)	crisi convulsiva	332	43,0
	disturbi della vigilanza e della coscienza	170	22,0
	cefalea	102	13,2
	neuropatia periferica	34	4,4
	sintomi extrapiramidali	23	3,0
	sindrome cerebellare	18	2,3
	encefalite	13	1,7
	sindrome di Guillain-Barré	8	1,0
altro	72	9,3	
Muco-cutanee (n. 701)	orticaria e/o angioedema	314	44,8
	vasculite	168	24,0
	eritema	89	12,7
	sindrome di Shoenlein-Henock	83	11,9
	sindrome di Stevens-Johnson	13	1,9
	eritema multiforme	10	1,4
	malattia da siero	9	1,3
	stomatite	3	0,4
altro	12	1,7	
Piastrinopenie (n. 242)	ecchimosi/petecchie	193	79,8
	epistassi (con o senza ecchimosi)	24	9,9
	ematoma	1	0,4
	altro o non specificato	24	10,0
Gastroduodenali (n. 144)	erosioni esofago-gastro-duodenali	72	50,0
	ematemesi	54	37,5
	ulcera gastrica o duodenale	12	8,3
	melena	6	4,2

Per quanto riguarda l'esposizione a farmaci, le percentuali di bambini che avevano assunto farmaci nelle 3 settimane precedenti il ricovero sono risultate simili in quasi tutti i Centri, ad eccezione del Policlinico di Bari dove è stata rilevata una proporzione più bassa di esposti (41% dei bambini ricoverati rispetto a una media di circa il 65% degli altri Centri) (Tabella 8).

Tabella 8. Esposti a farmaci nelle 3 settimane precedenti il ricovero

Condizioni	Padova		Genova		Roma-Gemelli		Roma-Bambino Gesù		Napoli		Bari		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Neurologiche	74	57	113	61	49	43	43	49	140	58	3	23	422	55
Muco-cutanee	63	82	117	75	51	65	51	68	203	77	26	53	511	73
Piastrinopenie	16	76	5	45	3	60	17	65	85	53	3	17	129	53
Gastroduodenali	7	70	10	91	3	100	11	100	90	83	1	100	122	85
Totale	160	67	245	67	106	53	122	61	518	67	33	41	1.184	64

Nel 17% dei casi i farmaci utilizzati sono stati autoprescritti: i quattro Centri maggiori presentavano livelli simili di autoprescrizione e non sono state osservate differenze per area geografica.

Il numero medio di farmaci assunti fra coloro che hanno ricevuto almeno un farmaco è stato relativamente omogeneo tra i diversi Centri (compreso tra 2,1 e 2,5 farmaci per bambino), con l'eccezione del Policlinico di Bari (1,6 farmaci per bambino) (Tabella 9).

Tabella 9. Numero medio di farmaci assunti nelle 3 settimane precedenti il ricovero

Condizioni	Padova	Genova	Roma-Gemelli	Roma-Bambino Gesù	Napoli	Bari	Totale
Neurologiche	2,2	2,1	1,7	2,0	2,0	1,3	2,0
Muco-cutanee	2,8	2,5	2,5	2,1	2,3	1,6	2,4
Piastrinopenie	2,7	1,3	3,7	2,1	1,9	2,0	2,0
Gastroduodenali	2,3	3,1	2,3	2,2	2,6	2,0	2,6
Totale	2,5	2,3	2,1	2,1	2,2	1,6	2,2

In tutte le condizioni in studio le infezioni delle alte vie respiratorie (URTI, *Upper Respiratory Tract Infections*) hanno rappresentato l'indicazione più frequente per l'uso dei farmaci. La febbre, oltre ad essere associata a infezioni delle vie respiratorie (e in questo caso inclusa nel gruppo URTI), 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 (incluse nella categoria "Varie") (Tabella 10).

Tabella 10. Indicazioni più frequenti per le condizioni in studio

Indicazioni	Condizioni in studio				
	Neurologiche (n. 422) %	Muco-cutanee (n. 511) %	Piastrinopenie (n. 129) %	Gastroduodenali (n. 122) %	Totale (n. 1184) %
URTI	28,2	41,9	46,5	45,1	37,8
Febbre	9,7	12,1	13,2	10,7	11,2
Gastrointestinale	8,1	3,3	3,9	12,3	6,0
Profilassi	9,2	2,9	1,6	4,9	5,2
Otite	4,3	4,9	4,7	3,3	4,5
Dolore/cefalea	6,2	1,0	2,3	-	2,9
Asma	1,4	3,3	0,8	6,6	2,7
Allergia	1,4	0,8	-	-	0,8
Varie*	14,5	15,3	6,2	13,9	13,9
Altro**	8,5	8,2	6,2	3,3	7,6

la percentuale è calcolata sul totale dei bambini esposti a farmaci (in circa l'8% dei bambini non è specificata l'indicazione)

* combinazione di diverse indicazioni.

** indicazione diversa da quelle presentate in Tabella

In alcuni casi dall'analisi delle indicazioni si può ipotizzare la presenza di un cosiddetto bias da indicazione. Per esempio nelle patologie gastroduodenali il trattamento di un problema gastrointestinale è risultato essere una delle indicazioni a maggior frequenza (12,3% dei bambini con prescrizioni di farmaci). Allo stesso modo, nelle condizioni neurologiche, e in particolare nei ricoveri con diagnosi di cefalea, l'indicazione più frequente all'uso dei farmaci è rappresentata dal trattamento di stati dolorosi e/o cefalea (6,2% dei casi).

Le due categorie di farmaci più frequentemente 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 11).

Tabella 11. 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.	%*		
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

Il farmaco più prescritto è stato il paracetamolo: quasi il 20% dei bambini risulta averlo assunto nelle tre settimane precedenti il ricovero. Come atteso 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 indicato l'uso dei suddetti farmaci (Tabella 12).

Tabella 12. Sostanze più frequentemente utilizzate nella popolazione in studio

Sostanze	Condizioni in studio								Totale	
	Neurologiche		Muco-cutanee		Piastrinopenie		Gastroduodenali		n.	%*
	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*		
Paracetamolo	118	15,3	162	23,1	44	18,2	41	28,5	365	19,6
Amoxicillina+Acido clavulanico	24	3,1	79	11,3	18	7,4	11	7,6	132	7,1
Beclometasone	33	4,3	47	6,7	7	2,9	17	11,8	104	5,6
Betametasona	24	3,1	46	6,6	7	2,9	22	15,3	99	5,3
Cefacloro	17	2,2	51	7,3	8	3,3	4	2,8	80	4,3
Amoxicillina	14	1,8	45	6,4	11	4,5	5	3,5	75	4,0
Acido niflumico	16	2,1	45	6,4	9	3,7	5	3,5	75	4,0
Claritromicina	14	1,8	34	4,9	8	3,3	5	3,5	61	3,3
Complesso vitaminico	30	3,9	17	2,4	1	0,4	9	6,3	57	3,1

segue

continua

Sostanze	Condizioni in studio								Totale	
	Neurologiche		Muco-cutanee		Piastrinopenie		Gastroduodenali		n.	%*
	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*		
Oxatomide	13	1,7	40	5,7	3	1,2	1	0,7	57	3,1
Ambroxolo	14	1,8	23	3,3	6	2,5	4	2,8	47	2,5
Salbutamolo	18	2,3	19	2,7	3	1,2	7	4,9	47	2,5
Metamizolo sodico	14	1,8	20	2,9	5	2,1	4	2,8	43	2,3
Ceftriaxone	9	1,2	20	2,9	5	2,1	2	1,4	36	1,9
Domperidone	16	2,1	9	1,3	4	1,7	6	4,2	35	1,9
Cefixima	6	0,8	16	2,3	7	2,9	5	3,5	34	1,8
Ketoprofene	8	1,0	15	2,1	4	1,7	6	4,2	33	1,8
Azitromicina	7	0,9	14	2,0	8	3,3	3	2,1	32	1,7
Cetirizina	11	1,4	21	3,0	0	0,0	0	0,0	32	1,7
Vaccino subtilico	15	1,9	8	1,1	4	1,7	4	2,8	31	1,7
Sobrero	10	1,3	16	2,3	3	1,2	2	1,4	31	1,7
Metoclopramide	21	2,7	2	0,3	2	0,8	5	3,5	30	1,6
Carbocisteina	7	0,9	14	2,0	4	1,7	4	2,8	29	1,6
Ipratropio bromuro+ Salbutamolo	9	1,2	16	2,3	0	0,0	4	2,8	29	1,6
Bromexina	5	0,6	10	1,4	9	3,7	2	1,4	26	1,4
Ceftibuten	6	0,8	14	2,0	1	0,4	5	3,5	26	1,4
Acido acetilsalicilico	8	1,0	10	1,4	2	0,8	3	2,1	23	1,2
Flurbiprofene	4	0,5	10	1,4	2	0,8	6	4,2	22	1,2
Clofocetolo	6	0,8	4	0,6	6	2,5	4	2,8	20	1,1

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

Si osserva una forte variabilità tra le diverse sostanze nella frequenza di autoprescrizione spiegabile in larga misura dalla classe di rimborsabilità. Fra i farmaci a carico del cittadino i maggiori livelli di autoprescrizione si raggiungono per l'acido acetilsalicilico (71%) e per il metamizolo (39%), mentre per il paracetamolo e l'acido niflumico, la percentuale di autoprescrizione è stata del 22%. Tra i farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si è osservato un livello più basso di autoprescrizione, compreso fra l'1 e il 4%.

Per quanto riguarda l'uso dei vaccini, nel complesso il 10% dei bambini ha ricevuto una vaccinazione nelle sei settimane precedenti il ricovero. La proporzione di bambini esposti a vaccini è sostanzialmente simile nei vari Centri (tra il 9% e l'11%), con l'eccezione del Policlinico di Bari (5%) (Tabella 13).

Tabella 13. Esposti a vaccini nelle 6 settimane precedenti il ricovero

Condizioni	Padova		Genova		Roma-Gemelli		Roma Bambino Gesù		Napoli		Bari		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Neurologiche	16	12	22	12	11	10	5	6	27	11	1	8	82	11
Muco-cutanee	7	9	12	8	8	10	10	13	16	6	2	4	55	8
Piastrinopenie	1	5	4	36	2	40	3	12	16	10	1	6	27	11
Gastroduodenali	1	10	2	18	0	0	1	9	10	9	0	0	14	10
Totale	25	10	40	11	21	11	19	10	69	9	4	5	178	10

Va tenuto presente che nel corso dello studio sono stati modificati i calendari vaccinali, in particolare con la sostituzione delle prime due dosi di antipolio orale con la forma iniettiva, e con l'introduzione dei combinati pentavalenti ed esavalenti (Tabella 14).

Tabella 14. Tipo di vaccini somministrati

Vaccino	Condizioni in studio								Totale	
	Neurologiche		Muco-cutanee		Piastrinopenie		Gastroduodenali		n.	%*
	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*		
Esavalente	24	29,3	11	20,0	3	11,1	3	21,4	41	23,0
Morbillo, Parotite, Rosolia	14	17,1	8	14,5	8	29,6	3	21,4	33	18,5
Pentavalente (Difterite, Tetano, Pertosse, Antipolio, Epatite B)	12	14,6	5	9,1	5	18,5	1	7,1	23	12,9
Difterite, Tetano, Pertosse	6	7,3	5	9,1	2	7,4	1	7,1	14	7,9
Antiinfluenzale	5	6,1	5	9,1	1	3,7	1	7,1	12	6,7
Difterite, Tetano	5	6,1	3	5,5	1	3,7	1	7,1	10	5,6
Antipolio Salk	3	3,7	4	7,3	2	7,4	1	7,1	10	5,6
Epatite B	5	6,1	3	5,5	-	-	-	-	8	4,5
Antipolio Sabin	3	3,7	2	3,6	1	3,7	1	7,1	7	3,9
Antimeningococco	2	2,4	1	1,8	-	-	1	7,1	4	2,2
Antipertosse	1	1,2	1	1,8	1	3,7	1	7,1	4	2,2
Antitetanica	-	-	4	7,3	-	-	-	-	4	2,2
Difterite, Tetano, Pertosse + Antipolio	1	1,2	1	1,8	-	-	1	7,1	3	1,7
Difterite, Tetano, Pertosse + Epatite B	-	-	2	3,6	-	-	1	7,1	3	1,7
Pentavalente (Difterite, Tetano, Pertosse, Antipolio, Haemofilus)	2	2,4	1	1,8	-	-	-	-	3	1,7
Antidifterite	-	-	1	1,8	1	3,7	1	7,1	3	1,7
Antipneumococcica	1	1,2	1	1,8	1	3,7	-	-	3	1,7
Antitifoidea	-	-	1	2	-	-	-	-	1	1
Antimorbillo	-	-	2	3,6	-	-	-	-	2	1,1
Antipolio	-	-	1	1,8	-	-	-	-	1	0,6
Epatite A	-	-	1	1,8	-	-	-	-	1	0,6
Antivaricella	-	-	1	1,8	-	-	-	-	1	0,6
Non specificato	3	3,7	-	-	-	-	-	-	3	1,7

* la percentuale è calcolata sul totale dei bambini esposti a vaccini

EVENTI NEUROLOGICI

Introduzione

Quando un paziente presenta disturbi neurologici o neuromuscolari è fondamentale considerare l'assunzione di particolari farmaci come possibile causa. I farmaci possono virtualmente coinvolgere qualsiasi parte del neuroasse e i disordini che ne derivano possono essere classificati a seconda della sede anatomica colpita e/o della presentazione clinica (4, 5). In generale, i segni e i sintomi dei disordini neurologici determinati dall'assunzione di alcuni farmaci sono del tutto indistinguibili da quelli che si osservano durante la naturale evoluzione di una patologia neurologica. Molte classi di farmaci antibatterici possono indurre neurotossicità (crisi convulsive in soggetti predisposti, encefalopatia, sintomi neuropsichiatrici) (6), così come gli stessi antiepilettici possono indurre crisi convulsive in alcuni soggetti (7). Una review su vari farmaci utilizzati nella corrente pratica clinica ha mostrato che più del 50% di essi può determinare disordini neurologici (neuropatie periferiche, sindromi miasteniche e miopatie) (8, 9). Alcune classi di farmaci (dopaminolitici) sono stati associati a sindromi extrapiramidali (9). Molte volte tale sindrome si verifica per interferenza del farmaco o di alcuni suoi metaboliti con il sistema dopaminergico (9).

Risultati

I 772 bambini ricoverati per problemi neurologici avevano una età mediana di 5 anni, e una percentuale di bambine del 46% (Tabella 15).

Tabella 15. Caratteristiche dei bambini ricoverati per problemi neurologici

Caratteristiche	Dati
N. soggetti	772
Età mediana (mesi)	60
Bambine (%)	46
Uso di farmaci (%)	55
Degenza ospedaliera (mediana/giorni)	3

Circa la metà dei ricoveri è stata causata dalle convulsioni non febbrili (43%), seguite dai disturbi della vigilanza e della coscienza (DVC) (22%), dalle cefalee (13,2%), e dalle neuropatie periferiche (4,4%) (Tabella 7).

L'utilizzo di un qualsiasi farmaco nelle tre settimane precedenti il ricovero è avvenuto nel 55% dei bambini con eventi neurologici. Le principali indicazioni all'uso dei farmaci erano rappresentate dalle infezioni delle alte vie respiratorie (28,2%) e dalla febbre (9,7%) (Tabella 10). Nel complesso, l'uso di farmaci in questi bambini è risultato inferiore a quello che si è osservato negli altri gruppi: 55% vs 64% (Tabella 8).

Il 19% dei bambini ricoverati per una condizione neurologica risultava avere una patologia pregressa (Tabella 4).

Per quanto riguarda i vaccini si è osservata una frequenza superiore di vaccinazioni fra i bambini ricoverati per problemi neurologici (Tabella 13).

Di seguito vengono presentati i risultati relativi alle uniche due sostanze per le quali vi è almeno un raddoppio del rischio di insorgenza di problemi neurologici: nafazolina e metoclopramide.

Reazioni avverse associate all'uso di nafazolina

La nafazolina è un agonista alfa-adrenergico della famiglia delle imidazoline, utilizzato in terapia come decongestionante sia nasale che oculare e nel trattamento sintomatico dell'otite. In Italia la nafazolina è contenuta, da sola o in associazione, in 39 confezioni, di cui nel 2000 sono stati venduti quasi 10 milioni di pezzi (compreso l'uso negli adulti). Si tratta quindi di un farmaco sintomatico largamente utilizzato in medicina generale e in pediatria, sebbene per tutte le confezioni in commercio sia presente una controindicazione all'uso al di sotto dei 6 o dei 10 anni di età, in relazione al dosaggio di principio attivo. Anche se i benefici attesi sono temporanei ci sono segnalazioni di un ampio spettro di reazioni avverse ai farmaci decongestionanti, dall'iperplasia delle mucose, ai sintomi cardiovascolari, ai sintomi neurologici (10).

Risultati

L'esposizione a nafazolina nelle 3 settimane precedenti il ricovero dei bambini con problemi neurologici (casi) è stata confrontata con quella osservata nei bambini ricoverati per le altre condizioni (controlli). Quindici bambini avevano utilizzato la nafazolina: in 14 la causa del ricovero ha riguardato un problema neurologico (casi) e in un caso una lesione gastroduodenale (controlli). L'OR di essere ricoverato per un problema neurologico in seguito all'uso di nafazolina è stato di 19,6 (IC 95% 2,6-145,9) (Tabella 16).

Tabella 16. OR di sviluppare problemi neurologici tra gli utilizzatori di nafazolina

	Uso di nafazolina		OR (IC 95%)
	si	no	
Casi (n. 772)	14	758	19,6 (2,6-145,9)
Controlli (n. 1087)	1	1.086	

L'età mediana dei bambini esposti era di 13 mesi (range: 1-166 mesi) (Tabella 17). L'indicazione più frequente per l'uso del farmaco è stata la rinite (un bambino ha ingerito accidentalmente alcune gocce).

Nella maggior parte dei bambini (11 su 14) l'ospedalizzazione è avvenuta durante l'assunzione della nafazolina. Inoltre, l'insorgenza dei sintomi è avvenuta immediatamente dopo l'inizio della terapia: la durata mediana d'uso della nafazolina è stata di 2 giorni.

I sintomi neurologici specifici che hanno determinato il ricorso al Pronto Soccorso (e il conseguente ricovero) sono stati simili, e riconducibili a una depressione del SNC (per esempio, stordimento e sonnolenza). La durata mediana di ospedalizzazione è stata di 2 giorni (range 1-15) e tutti i bambini sono stati dimessi senza sequele.

Tutti i bambini tranne uno (un bambino che aveva ricevuto una prescrizione di Rinazina®), avevano ricevuto una prescrizione di Idroneomicil® (nafazolina 0,1%, idrocortisone 0,1% e neomicina 0,5%) che è utilizzato per uso topico sotto forma di gocce oftalmiche, nasali o otologiche, ed è controindicato nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Tabella 17. Caratteristiche dei bambini esposti a nafazolina ordinati per età

Sintomi	Età (mesi)	Sesso	Durata d'uso (giorni)	Intervallo tra fine uso e ricovero (giorni)	Altri farmaci	Indicazioni*
Lipotimia	1	M	2	0	Clofoctolo	Infezioni delle alte vie respiratorie
Ipotonia, pallore, stordimento	5	F	1	0	/	Rinite
Ipotermia	6	F	1	3	Paracetamolo, amoxicillina, flunisolide, complesso vitaminico	Rinite, otite
Stordimento	7	F	1	0	/	Raffreddore, gola arrossata
Sonnolenza	8	M	2	0	/	Rinite
Stordimento	11	M	2	0	Betametasone, paracetamolo, flumetasone+gentamicina	Rinite, faringite, febbre, otite
Lipotimia	11	F	2	0	/	Lacrimazione
Ipotermia, pallore	13	M	1	0	Sulfametoxazolo+ trimetoprim, cetirizina, para-cetamolo, lactobacillus acidophilus	Dispnea, febbre, allergia a vaccino, diarrea
Sonnolenza	15	M	8	0	/	Rinite
Sonnolenza, bradicardia	17	F	1	0	/	Ingestione accidentale
Pallore, bradicardia	19	M	1	0	Codeina fosfato+ caffeina+ paracetamolo, carnitina cloruro+ ciproetidina cloridrato+ pantetina	Rinite, otite, stimolante dell'appetito
Sindrome cerebellare	40	F	3	4	Cefacloro, complesso vitaminico, eritromicina	Otite
Ematemesi	50	M	3	10	Betametasone, claritromicina, beclometasone	Rinite, broncospasmo, otite
Convulsioni	57	F	4	0	Acetilcisteina, betametasone, salbutamolo, fluticasone	Sinusite
Cefalea	166	M	10	9	Salbutamolo	Rinite, asma

* quando è presente più di una indicazione la prima si riferisce all'uso di nafazolina.

Discussione

È altamente probabile che la relazione osservata fra assunzione della nafazolina e insorgenza dell'evento sia da considerarsi causale. Innanzitutto, si osserva un OR elevato, anche se con un ampio intervallo di confidenza. La relazione temporale è molto consistente: la maggior parte dei casi si è verificata durante il primo o il secondo giorno di trattamento con nafazolina. Inoltre 6 dei 13 bambini esposti non avevano ricevuto altri farmaci nelle tre settimane precedenti l'inizio dei sintomi per i quali è avvenuto il ricorso al Pronto Soccorso.

È anche altamente improbabile che il motivo del ricovero sia attribuibile alle condizioni cliniche preesistenti dei bambini. Le indicazioni che hanno motivato il trattamento con nafazolina, infatti, non possono essere considerate come sintomi precoci dell'evento che ha causato l'ospedalizzazione.

L'azione farmacologica dei decongestionanti si esplica attraverso un fenomeno di vasocostrizione. Fra gli effetti sistemici, la possibilità che si verifichi una azione depressiva, piuttosto che di stimolo, a carico del SNC è stata associata sia all'uso di imidazoline (es. nafazolina, oximetazolina, tetraidrozolina, xilometazolina) che ai derivati della fenilamina (es. fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina). Nel nostro studio non siamo stati in grado tuttavia di discriminare fra i diversi decongestionanti, dato che solo un bambino ha utilizzato un decongestionante diverso dalla nafazolina.

Il fatto che la nafazolina sia stata assunta nella quasi totalità dei casi in una associazione contenente anche un cortisonico e un antibiotico non modifica il giudizio di imputabilità relativo specificamente alla nafazolina. Da un lato il dosaggio di idrocortisone e neomicina è particolarmente basso, e dall'altro, nello studio, non si è osservata alcuna associazione fra antibiotici o cortisonici e l'insorgenza dei problemi neurologici.

La depressione del SNC associata all'uso di nafazolina è descritta in diversi case report (11, 12, 13). I sintomi riportati come causa di ospedalizzazione in queste segnalazioni sono interamente sovrapponibili a quelli osservati nel nostro studio (sonnolenza, ipotermia, pallore cutaneo, lipotimia, ecc.). È possibile che ci sia un effetto di sovradosaggio in quanto i bambini che hanno sviluppato l'evento avverso sono più piccoli di quelli ricoverati per le altre condizioni. Tuttavia, occorre tenere presente che le condizioni per le quali è indicata la nafazolina (es. congestione nasale) sono più frequenti tra i bambini più piccoli. Data la scarsa numerosità dell'esposizione nei controlli non è possibile effettuare un'analisi stratificata per approfondire questa ipotesi.

Tutti i bambini hanno ricevuto nafazolina malgrado fosse presente un'esplicita controindicazione per età. I pediatri devono essere consapevoli che l'uso di questi farmaci nei bambini può aumentare di dieci volte il rischio di ospedalizzazione per problemi neurologici. Uno dei due prodotti contenenti nafazolina è un farmaco da banco. I genitori dovrebbero essere informati chiaramente che farmaci indicati per il trattamento di problemi medici di lieve entità possono causare reazioni avverse anche gravi.

Reazioni avverse associate all'uso di metoclopramide

La metoclopramide è un farmaco molto usato in tutto il mondo. Dotato di attività procinetica, aumenta la motilità gastrica ed è indicato nel trattamento di gastroparesi diabetica, reflusso gastroesofageo sintomatico, prevenzione di nausea e vomito da chemioterapici, intubazione del piccolo intestino ed esami radiologici. In pediatria il farmaco è indicato per i bambini sottoposti a chemioterapia (4). In Italia le indicazioni pediatriche del farmaco (senza limitazioni per età) erano nausea e vomito di qualsiasi natura e intolleranza gastrica ai farmaci. Da marzo 2004 il farmaco è stato controindicato sotto i 16 anni di età.

Risultati

Quattordici dei 23 bambini ricoverati per sintomi extrapiramidali avevano ricevuto metoclopramide nelle 3 settimane precedenti l'ospedalizzazione.

I sintomi extrapiramidali associati con l'uso di metoclopramide includevano: rigidità nucale (2 pazienti), fissità dello sguardo (4 pazienti), distonia linguale, del tronco e delle mani (5 pazienti), ipertono degli arti e della muscolatura nucale (3 pazienti). Tutti i bambini avevano usato metoclopramide per non più di due giorni. L'ospedalizzazione era avvenuta nello stesso giorno dell'assunzione del farmaco in 11 bambini, dopo 1 giorno in 3.

I bambini avevano ricevuto la formulazione orale (gocce, compresse o sciroppo) in 7 casi, quella intramuscolare in 4 casi, o entrambe in due casi. In un bambino era invece stata utilizzata la formulazione spray nasale, commercializzata solo in Italia e non approvata per l'uso in pediatria. Dosi di metoclopramide maggiori di quelle raccomandate ($>0,5$ mg/kg/die) erano state somministrate a 6 dei 14 bambini ospedalizzati per sintomi extrapiramidali, mentre tutti i bambini ricoverati per altre condizioni (controlli) avevano ricevuto una dose di metoclopramide inferiore alla massima consigliata. Sei dei bambini con sintomi extrapiramidali non hanno ricevuto altri farmaci oltre alla metoclopramide. In 12 bambini il farmaco era stato prescritto dal pediatra, negli altri il farmaco era stato somministrato dai genitori senza l'indicazione del medico (Tabella 18).

Tabella 18. Caratteristiche dei bambini con sintomi extrapiramidali

Reazione avversa	Età (mesi)	Sesso	Metoclopramide			Altri farmaci	Indicazioni
			Dose (mg/kg/die)*	Durata d'uso (giorni)	Intervallo tra fine uso e ricovero (giorni)		
Crisi di ipertono	3	M	-	-	-	Vaccino subtilico	Non spec.
Sintomi extrapiramidali	4	F	0,3	1	0	/	Vomito
Sintomi extrapiramidali	5	M	0,7	2	0	Amoxicillina + clavulanico	Vomito, febbre
Fissità dello sguardo verso l'alto	6	M	0,5	1	0	/	Vomito
Fissità dello sguardo verso l'alto	7	M	1,1	2	0	Lactobacillus acidophilus, sulfametoxazolo+ trimetoprim	Vomito, diarrea
Stato soporoso, rigidità nucale	9	M	-	-	-	Domperidone	Vomito
Contrattura della muscolatura facciale e del tronco	12	F	1,1	1	1	Ceftibutene, magnesio idrossido	Epigastralgia, faringite
Crisi subentranti di opistotono associate a strabismo convergente mono e bilaterale	12	F	-	-	-	Clorfenamina, oxatomide, paracetamolo	Orticaria, febbre
Ipertono arti superiori e muscolatura nucale	12	M	0,5	2	0	/	Vomito
Turbe della coordinazione	20	M	-	-	-	Paracetamolo, glicerina+malva	Febbre, stitichezza
Deviazione del capo a sinistra, fissità dello sguardo	42	F	1,7	2	0	Claritromicina	Vomito, faringite
Ipertono generalizzato, piedi in estensione e inrotazione, deviazione rima buccale	43	M	1,3	2	0	/	Vomito

segue

continua

Reazione avversa	Età (mesi)	Sesso	Metoclopramide			Altri farmaci	Indicazioni
			Dose (mg/kg/die)*	Durata d'uso (giorni)	Intervallo tra fine uso e ricovero (giorni)		
Atteggiamento neurodistonico arti inferiori	48	M	-	-	-	Cefixoral, paracetamolo, anestesia generale	Faringite, febbre, tonsillectomia
Crisi distonica	53	M	non spec.	2	0	Claritromicina, paracetamolo, cetirizina,	non spec.
Movimenti involontari	69	F	-	-	-	Lattitolo	Stitichezza
Crisi di ipertono generalizzata, torcicollo sinistro, sguardo verso l'alto	78	M	0,3	2	0	Butamirato citrato, lactobacillus acidophilus	Vomito, tosse, diarrea
Spasmi mani	79	F	0,5	2	0	Cimetropio bromuro, soluzione glucosata	Vomito, dolore addominale
Reazione distonica della lingua con impossibilità a deglutire	100	M	0,4	2	0	/	Nausea
Blocco mandibolare, impossibilità a chiudere la bocca	112	F	0,5	1	1	Tietilperazina	Vomito
Crisi di ipertono	116	F	-	-	-	Aloperidolo	Crisi di persecuzione
Crisi neurodistonica secondaria	138	M	-	-	-	Clebobride	Vomito, dolori addominali
Distonia	149	M	-	-	-	Metamizolo, paracetamolo, domperidone	Febbre, vomito
Torcicollo, rotazione del capo a destra	153	M	0,7	1	1	/	Vomito

* Il dosaggio normale di metoclopramide nei bambini è 0,5 mg/kg/die

Fra i 1.087 bambini ricoverati per le altre condizioni (e che costituiscono il gruppo di controllo dei problemi neurologici) 8 avevano ricevuto metoclopramide per una durata di 1-3 giorni. Il rischio di sviluppare sintomi extrapiramidali è risultato estremamente elevato fra gli utilizzatori di metoclopramide (OR 210; IC95% 63-733).

Non si è invece osservato un incremento di rischio per le altre condizioni neurologiche (OR 1,5; IC95% 0,5-4,3).

Tutti i bambini ricoverati per sintomi extrapiramidali sono stati dimessi senza sequele dopo una durata mediana di ospedalizzazione di 2 giorni (range 0-11 giorni) (Tabella 19).

Tabella 19. OR di sviluppare problemi neurologici tra gli utilizzatori di metoclopramide

	Uso di metoclopramide		OR (IC 95%)*
	sì	no	
Casi (n. 772)			
Sintomi extrapiramidali	14	9	210 (63-733)
Altre condizioni neurologiche	8	741	1,5 (0,5-4,3)
Controlli (n. 1087)	8	1079	riferimento

* OR: Odds Ratio; IC: Intervallo di Confidenza

Discussione

Per quanto riguarda la metoclopramide questo studio fornisce ulteriore evidenza del ruolo di questo farmaco nell'insorgenza di problemi neurologici. In particolare, per i sintomi extrapiramidali, oltre a una conferma di precedenti segnalazioni (15), lo studio fornisce una stima del notevole incremento di rischio fra i bambini che utilizzano la metoclopramide. Addirittura, è molto probabile che l'OR osservato rappresenti una sottostima del rischio vero: nel gruppo di controllo sono comprese anche le lesioni gastroduodenali (5 degli 8 controlli esposti rientrano in questo gruppo), ed è possibile che la metoclopramide sia stata in questi utilizzata (erroneamente) per il trattamento dei sintomi precoci dell'episodio di ricovero. I bambini affetti da neoplasie sono stati esclusi dallo studio e di conseguenza non è possibile fornire una stima del rischio in questa popolazione. Tuttavia, per queste indicazioni più gravi, il profilo beneficio/rischio è certamente favorevole, a differenza di quanto avviene nell'utilizzo osservato nella nostra popolazione, rappresentato principalmente dal trattamento di nausea e vomito associati a febbre.

Considerato che il disegno dello studio è di tipo caso-controllo, non siamo in grado di stimare l'incidenza delle reazioni avverse extrapiramidali fra gli utilizzatori di metoclopramide. Ciononostante, sulla base dell'OR e della proporzione di casi esposti a metoclopramide, possiamo stimare la frazione di eventi prevenibili (la proporzione di casi teoricamente evitabile se la metoclopramide non fosse utilizzata nel trattamento di disturbi minori). Considerata l'entità dell'incremento di rischio, tutti i 14 casi esposti (pari al 61% dei 23 ricoverati per sintomi extrapiramidali) erano prevenibili evitando l'esposizione. Va tuttavia considerato che 3 dei 9 bambini ricoverati per sintomi extrapiramidali, ma non esposti a metoclopramide, avevano ricevuto un trattamento con aloperidolo, domperidone, clebopride, farmaci per i quali sono riportate segnalazioni di reazioni extrapiramidali.

In conclusione, i risultati ottenuti suggeriscono di riconsiderare il profilo beneficio/rischio della metoclopramide quando questa è utilizzata nel trattamento di disturbi minori in età pediatrica. Sia per la nafazolina che per la metoclopramide sono state osservate nello studio reazioni avverse di tipo neurologico già note. Tuttavia, per quello che ci risulta, siamo in grado di riportare la serie più numerosa di casi osservati in bambini, e di fornire una stima del rischio di eventi tra gli utilizzatori.

Reazioni avverse neurologiche da vaccini

Nonostante i vaccini rappresentino uno dei più efficaci strumenti di prevenzione e abbiano profondamente modificato la salute delle popolazioni, l'aspetto relativo alla sicurezza d'uso di questi prodotti rimane ancora un punto critico delle strategie vaccinali. Come tutti i farmaci

anche i vaccini possono, talvolta, determinare effetti indesiderati, che di solito sono transitori e di lieve entità (es. febbre, reazione infiammatoria nel punto di inoculazione). Alcuni eventi avversi segnalati in associazione con le vaccinazioni sono così rari che è pressoché impossibile valutare la dimensione del rischio e provare l'esistenza di un effettivo rapporto di causalità. È noto, inoltre, che i vaccini per l'infanzia possono provocare reazioni neurologiche di varia gravità che includono tra le altre convulsioni, e, per il vaccino antinfluenzale, la sindrome di Guillain-Barré (16, 17). Gli eventi neurologici rappresentano rare ma temute reazioni avverse al trattamento vaccinale, solitamente non rilevate durante le sperimentazioni cliniche.

Un sistema di sorveglianza per le reazioni avverse associate alle vaccinazioni dovrebbe avere lo scopo principale di garantire la massima sicurezza delle strategie vaccinali e fornire informazioni al pubblico relativamente non solo alla reale efficacia e utilità ma soprattutto alla loro sicurezza e innocuità.

Risultati

Dall'analisi delle vaccinazioni è risultato che la percentuale di bambini vaccinati tra i ricoverati per problemi neurologici e i controlli (le altre tre condizioni) è risultata comparabile (11% vs 10%). L'età mediana dei bambini con problemi neurologici era superiore di 12 mesi rispetto ai controlli. La percentuale d'uso di farmaci assunti nel periodo in cui è stata effettuata la vaccinazione era superiore nel gruppo di controllo (70% vs 55%) (Tabella 20).

Tabella 20. Caratteristiche dei bambini analizzati

Caratteristiche	Problemi neurologici	Controlli
N. soggetti	772	1.086
Età mediana (mesi)	60	48
Bambine (%)	46	44
Uso di farmaci (%)	55	70
Durata mediana del ricovero (giorni)	3	4

Analizzando le singole vaccinazioni appare una differenza per quanto riguarda il vaccino esavalente, che risulta nel nostro studio più frequentemente usato nei bambini ricoverati per problemi neurologici. I bambini vaccinati mostrano un incremento nel rischio (aggiustato per età) di sviluppare problemi neurologici (OR 1,6; IC95% 1,2-2,2) per tutti i vaccini.

Guardando più in dettaglio i singoli vaccini si osserva un incremento nel rischio di sviluppare reazioni neurologiche associato all'esavalente (OR 3,1; IC95% 1,6-6,0) e al pentavalente (OR 2,0; IC95% 0,9-4,7) (Tabella 21), mentre gli altri vaccini presentano rischi non diversi da 1. Restringendo le analisi ai bambini di età inferiore a due anni (Tabella 22) e aggiustando per uso concomitante di farmaci persiste un incremento di rischio (anche se al limite della significatività statistica) per l'esavalente (OR 2,0; IC95% 1,0-3,9) (Tabella 23), mentre per tutti gli altri vaccini i rischi si confermano intorno all'unità.

Un'ulteriore analisi è stata fatta sui bambini con convulsioni non febbrili, in questo caso a fronte di un rischio di 1,4 (IC95% 0,9-2,0) stimato per tutte le vaccinazioni, è stato stimato un rischio di 3,0 (IC95% 1,4-6,6) per il vaccino esavalente, di 1,6 (IC95% 0,5-5,4) per il vaccino Difterite, Tetano e Pertosse e di 1,4 (IC95% 0,5-4,1) per il pentavalente (Tabella 24). L'intervallo mediano tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi che hanno portato al ricovero è risultato di 13 giorni per i bambini ricoverati per problemi neurologici, che

non assumevano farmaci, e di 30 giorni per i bambini che avevano assunto farmaci. Per quanto riguarda le crisi convulsive gli intervalli corrispondenti sono stati 20 giorni tra vaccinazione e convulsioni tra i bambini che avevano ricevuto solo il vaccino e 30 giorni per quelli che avevano ricevuto farmaci.

Tabella 21. OR di sviluppare problemi neurologici associati all'uso di vaccini

Vaccini	Casi (n. 772)	Controlli (n. 1.086)	OR grezzo	OR agg.* (IC 95%)
Esavalente	24	16	2.1 (1.1-4.1)	3.1 (1.6-6.0)
Pentavalente	11	11	1.4 (0.6-3.3)	2.0 (0.9-4.7)
Morbillo, Parotite, Rosolia	14	19	1.0 (0.5-2.1)	1.3 (0.6-2.6)
Difterite, Tetano, Pertosse	6	8	1.1 (0.4-3.1)	1.3 (0.4-3.8)
Altri vaccini	28	38	1.0 (0.6-1.7)	1.2 (0.7-1.9)
Tutti i vaccini	82	96	1.2 (0.9-1.7)	1.6 (1.2-2.2)

* OR aggiustati per età

Tabella 22. Età dei bambini per tipo di vaccino

Vaccini	Età mediana (mesi)
Esavalente	5
Pentavalente	5
Morbillo, Parotite, Rosolia	17
Difterite, Tetano, Pertosse	13
Altri vaccini	30
Tutti i vaccini	13

Tabella 23. OR di sviluppare problemi neurologici associati all'uso di vaccini (età inferiore a 2 anni)

Vaccini	Casi (n. 233)	Controlli (n. 271)	OR grezzo	OR agg.* (IC 95%)
Esavalente	24	15	2.0 (1.0-3.8)	2.0 (1.0-3.9)
Pentavalente	10	11	1.1 (0.4-2.5)	1.0 (0.4-2.5)
Morbillo, Parotite, Rosolia	12	14	1.0 (0.4-2.2)	0.9 (0.5-2.1)
Difterite, Tetano, Pertosse	5	4	1.5 (0.4-5.5)	1.4 (0.4-5.3)
Altri vaccini	12	12	1.2 (0.5-2.7)	1.1 (0.5-2.6)
Tutti i vaccini	62	60	1.3 (0.8-1.9)	1.2 (0.8-1.9)

* OR aggiustati per uso concomitante di farmaci

Tabella 24. OR di sviluppare convulsioni in apiressia associate all'uso di vaccini

Vaccini	Casi (n. 332)	Controlli (n. 1.086)	OR grezzo	OR agg.*(IC 95%)
Esavalente	13	16	2.7 (1.3-5.7)	3.0 (1.4-6.6)
Pentavalente	5	11	1.5 (0.5-4.3)	1.4 (0.5-4.1)
Morbillo, Parotite, Rosolia	6	19	1.0 (0.4-2.6)	0.8 (0.3-2.1)
Difterite, Tetano, Pertosse	4	8	1.6 (0.5-5.5)	1.6 (0.5-5.4)
Altri vaccini	14	38	1.2 (0.6-2.3)	1.1 (0.6-2.2)
Tutti i vaccini	41	96	1.4 (1.0-2.1)	1.4 (0.9-2.0)

* OR aggiustati per uso concomitante di farmaci

Discussione

È difficile dai nostri dati poter fare confronti tra vaccini, in quanto dal 2001 il vaccino più frequentemente fornito dalle ASL è l'esavalente, e quindi dato il periodo di arruolamento dei bambini in studio (da fine 1999) non potremo acquisire ulteriori dati sugli altri vaccini, che risultano avere scarsa numerosità. È possibile infatti rilevare dalla Tabella in cui sono riportate le età mediane per i diversi vaccini, che i bambini vaccinati con l'esavalente e il pentavalente (età mediana 5 mesi) risultano essere più piccoli degli altri e quindi nel confronto tra vaccini bisogna tenere conto del fatto che si confrontano bambini con età diverse, ai quali sono state somministrate dosi diverse. Nello studio è stato osservato un incremento di rischio di sviluppare eventi neurologici e in particolare crisi convulsive in apiressia, in seguito alla somministrazione di un qualsiasi vaccino. Sarà quindi possibile nel proseguimento dello studio consolidare i risultati relativi al vaccino esavalente, che risulta comunque avere un eccesso di rischio di reazioni neurologiche.

MALATTIE MUCO-CUTANEE

Introduzione

I problemi dermatologici sono frequenti in età pediatrica (18). Molte sostanze sono associate a reazioni di tipo muco-cutaneo.

I meccanismi in causa nelle reazioni di ipersensibilità a farmaci sono i medesimi nell'adulto e nel bambino, ma la prevalenza di tali reazioni e la loro severità è nettamente inferiore in età pediatrica.

I quadri clinici dell'allergia a farmaci non differiscono nell'età pediatrica da quelli dell'adulto, essendo in prevalenza di tipo cutaneo, anche se nell'adulto sono più frequenti le reazioni di orticaria e/o angioedema, mentre nel bambino sono più frequenti gli eritemi maculopapulari. Rare sono le reazioni ritardate tipo eritema polimorfo, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell (18).

I farmaci che nell'infanzia sono più spesso in causa per queste gravi forme sono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (19) e gli antibiotici (in particolare i beta-lattamici) (20). Nonostante sia maggiore il consumo di cefalosporine, sono più frequenti le reazioni con penicilline (20).

Meno frequenti sono le reazioni con i macrolidi. Un problema particolare è costituito dai rash maculopapulari in corso di terapia con aminopenicilline. Alcuni autori hanno evidenziato, attraverso i patch test e la lettura a 48 ore dei test intradermici, come la maggioranza di queste reazioni nell'adulto siano dovute ad allergia alla catena laterale dell'aminopenicillina, mentre nel bambino siano dovute prevalentemente alle infezioni e solo in minima parte alle aminopenicilline. Infatti, nessuno dei bambini con test negativi a cui veniva risomministrato l'antibiotico ripresentava rash maculopapulare. Un altro problema peculiare nel bambino si pone per le reazioni a FANS in quanto, a differenza dell'adulto, le molecole utilizzabili in età pediatrica come analgesici e antipiretici sono poche (paracetamolo, noramidopirina, ketoprofene, ibuprofene) e può essere quindi più difficile trovare una alternativa al FANS che ha provocato una reazione di ipersensibilità (19). Il bambino è sottoposto nei primi dieci anni di vita a profilassi con numerosi vaccini. Le reazioni da vaccini possono presentarsi nella sede dell'iniezione e/o essere generalizzate.

Risultati

I 701 bambini ricoverati per malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti avevano una età mediana di 4 anni e una percentuale di bambini del 55%, sovrapponibile a quella delle altre condizioni incluse nello studio. Confrontando i diversi Centri, si osservano diverse percentuali di ricovero per malattie muco-cutanee sul complesso dei bambini arruolati. Si passa, infatti, dal 33% di ricoveri presso l'Università di Padova al 60% presso il Policlinico di Bari.

La diagnosi di orticaria e/o angioedema rappresenta circa il 45% dei motivi di ricovero, le vasculiti il 24%, gli eritemi il 13% e le sindromi di Shoenlein-Henock il 12%. Sono state osservate, inoltre, 13 sindromi di Stevens-Johnson (Tabella 7).

L'esposizione a farmaci nelle 3 settimane precedenti il ricovero in questi bambini è risultata molto elevata (73% dei bambini aveva ricevuto almeno un farmaco).

Il numero medio di farmaci assunti è stato pari a 2,4 per bambino, con una variabilità tra i Centri (da un minimo di 1,6 al Policlinico di Bari ad un massimo di 2,8 all'Università di Padova).

Per il calcolo del rischio di sviluppare una malattia cutanea in seguito all'uso di farmaci, l'esposizione a farmaci in questo gruppo di bambini è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per piastrinopenie e problemi neurologici, sono stati quindi esclusi dal gruppo di controllo i ricoverati con lesioni gastroduodenali, poiché queste risultano spesso associate alle stesse categorie di farmaci delle malattie muco-cutanee.

Abbiamo osservato un aumento di rischio di eventi avversi muco-cutanei associato all'uso di antibiotici (OR "aggiustato" per uso concomitante di altri farmaci 2,4; IC95% 1,9-3,0). Tra questi le penicilline hanno mostrato il rischio più elevato di reazioni cutanee (OR 2,6; IC95% 1,9-3,6), simile a quello delle cefalosporine (OR 2,3; IC95% 1,6-3,2), ma inferiore a quello dei macrolidi (OR 1,7; IC95% 1,1-2,6). I FANS nel loro complesso hanno mostrato un incremento di rischio contenuto (OR 1,4; IC95% 1,0-2,0), anche se, all'interno della categoria, un rischio elevato è stato osservato per l'acido niflumico (OR 2,3; IC95% 1,4-3,7). Per il paracetamolo, la sostanza più utilizzata come analgesico e antipiretico nei bambini, è stato stimato un rischio "aggiustato" di 1,4 (IC95% 1,1-1,8) (Tabella 25).

Tabella 25. OR di sviluppare reazioni muco-cutanee tra gli utilizzatori di diversi farmaci

Farmaci	Casi (n. 701)	Controlli (n. 1014)	OR grezzi (IC 95%)	OR aggiustati* (IC 95%)
Antibiotici	268	187	2,7 (2,2-3,4)	2,4 (1,9-3,0)
Penicilline	121	68	2,9 (2,1-4,0)	2,6 (1,9-3,6)
<i>Amoxicillina+clavul.</i>	79	41	3,0 (2,0-4,5)	2,6 (1,8-3,9)
<i>Amoxicillina</i>	45	24	2,8 (1,7-4,8)	2,7 (1,6-4,6)
Cefalosporine	108	65	2,7 (1,9-3,7)	2,3 (1,6-3,2)
<i>Cefacloro</i>	50	25	3,0 (1,8-5,1)	2,6 (1,6-4,2)
Macrolidi	58	41	2,1 (1,4-3,3)	1,7 (1,1-2,6)
<i>Clarithromicina</i>	36	22	2,4 (1,4-4,3)	1,9 (1,1-3,3)
FANS	72	68	1,6 (1,1-2,3)	1,4 (1,0-2,0)
<i>Acido niflumico</i>	47	27	2,6 (1,6-4,4)	2,3 (1,4-3,7)
Metamizolo	20	19	1,5 (0,8-3,0)	1,3 (0,7-2,5)
Paracetamolo	172	164	1,7 (1,3-2,2)	1,4 (1,1-1,8)
Mucolitici	63	60	1,6 (1,1-2,3)	1,4 (0,9-2,0)
Alternativi	28	29	1,4 (0,8-2,5)	1,3 (0,8-2,3)

* aggiustati per l'uso concomitante di qualsiasi altro farmaco.

In Tabella 26 vengono riportati 13 eventi di particolare gravità tra le reazioni muco-cutanee; si tratta di sindromi di Stevens-Johnson verificatesi tra bambini esposti a farmaci e/o vaccini. È noto che tra i farmaci, i FANS, gli antiepilettici (23) e gli antibiotici sono stati implicati nell'insorgenza di reazioni muco-cutanee, in particolare sindromi di Stevens-Johnson. Va sottolineato, inoltre che tra tali eventi ve ne sono tre esposti solo a vaccini e due non esposti.

Tabella 26. Descrizione dei casi con diagnosi di Stevens-Johnson

Età (mesi)	Sesso	Farmaci	Indicazioni	Vaccini (intervallo tra vaccinazione e ricovero)
6	F	-	-	-
6	M	-	Rinite	-
10	F	acido niflumico	Faringite	-
13	F	cefaclor, paracetamolo	Tonsillite	Esavalente (8 gg)
13	M	-	-	Morbillo, Parotite, Rosolia (6 gg)
15	F	paracetamolo, aciclovir, ceftibutene	Febbre	-
20	F	-	-	Morbillo (10 gg)
25	F	amoxicillina/clav, betametasona, paracetamolo, ciproeptadina, oxatamide	Faringite, Febbre, Prurito, Eritema cutaneo	-
31	M	-	-	Difterite, Tetano (14 gg)
45	F	(fenilpropanolamina clorfenamina paracetamolo), cetirizina, levodropropizina	Tonsillite	Influenza (6 gg)
48	F	bactolisato, cerotto epicutaneo al mercurio per test allergico	Profilassi	-
54	M	fenobarbital, sodio valproato, acido niflumico, paracetamolo	-	-
89	M	fenobarbital, complesso vit. B	-	-

Discussione

I risultati ottenuti hanno confermato un incremento di rischio di malattie muco-cutanee, anche gravi, associato a numerose categorie di farmaci. In particolare gli antibiotici e gli antinfiammatori, e tra questi ultimi l'acido niflumico, mostrano rischi più elevati.

PIASTRINOPENIE

Introduzione

La piastrinopenia può rappresentare una condizione di serio pericolo per la salute del paziente, a causa del rischio di emorragie importanti. La maggior parte delle piastrinopenie insorte nell'infanzia viene considerata associata a malattie virali e/o delle vie respiratorie superiori, ma anche molti farmaci di uso comune sono considerati fra le cause potenziali. Per spiegare l'insorgenza delle piastrinopenie da farmaci sono stati ipotizzati tre meccanismi principali: ipoplasia del midollo ematopoietico (es. da farmaci antitumorali); tossicità diretta (es. da ristocetina); meccanismo immunitario (es. da sulfonamidi, rifampicina, difenilidantoina). Quest'ultimo viene considerato il più frequente, ed è stato dimostrato che il processo autoimmune si estrinseca attraverso più meccanismi e talvolta non è innescato direttamente dal farmaco, ma da uno dei suoi metaboliti (24-25).

Come per gran parte delle potenziali reazioni avverse da farmaci, la diagnosi di piastrinopenia da farmaci è in genere incerta. La maggior parte delle informazioni disponibili sulle piastrinopenie da farmaci derivano da case-report, mentre sono pochissimi gli studi su larga scala (questi ultimi inoltre risalgono principalmente agli anni 1970-80 e non forniscono di conseguenza informazioni sui farmaci introdotti in commercio recentemente) (26). Studi condotti in paesi scandinavi riportano tassi d'incidenza di 0,7-1,3 casi per 100.000 abitanti per anno (27-29). Uno studio prospettico su dati ospedalieri ha evidenziato un'incidenza di trombocitopenia da farmaci non citotossici di 35 per 100.000 persone (27).

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, i FANS, gli antibiotici sulfonamidici, i diuretici orali (30-32). Per quanto riguarda i vaccini, quasi tutti sono stati segnalati in associazione alle trombocitopenie. In particolare, per il vaccino morbillo, parotite e rosolia (MPR) sono presenti alcuni studi epidemiologici che indicano un incremento di rischio di trombocitopenie di circa 3-6 volte rispetto ai non vaccinati (33-38). 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

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati arruolati nello studio 242 bambini con piastrinopenie. La maggior parte dei bambini con piastrinopenia (66%) proviene dal Santobono di Napoli. L'età mediana è pari a 4 anni, con una maggiore proporzione di maschi (Tabella 1). L'esposizione a farmaci ha presentato una certa variabilità tra i diversi Centri in parte dovuta alla scarsa numerosità dei bambini ricoverati in alcuni Centri. L'8% dei ricoverati per una piastrinopenia è risultato avere una patologia pregressa, mentre nel complesso dei bambini ricoverati tale percentuale è pari al 17%.

Ecchimosi e/o petecchie rappresentano l'81% dei segni di presentazione (195 bambini), mentre una emorragia è risultata presente nell'11% (26 bambini). Il numero di piastrine presente al momento del ricovero è stato in genere molto ridotto, con una mediana di 11.000 e un range interquartile compreso fra 5.000 e 21.000 (Tabella 27).

Tabella 27. Caratteristiche della popolazione in studio

Caratteristiche	Casi di trombocitopenia	Controlli
N. soggetti	242	916
Età mediana (anni)	4	4
Bambine (%)	45	45
Durata media di degenza (giorni)	6	4
Utilizzatori di farmaci (%)	53	59
Principali indicazioni (%)*		
Infezioni delle alte vie respiratorie	46	31
Febbre	13	10
Otite	5	4
Bambini vaccinati (%)	11	10
Sintomi al ricovero		
Ecchimosi/petecchie	195 (81%)	-
Sanguinamenti	26 (11%)	-
Conta piastrinica		
Mediana	11.000	-
25-75 percentile	5.000-21.000	-

* tra gli utilizzatori di farmaci

Per il calcolo del rischio di sviluppare una piastrinopenia in seguito all'uso di farmaci, l'esposizione in questo gruppo di bambini è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per lesioni gastroduodenali e per problemi neurologici (916 in totale). I 701 bambini con malattie cutanee non sono inclusi nel gruppo di controllo in quanto è noto che questa condizione è più frequentemente associata all'uso di farmaci e, quindi, la loro inclusione avrebbe portato a una sottostima dei rischi.

L'utilizzo di un qualsiasi farmaco nelle tre settimane precedenti il ricovero è avvenuto nel 53% dei bambini con piastrinopenia e nel 59% dei controlli. Tra gli utilizzatori di farmaci, le principali indicazioni all'uso erano rappresentate dalle infezioni delle alte vie respiratorie (46% nei casi e 31% nei controlli), dalla febbre (13% nei casi e 10% nei controlli), e dall'otite (5% nei casi e 4% nei controlli) (Tabella 28). L'OR di sviluppare piastrinopenia è risultato essere 0,8 (IC95% 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 (asi e controlli), l'OR più elevato si osserva fra gli esposti ad antibiotici (OR 2,1; IC95%: 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 dell'OR si osserva per i mucolitici (OR 1,6; IC95% 0,9-2,7), mentre nessun incremento di rischio si osserva per i FANS (OR 0,9; IC95% 0,5-1,7) (Tabella 28).

Tabella 28. OR di sviluppare piastrinopenia tra gli utilizzatori delle principali categorie di farmaci

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

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

Per quanto riguarda i mucolitici l'incremento di rischio sembra essere confinato alla bromexina (OR 4,2; IC95% 1,4-12,8). Una riduzione dell'OR, sebbene non statisticamente significativa, si osserva per l'uso di corticosteroidi (OR 0,5; IC 95% 0,3-1,0). L'uso dei corticosteroidi sembra cioè essere protettivo rispetto all'insorgenza di piastrinopenie. La riduzione di rischio potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che i corticosteroidi risultano associati alle lesioni gastroduodenali, le quali entrano a far parte del gruppo di controllo. Escludendo dal gruppo di controllo i bambini con queste lesioni l'OR rimane comunque inferiore all'unità (0,7; IC95% 0,4-1,3).

Relativamente al ruolo dei vaccini, non si osserva alcuna differenza rispetto alla popolazione di controllo. Un certo incremento del rischio, anche se non statisticamente significativo, è associato alla somministrazione di MPR (OR, aggiustato per età e uso concomitante di altri farmaci, 2,3; IC95% 0,9-6,0) (Tabella 30). Analizzando i singoli casi (Tabella 31) si nota che l'intervallo mediano fra vaccinazione e ricovero per piastrinopenie è compreso fra 15 e 18 giorni, e che in 6 degli 8 bambini non vi è stato alcun uso di farmaci nelle tre settimane precedenti il ricovero. Se anche si eliminasse un caso che ha effettuato la vaccinazione MPR fuori dell'intervallo considerato (48 giorni) il quadro non si modificherebbe sostanzialmente.

Tabella 30. Vaccinazioni e rischio di piastrinopenia

Vaccini	Casi (n. 242)	Controlli (n. 916)	OR grezzo (IC 95%)	OR aggiustato* (IC 95%)
Tutti i vaccini	27	96	1,4 (0,9-2,6)	1,4 (0,8-2,3)
Morbillo, Parotite, Rosolia	8	17	2,6 (1,0-6,5)	2,3 (0,9-6,0)
Altri vaccini	19	79	1,2 (0,7-2,0)	1,1 (0,6-2,0)

* OR aggiustato per età e per uso di farmaci

Tabella 31. Bambini vaccinati con vaccino MPR

Età (mesi)	Sesso	Intervallo di tempo tra il vaccino e i sintomi (giorni)	Concomitante utilizzo di farmaci
14	F	10	No
18	F	12	No
27	F	14	Si
16	F	15	No
16	M	18	No
59	F	23	Si
17	F	31	No
13	M	48	No

Discussione

Dai nostri risultati emerge che il rischio di sviluppare trombocitopenia tra i bambini esposti a farmaci è basso. Va tuttavia evidenziato che i farmaci più frequentemente segnalati in associazione con le piastrinopenie (quali, eparina, ticlopidina, antiepilettici, sulfamidici, chinidina/chinina, diuretici) sono prevalentemente utilizzati dagli adulti. A causa della limitata prevalenza d'uso di questi farmaci nella nostra popolazione non è stato possibile fornire stime.

Gli antibiotici sono risultati essere 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 trombocitopenia. 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.

Fra le poche sostanze per le quali è stato evidenziato un incremento di rischio, un segnale riguarda la bromexina, un mucolitico per il quale non sono riportate in letteratura segnalazioni.

Un'associazione causale tra il vaccino MPR e la porpora idiopatica trombocitopenica è stata confermata da diversi studi in letteratura. Nel nostro studio l'OR di sviluppare piastrinopenie in seguito all'assunzione del vaccino MPR è risultato pari a 2,3. In uno studio condotto in Inghilterra su bambini di un anno è stato messo in evidenza un rischio relativo di 3,3 (IC95% 1,5-7,1) fra coloro che avevano ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti l'ospedalizzazione per piastrinopenie (10). In uno studio caso-controllo successivo (15), condotto all'interno del database dei medici di base inglesi (*General Practice Research Database-GPRD*), si è evidenziato un incremento del rischio relativo di 6,3 volte (IC95% 1,3-30,1) fra i bambini che avevano ricevuto una vaccinazione di MPR nelle sei settimane precedenti la piastrinopenia.

Una stima più bassa nel nostro studio potrebbe in parte dipendere dal fatto che nel gruppo di controllo sono anche compresi i disturbi neurologici, che si sa essere associati positivamente con tutte le vaccinazioni, compresa l'MPR. A favore di una ipotesi causale vi è anche l'intervallo fra vaccinazione e ricovero per piastrinopenie, la cui mediana è di circa 15 giorni, un valore simile a quanto riportato in letteratura.

Da approfondire infine risulta il potenziale ruolo protettivo dell'uso di corticosteroidi. Il fatto che i corticosteroidi siano impiegati nel trattamento delle piastrinopenie rende non implausibile l'associazione, anche se ulteriori approfondimenti sono necessari.

LESIONI GASTRODUODENALI

Introduzione

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 antinfiammatori non steroidei (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 età (39). I dati disponibili sono nel complesso rassicuranti, anche se derivano soprattutto da sperimentazioni cliniche mirate a confrontare paracetamolo e ibuprofene (40-41). 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 gastroduodenali (42-43).

È di particolare rilievo l'opportunità di approfondire il profilo di rischio gastroduodenale dei farmaci utilizzati in pediatria, e specificamente dei FANS, all'interno di uno studio osservazionale di grandi dimensioni.

L'uso di farmaci nei bambini con lesioni gastroduodenali è stato confrontato con quello di un gruppo di controllo costituito dai bambini ricoverati per piastrinopenie e per problemi neurologici. Sono state escluse dai controlli le malattie muco-cutanee, in quanto risultano spesso associate alle stesse categorie di farmaci (es., i FANS) implicate nelle lesioni gastroduodenali.

Risultati

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati arruolati nello studio 144 bambini con lesioni gastroduodenali, il 78% dei quali proveniente dal Santobono di Napoli. L'età mediana (3 anni) e la proporzione di bambine (39%) è leggermente inferiore a quella dei bambini ricoverati per le altre condizioni (Tabella 1). Analizzando più in dettaglio le diagnosi si osserva che il 42% dei bambini sono stati ricoverati per ematemesi o melena, e il 50% per erosioni esofago-gastroduodenali confermate endoscopicamente (Tabella 7). Nel complesso il 74% dei bambini ha effettuato un'endoscopia che ha confermato la diagnosi.

I casi sono risultati più frequentemente esposti a farmaci dei controlli (85% vs 54%). Fra le altre categorie di farmaci più frequentemente usate fra i casi, e per le quali sono stati stimati gli OR, vi sono gli antibiotici, i FANS e i corticosteroidi (il betametasona e il beclometasona sono risultate le sostanze maggiormente utilizzate) (Tabella 11). Il paracetamolo è risultato il farmaco più utilizzato sia nei casi che nel gruppo dei controlli (Tabella 32).

Tabella 32. Confronto della durata media di trattamento (in giorni) per i farmaci più frequentemente utilizzati dai bambini ricoverati per lesioni gastroduodenali e

Farmaci	Lesioni gastroduodenali	Controlli
Antibiotici		
Paracetamolo	2,4	2,7
Corticosteroidi	6,7	7,6
FANS	4,1	5,4

La durata d'uso delle principali categorie di farmaci è stata molto simile tra casi e controlli. Questa è compatibile con il tipo di indicazione per la quale i farmaci erano stati prescritti: infezioni delle alte vie respiratorie, febbre e asma nei casi; infezioni delle alte vie respiratorie, febbre e otite nei controlli.

I rischi più elevati sono stati stimati in associazione all'uso di FANS (OR aggiustato 4,1; IC 95% 2,3-7,2), di corticosteroidi (OR aggiustato 2,3; IC 95% 1,5-3,7), e di antibiotici (OR aggiustato 1,8; IC 95% 1,3-2,7). Tra i FANS il rischio più elevato è stato stimato per il ketoprofene (OR aggiustato: 6,3; IC 95% 2,1-19,4). Il paracetamolo ha mostrato un rischio aggiustato di 1,7 (IC 95% 1,1-2,5) (Tabella 33). Per verificare se le stime di rischio si modificano in rapporto ai Centri presso i quali si è verificato il ricovero, abbiamo limitato le analisi ai soli bambini ricoverati presso il Santobono di Napoli. Mentre non si osserva alcuna modifica per quanto riguarda i FANS, i corticosteroidi e il paracetamolo, scompare quasi interamente l'incremento di rischio stimato per gli antibiotici (OR aggiustato 1,2; IC95% 0,7-1,9).

Tabella 33. OR di sviluppare lesioni gastroduodenali in utilizzatori di diversi farmaci

Farmaci	Casi (n. 144)	Controlli* (n. 1014)	OR grezzi (IC 95%)	OR aggiustati** (IC 95%)
Antibiotici	56	187	2,8 (1,9-4,1)	1,8 (1,3-2,7)
Paracetamolo	44	164	2,3 (1,5-3,4)	1,7 (1,1-2,5)
Corticosteroidi	34	78	3,7 (2,7-5,8)	2,3 (1,5-3,7)
FANS	25	68	2,9 (1,8-4,8)	4,1 (2,3-7,2)

* neurologiche+piastrinopenia;

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

Discussione

Il nostro studio conferma un incremento di circa 4 volte nel 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 6 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). Tuttavia quando l'analisi è stata ristretta ai bambini ricoverati presso questo Centro si sono confermate le stime dei rischi per FANS, paracetamolo e corticosteroidi. Per quanto riguarda quest'ultimo gruppo di farmaci l'indicazione più frequente ha riguardato 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.

EVENTI AVVERSI DA FARMACI

Introduzione

Sono stati inclusi nello studio anche tutti i bambini che si sono presentati al Pronto Soccorso per un evento indesiderato da farmaci non compreso nelle patologie già elencate, sospettato dal medico di guardia, e che sono stati ricoverati. Gli eventi avversi sono stati inclusi anche se asintomatici, purché abbiano comportato il ricovero (es. ingestione accidentale di un farmaco con possibile effetto ritardato, o sospetto di assunzione di un farmaco).

Con eventi avversi si intendono reazioni avverse, sovradosaggio, ingestioni accidentali di farmaci o di altre sostanze, abuso volontario. Le ingestioni accidentali, i sovradosaggi dei farmaci e l'errore nell'uso dei farmaci nei bambini sono eventi prevenibili raramente analizzati negli studi sugli eventi avversi da farmaci. L'errore nell'uso dei farmaci è un evento che coinvolge tutte le fasce della popolazione, con un documentato impatto clinico ed economico ed è dovuto, nella maggior parte dei casi, ad una incomprendenza delle modalità di utilizzo del farmaco, spesso associata alla errata convinzione di saperlo usare; ciò comporta un intervento terapeutico nell'80% dei casi (ospedaliero nel 42%). In particolare, l'età pediatrica risulta coinvolta nel 69% del totale dei casi analizzati presso il Centro Antiveneni di Milano (Azienda Ospedaliera Niguarda Ca'Granda) (44). Esiste una diversa tipologia di errore nell'uso dei farmaci (scambio di farmaco, posologia, via di somministrazione, scadenza, errata lettura, preparazione); molto spesso accade che vi sia uno scambio di farmaci con nome o confezione simile; ciò può comportare la somministrazione ad un paziente pediatrico di un farmaco in formulazione per adulti che quasi sempre comporta un sovradosaggio.

Di seguito, oltre a una descrizione del complesso degli eventi saranno presentati alcuni case-report relativi a eventi di particolare interesse.

Risultati

Nel periodo in studio sono stati ricoverati per un evento avverso 332 bambini. Circa l'87% di questi eventi si riferiva ad ingestione accidentale di farmaci o sostanze (Tabella 34). L'80% dei bambini ricoverati per ingestioni accidentali di farmaci non presentavano sintomi.

Tabella 35. Eventi avversi da farmaci osservati

Casi	n.	%	Età mediana (anni)
Ingestione accidentale di farmaci	259	78,0	2
Ingestione accidentale di sostanze	29	8,7	1
Reazione avversa*	28	8,5	2
Evento avverso**	7	2,1	
Anafilassi	1	0,3	6
Abuso volontario	8	2,4	12
Totale	332	100,0	3

* Reazione che si è manifestata con sintomi diversi da quelli delle patologie già elencate

** Questi eventi rappresentano sovradosaggi o sottodosaggi di farmaci che i bambini assumevano a scopo terapeutico

Due bambini hanno ingerito metadone dei loro genitori tossicodipendenti. Sei bambini hanno tentato il suicidio assumendo volontariamente dosi non terapeutiche di uno o più farmaci (per esempio benzodiazepine, neurolettici, paracetamolo, ecc.). Una bambina anoressica di 5 anni ha preso 20 compresse di lassativo. Diciassette bambini sono stati ricoverati per ingestione accidentale di sostanze diverse da farmaci (etere, acido borico, fertilizzanti, insetticidi, prodotti per la pulizia della casa, tabacco, bacche, olio lubrificante). La maggior parte dei bambini ha ingerito farmaci lasciati incustoditi dai genitori o dalle persone che ne avevano cura. In un caso è stato somministrato al bambino un antistaminico preso da una confezione per adulti invece che da quella prescritta al bambino e quindi a un dosaggio molto più elevato rispetto a quello dovuto.

I genitori dei bambini ricoverati per ingestioni accidentali sono risultati avere un titolo di studio più basso dei genitori di quelli ricoverati per tutte le altre cause (OR relativo alla madre 2,4; IC 95% 1,4-4,1).

Sindrome anticolinergica da avvelenamento da Datura in un paziente di 5 anni

La sindrome anticolinergica è raramente osservata nei bambini, ed è caratterizzata da sintomi neurologici centrali (disorientamento, disforia, delirio, allucinazioni, convulsioni) e da sintomi periferici (ipertermia, midriasi, vasodilatazione periferica, tachicardia, ileo paralitico, ritenzione urinaria). La sindrome deriva dall'azione di diversi antagonisti colinergici sui recettori muscarinici.

Farmaci imputati nell'insorgenza di questa sindrome sono gli antidepressivi triclici, gli antiistaminici, gli antispastici. Inoltre alcune piante tra cui Datura, Atropa Belladonna, Brugmansia, Solanum possono essere gli agenti eziologici per la presenza di alcaloidi della belladonna.

All'interno della sorveglianza in corso presso l'ospedale Bambino Gesù si è osservato un caso di sindrome colinergica in un paziente di 5 anni con tratti autistici e pregressi episodi convulsivi (sia febbrili che afebrili), in terapia con carbamazepina. Il bambino era giunto presso il DEA presentando un quadro di atassia, ipotonia generalizzata, secchezza delle fauci, midriasi bilaterale e stato di coscienza alterato, tachicardia. Il pediatra curante aveva già somministrato 20 gocce di diazepam circa un'ora prima. L'EEG eseguito d'urgenza non ha evidenziato stato di male epilettico.

Il bambino è stato ricoverato presso il reparto di Neurologia infantile per il monitoraggio clinico-neurologico. In seguito ad un'anamnesi mirata si è venuti a conoscenza della possibile ingestione di semi da una pianta di Datura presente nel giardino dell'asilo, e si è posta diagnosi di sindrome anticolinergica da intossicazione da Datura. Il bambino è stato dimesso dopo due giorni con completa remissione del quadro clinico.

Reazioni avverse a terpenici

Il ricorso a unguenti a base di canfora, mentolo, eucaliptolo, è assai diffuso in caso di infiammazione delle vie aeree e tosse ("sindrome da raffreddamento"). Tale pratica non è "vissuta" come intervento terapeutico ma come rimedio tradizionale privo di effetti collaterali.

A rafforzare tale atteggiamento contribuisce anche l'industria che propone formulazioni utilizzabili fino dal 3° mese. Sulla confezione di tali prodotti non compaiono informazioni su

possibili eventi avversi derivanti dall'uso e viene fatto cenno soltanto alla compatibilità dermatologica del prodotto sconsigliandone l'applicazione su naso, viso, cute abrasa o arrossata.

In realtà queste sostanze contengono principi farmacologicamente attivi.

La volatilità e la liposolubilità di queste sostanze consentono un buon assorbimento sia attraverso la somministrazione topica che inalatoria; il metabolismo è epatico, l'eliminazione avviene in parte per via urinaria, mediante glucuronazione, in parte per via aerea.

L'effetto muco modificatore si esplica sulle cellule secrettrici della mucosa bronchiale e sulle ghiandole con un'azione astringente e/o favorente il riassorbimento del muco; è inoltre possibile una attività sul sistema nervoso centrale.

Viene riportata di seguito la descrizione di casi clinici osservati nell'anno 2003 presso il Dipartimento Accettazione ed Emergenza dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova:

- Bambino di tre anni che da 3 giorni presenta tosse, secrezione nasale e starnutazione. In terapia con acido niflumico (2 supposte/die), bromexina sciroppo (10 ml/die) e ambroxolo per aerosol (4 ml con soluzione fisiologica/die). Viene applicato unguento a base di terpeni e inizia a comparire difficoltà respiratoria che si accentua progressivamente fino a configurarsi un chiaro quadro di bronco-ostruzione con desaturazione. L'episodio richiede ricovero ospedaliero per un giorno e viene risolto con broncodilatatori topici e steroidi sistemici.
- Bambino di un anno con mucosite delle alte vie aeree. Dopo applicazione di unguento a base di terpeni insorge tosse stridula. Viene praticata terapia steroidea con budesonide (2 mg/dose) associata ad umidificazione ambientale con soluzione fisiologica. Necessario ricovero in osservazione breve per 6 ore.
- Bambino di sette anni con tosse produttiva. Applicazione di unguento su petto e narici con rapida comparsa di tosse secca, insistente, continua e difficoltà respiratoria. Viene somministrata terapia steroidea topica e sistemica associata ad umidificazione ambientale. Necessario ricovero in osservazione breve per 4 ore.
- Bambina di 6 mesi. Dopo contatto con la sorella, cui è stato applicato l'unguento a base di terpeni, manifesta stridore laringeo. Viene eseguita terapia aerosolica con budesonide (1 mg/dose) e umidificazione ambientale. La bambina viene trattenuta in osservazione per dodici ore.

In conclusione si ritiene possa essere utile acquisire dati di esposizione a tali principi attivi e ricordare, nei casi di dispnea ad acuta insorgenza, una possibile eziologia da esposizione a terpenici.

L'ingestione accidentale dei farmaci lasciati incustoditi rappresenta una causa di ricovero nei bambini. Nella nostra sorveglianza questi eventi sembrano essere associati con un basso livello di istruzione dei genitori. Anche se asintomatici, questi eventi causano visite al Pronto Soccorso, ricovero in ospedale e grande preoccupazione nelle persone che si prendono cura dei bambini.

Per prevenire le ingestioni accidentali di farmaci è importante riconoscere il problema, promuovere l'uso di confezioni con chiusure di sicurezza, differenziare chiaramente le confezioni per adulti da quelle pediatriche di uno stesso farmaco, consigliare ai genitori di non lasciare i farmaci alla portata dei bambini.

Altre reazioni avverse a farmaci

Si riporta di seguito una descrizione sintetica di alcune reazioni avverse di particolare rilievo:

- Bambino di 10 mesi affetto da asma bronchiale che in seguito alla somministrazione di aspirinetta per faringite accompagnata da febbre alta manifestò shock anafilattico.

- Bambino di 21 mesi che dopo un giorno dalla somministrazione di vaccino antinfluenzale (Inflexal V) presentò linfadenomegalia diffusa.
- Bambino di 91 mesi che in seguito ad un sovradosaggio di carbamazepina assunta perché affetto da epilessia manifestò nella stessa giornata stato saporoso (veglia assente).
- Bambino di 59 mesi che in seguito ad un sovradosaggio di atropina utilizzata per un esame del fondo oculare manifestò nella stessa giornata un segno tipico dell'intossicazione da parasimpaticolitici (tachicardia sinusale).
- Bambino di 22 mesi che in seguito ad un sovradosaggio di atropina utilizzata per un esame del fondo oculare manifestò nella stessa giornata un segno tipico dell'intossicazione da parasimpaticolitici (tachicardia sinusale).
- Bambina epilettica di 120 mesi che in seguito (circa 15 minuti dopo) all'ingestione accidentale di vigabatrin (3 cp x 3) e sodio valproato (1,5 cp x 2) (assunta per errore una terza dose di terapia) ha presentato una crisi con disturbo di contatto, lenta caduta a terra.
- Bambino di 51 mesi che in seguito ad un sovradosaggio di ciclosporina (3 dosi di ciclosporina da 5 mg anziché da 0.5 mg) e ranitidina perché affetto da uveite presentò una lieve dolenzia addominale.
- Bambino di 67 mesi che in seguito ad un sovradosaggio di vitamina D perché affetto da astenia presentò vomito, dolore addominale e ipercalcemia.
- Bambino di 22 mesi che in seguito all'assunzione di deltacortene e ciclosporina (per sindrome nefrosica) e nifedipina (ipertensione) manifestò oliguria.
- Bambino di 6 mesi affetto da asma che in seguito all'assunzione di flebocortid manifestò una crisi asmatica.
- Bambina di 96 mesi che in seguito all'assunzione di salbutamolo (farmaco forse non suo) manifestò febbre, tremori e ipertensione.
- Bambino di 15 mesi che in seguito alla somministrazione del vaccino MPR manifestò dopo 8 giorni convulsioni e iperpiressia (38,8 °C).
- Bambino di 10 mesi che in seguito alla somministrazione del vaccino esavalente manifestò dopo 9 giorni convulsioni febbrili.
- Bambino di 63 mesi affetto da epilessia che in seguito alla somministrazione di acido valproico manifestò marcata sonnolenza.
- Bambino di 78 mesi che in seguito alla somministrazione di ceftriaxone per un episodio di broncopneumonia manifestò subito dopo shock anafilattico (caratterizzato da difficoltà respiratoria, eruzione cutanea diffusa, seguito da vomito e ipotimia).
- Bambino di 14 mesi che in seguito alla somministrazione del vaccino esavalente manifestò 6 giorni dopo tumefazione coscia destra in sede di vaccinazione.
- Bambino di 6 mesi che in seguito alla somministrazione della 3 dose di vaccino esavalente e vaccino pneumococcico manifestò nello stesso giorno iperpiressia.
- Bambino di 11 mesi che in seguito alla somministrazione della 3 dose di vaccino (pertosse, difterite, tetano, polio) manifestò nello stesso giorno iperpiressia. Fu somministrato paracetamolo (250 mg) per via rettale.
- Bambino di 9 mesi che in seguito alla somministrazione di diazepam (22/7/01), aciclovir (dal 22/7/01 al 29/7/01), metamazolo (dal 22/7/01 al 25/7/01), claritromicina (dal 28/7/01 al 2/8/01), paracetamolo (dal 22/7/01 al 26/7/01) manifestò convulsione febbrile e episodio di ipertensione arteriosa.
- Bambino di 55 mesi che in seguito alla somministrazione di cefaclor (7.10.01) presentò nello stesso giorno una manifestazione iperemica al volto accompagnata da dispnea. In passato aveva presentato broncospasmo. In anamnesi era riportata allergia agli antibiotici.

Conclusioni

Le sperimentazioni cliniche che precedono la registrazione dei farmaci, quando condotte in modo adeguato, sono in grado di definire con sufficiente affidabilità il beneficio atteso dall'uso di un farmaco. Tuttavia, e si tratta di un limite in qualche modo inevitabile, per quanto sia nota l'efficacia quando un farmaco entra in commercio, per definizione non è completo il suo profilo di sicurezza. Queste considerazioni si applicano a maggior ragione alle sottopopolazioni normalmente escluse dalle sperimentazioni, come avviene di solito per i bambini, sottopopolazioni nelle quali solo gli studi effettuati dopo la commercializzazione possono chiarire meglio il profilo di sicurezza complessivo.

Fra le diverse iniziative che possono essere adottate per approfondire le conoscenze dei rischi da farmaci, vanno ricordate l'attività di farmacovigilanza basata sulle segnalazioni spontanee, i sistemi di sorveglianza attiva, e gli studi epidemiologici formali.

Questo tipo di studio si è dimostrato sicuramente un buon modello per la sorveglianza attiva degli eventi avversi gravi nei bambini (45). Il fatto di concentrare la sorveglianza sui bambini che vengono ricoverati evita i problemi logistici che si verificano quando si studiano tutti gli accessi al Pronto Soccorso, ma richiede comunque un buon livello di organizzazione all'interno dell'ospedale, compresa la disponibilità del personale sanitario a collaborare, oltre a persone dedicate, almeno part-time, allo studio.

Rimane comunque, oltre alla conoscenza del fenomeno, la necessità di utilizzare i farmaci in modo appropriato: 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 (derivante dalle reazioni avverse ai farmaci, dalle possibili interazioni e controindicazioni ecc.), a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo.

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;82:177-182.
3. Traversa G, Da Cas R, Panei P, Romagnoli C, Rossi M, Abraha I, Di Loreto P, Gamboni B. *Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2002*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/24).
4. Lane RJ, Routledge PA. Drug-induced neurological disorders. *Drugs* 1983 Aug;26(2):124-47.
5. Arne-Bes MC. Neurotoxic effects of medications: an update. *Rev Med Liege* 2004;59 Suppl 1:118-23.
6. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000 Spring;7(1):38-41.
7. Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2004 Jul;27;63(2):373-5.
8. Snavelly SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 1984 Jul;101(1):92-104.
9. Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002 Feb;53(2):207-10.
10. Editorial Staff. Naphazoline - Adverse reactions. MICROMEDEX® DRUGDEX 2002; Vol. 113.
11. Claudet I, Fries F. Danger of nasal vasoconstriction in infants. A propos of a case. *Arch Pediatr* 1997; 4: 538-41.
12. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 1993;52:944-6.
13. Vitezic D, Rozmanic V, Franulovic J, Ahel V, Matesic D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. *Arh Hig Rada Toksikol* 1994; 45:25-9.
14. Goldwire MA, Haley CJ, Jacknowitz A, Salter FJ, DRUGDEX® Editorial Staff. Metoclopramide - Overview. MICROMEDEX® DRUGDEX 2002;Vol. 113.
15. Lifshits M, Gavrilov V. Adverse reactions to metoclopramide in young children: a 6-year retrospective study and review of the literature. *J Pharm Technol* 2002;18:125-7.
16. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2478-81.
17. Piyasirisilp S, Hemachudha T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun;15(3):333-8.
18. Léauté-Labrèze C. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-52.
19. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Aug;15(4):376-80.
20. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999 Oct;104(4):45.
21. Zingg W. Does vaccination cause disease? *Ther Umsch* 2005 Oct;62(10):665-74.

22. Hehn J, Hartmann K, Brocker EB, Goebeler M. Influenza vaccination and skin disease-- coincidence or causal association? *J Dtsch Dermatol Ges* 2003 Feb;1(2):99-104.
23. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J* 2005 Mar;35(3):188-90.
24. Moss RA. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1980;9(4):439-46.
25. Majhail NS, Lichtin AE. What is the best way to determine if thrombocytopenia in a patient on multiple medications is drug-induced? *Cleve Clin J Med* 2002 Mar;69(3):259-62.
26. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(3):183-9.
27. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Thrombocytopenia induced by noncytotoxic drugs in Denmark 1968-91. *J Intern Med* 1996 Jun;239(6):509-15.
28. Cohn J. Thrombocytopenia in childhood: an evaluation of 433 patients. *Scand J Haematol* 1976 Mar;16(3):226-40.
29. Bottiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Drug-induced blood dyscrasias. A ten-year material from the Swedish Adverse Drug Reaction Committee. *Acta Med Scand* 1979;205(6):457-61.
30. Hibbard AB, Medina PJ, Vesely SK. Reports of drug-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 4;138(3):239. Comment on: *Ann Intern Med*. 1998 Dec 1;129(11):886-90. *Ann Intern Med* 2001 Feb 20;134(4):346.
31. Rizvi MA, Kojouri K, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2001 Feb 20;134(4):346. Comment in: *Ann Intern Med* 2003 Feb 4;138(3):239.
32. George JN, Raskob GE, Shah SR, *et al*. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886-90.
33. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001 Mar;84(3):227-9.
34. Miller E. MMR vaccine: review of benefits and risks. *J Infect* 2002 Jan;44(1):1-6.
35. Autret E, Jonville-Bera AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after isolated or combined vaccination against measles, mumps and rubella. *Therapie* 1996 Nov-Dec;51(6):677-80.
36. Vlachy V, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 1996 May;97(5):738-9.
37. Jonville-Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and pasteur-merieux serums et vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Jan;15(1):44-8.
38. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003 Jan;55(1):107-11.
39. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-101.
40. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trials. *JAMA* 1995;273:929-33.
41. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104 (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/4/e39>).
42. 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.

43. Hernandez-Diaz S, García-Rodríguez LA. Association between nonsteroid anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
44. A cura di Menniti-Ippolito F, Ruggeri P, Sorrentino C Istisan Congressi XIII Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”, Istituto Superiore di Sanità, Roma 13 dicembre 2004 04/C6:45.
45. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L, for the Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000;355:1613-4.

Appendice A
Protocollo dello studio

INTRODUZIONE

Le conoscenze che riguardano le modalità d'uso e il profilo beneficio/rischio dei farmaci nella pratica pediatrica sono estremamente limitate. L'ambito pediatrico si presenta con una sua specificità sia per l'elevata frequenza di patologie ricorrenti, sia per i caratteristici profili di utilizzo dei farmaci sia, infine, per le peculiarità del rapporto pediatra-genitore-bambino.

Dati sugli eventi avversi (ADE) legati all'uso dei farmaci nei bambini sono sporadicamente riportati nella letteratura internazionale, mentre nessuno studio risulta mai pubblicato in Italia sulle visite a un Pronto Soccorso pediatrico dovute ad ADE. Sulla incidenza di ADE nei bambini come causa di ricovero le stime internazionali, nei pochi studi disponibili, vanno dal 2% al 4%. La raccolta sistematica di informazioni relative alla frequenza, alla gravità e ai farmaci maggiormente coinvolti nell'insorgenza di possibili reazioni avverse 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 (questo gruppo è usualmente escluso dalle sperimentazioni che precedono la commercializzazione dei farmaci).

Scopo dello studio è utilizzare i ricoveri tramite Pronto Soccorso di alcuni ospedali pediatrici per identificare eventi indesiderati da farmaci o eventi avversi correlati alle vaccinazioni.

Lo studio, inizialmente condotto in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici (Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma) è stato successivamente esteso all'Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziato di Bari e all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ed è coordinato dal Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Obiettivo generale

Utilizzare i ricorsi al Pronto Soccorso di ospedali pediatrici per identificare eventi avversi da farmaci e vaccini che richiedono il ricovero.

Obiettivi specifici

- Valutare la frequenza di ricovero tramite Pronto Soccorso per eventi indesiderati da farmaci.
- Identificare le classi di farmaci più comunemente implicate nel ricorso al Pronto Soccorso e nei ricoveri.
- Descrivere le varie cause di visite o ricoveri correlati ai farmaci.
- Stimare gli eventi prevedibili ed evitabili.
- Determinare la mortalità, la morbilità e i costi associati ad ADE.
- Stimare con un disegno di studio caso-controllo l'associazione tra alcune specifiche patologie incluse nella sorveglianza e l'uso di farmaci.

METODI

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

Studio caso-controllo

Sono inclusi tutti i bambini che si rivolgono al Pronto Soccorso e sono ricoverati con alcune patologie specifiche che verranno di seguito definite, indipendentemente dalla esposizione a farmaci.

Nell'ambito dell'attività di sorveglianza viene effettuato uno studio caso-controllo per valutare l'associazione tra esposizione a farmaci/vaccini nelle tre/sei settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi e alcune specifiche patologie a carico di organi che rappresentano un frequente bersaglio per eventi avversi da farmaci.

Definizione di caso

Sono arruolati tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per una delle seguenti patologie:

- Piastrinopenia con numero di piastrine inferiori a 100.000.
- Lesioni esofago-gastroduodenali: erosioni e ulcera peptica solo se confermate endoscopicamente; ematemesi e melena (inclusa anche in base alla diagnosi clinica).
- Disturbi del SNC e neuropatie periferiche. Per gli episodi convulsivi sono inclusi solo i bambini con il 1° episodio critico non febbrile. La cefalea è inclusa solo se primo episodio acuto seguito da ricovero. Sono inclusi i casi di encefalite e/o meningite anche se su sospetta base infettiva.
- Malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.

Sono arruolati anche bambini trasferiti da altri ospedali entro 48 ore dall'accesso a un altro Pronto Soccorso seguito o meno da ricovero.

Nel caso delle malattie neurologiche, quando il criterio di arruolamento risulta un sintomo non ancora attribuito al momento della visita a una diagnosi precisa (es. perdita di coscienza in una malattia neurologica) il bambino viene comunque arruolato.

Criteri di esclusione

Sono esclusi i bambini di età inferiore a un mese. Sono esclusi dallo studio anche tutti i bambini con le seguenti patologie concomitanti: tumori (anche se prima diagnosi), immunodeficienza, insufficienza renale cronica.

Sono, inoltre, esclusi all'interno di ciascuna condizione, ma inclusi in una delle altre, gli eventi verificatisi come riacutizzazione di una malattia cronica o che si presentano su base congenita. Per esempio, un bambino con diagnosi precedente di epilessia può essere incluso se ricoverato per piastrinopenia, lesione gastroduodenale, malattia muco-cutanea, ma non deve essere incluso se il motivo del ricovero è rappresentato dalle convulsioni.

Definizione del gruppo di controllo

Per il calcolo degli OR l'esposizione a farmaci nei bambini ricoverati per una delle condizioni di interesse è confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per le altre condizioni.

Accertamento dell'esposizione

L'esposizione a farmaci dei bambini arruolati nello studio viene ricavata tramite intervista a un genitore (o accompagnatore del bambino) su un questionario standardizzato ed è relativa all'assunzione del farmaco (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.

Nella ricostruzione dell'anamnesi prescrittiva è necessario prestare particolare attenzione alla sequenza temporale tra assunzione dei farmaci e inizio dei sintomi al fine di evitare bias da indicazione (cefalea - analgesici; problemi gastrointestinali - procinetici o antiulcera; orticaria - antistaminici o cortisonici).

Potenziali confondenti

Sono considerati: età, sesso, titolo di studio, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del pediatra), presenza di malattie croniche e di allergie, indicazione.

Studio di altri eventi avversi da farmaci

Saranno inclusi nello studio tutti i bambini che si presentano al Pronto Soccorso per un evento indesiderato da farmaci, non compresi nelle patologie già elencate (shock anafilattico, ingestione accidentale, ecc.), sospettato dal medico di guardia e che vengono ricoverati.

Nel caso in cui l'evento avverso sia classificabile anche in una delle patologie oggetto del caso-controllo il bambino va incluso nello studio caso-controllo e non nella sorveglianza degli eventi avversi (es. una orticaria da antibiotici va classificata nel gruppo delle patologie muco-cutanee).

Si codificano come ADR le anafilassi o reazioni allergiche in cui non siano presenti sintomi muco-cutanei (in tal caso vanno ricodificate come muco-cutanee).

Gli eventi di ricovero per ingestione accidentale (e/o sovradosaggio) vanno riclassificati se presentano sintomi compatibili con una delle 4 condizioni in studio e se l'evento è attribuito a un farmaco prescritto al bambino (es. intossicazione o sovradosaggio di Tinset, che ha provocato sonnolenza o lipotimia va considerato nelle neuro).

Se invece l'evento è attribuito a un farmaco dei genitori, nonni, ecc., assunto accidentalmente, rimane classificato come ADE (es. sonnolenza da ingestione accidentale di valium, va classificato tra gli eventi avversi e non nei problemi neurologici).

Gli ADE sono a loro volta distinti in Ingestioni Accidentali di Farmaci (IAF), Ingestioni Accidentali di Sostanze varie (IAS), Ingestioni Volontarie di Farmaci (IVF).

Gli ADE vanno inclusi anche se asintomatici, purché ricoverati (es. ingestione accidentale di farmaco con possibile effetto ritardato).

Con il termine eventi indesiderati da farmaci si intendono i seguenti eventi: reazioni avverse, sovradosaggio, interazione tra farmaci, abuso accidentale.

Per la classificazione delle reazioni avverse saranno seguite le definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Secondo l'OMS, una reazione avversa è una reazione dannosa e non voluta

a un farmaco che si manifesta con dosi normalmente utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

Sorveglianza anche dei non ricoverati

Nei Centri dove lo si ritiene possibile vengono arruolati anche bambini che si presentano al Pronto Soccorso con una delle patologie oggetto dello studio, che risultano esposti a qualche farmaco, ma non vengono ricoverati.

Controllo della completezza

Sui dati raccolti deve essere effettuato in ogni Centro un controllo della completezza dell'arruolamento tramite il registro (computerizzato o cartaceo) del Pronto Soccorso mirato in particolare a verificare e documentare: ricoveri brevi, ricoveri in rianimazione, rifiuto dei genitori a rispondere. Tale verifica è mirata a evitare una selezione nell'arruolamento dei casi.

Controllo di qualità

Sui dati raccolti sono stati effettuati dei controlli di qualità formali. Nel software predisposto *ad hoc* per l'inserimento delle schede raccolte, sono già stati previsti controlli sulla plausibilità delle informazioni registrate, in particolare la congruità delle date (es. la data di diagnosi non può essere precedente a quella di nascita) e l'impossibilità di inserire informazioni avendo risposto precedentemente a domande correlate (es. se si risponde "no" alla presenza di malattie croniche si salta automaticamente la parte dove queste vengono definite).

Questo tipo di controlli, tuttavia, non consente di effettuare alcun filtro sugli errori di tipo semantico (es. l'errato inserimento del nome di un farmaco, di una malattia o di una data). Per ovviare a questi e ad altri inconvenienti, sono stati predisposti un serie di controlli sulla qualità del dato raccolto che vengono effettuati dal gruppo dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il risultato del controllo di qualità consiste nella produzione di report specifici da inviare periodicamente ai Centri per la correzione delle schede. Di seguito sono riportati schematicamente questi controlli:

Controllo sui criteri di arruolamento

- piastrinopenia: numero di piastrine superiore a 100.000;
- patologie gastroduodenali: non effettuazione dell'esofagogastroduodenoscopia quando richiesta;
- malattie muco-cutanee: mancata indicazione della patologia.

Controlli formali

- verifica della presenza di schede doppie, ma con numero di cartella differente (Centro, iniziali, data di nascita e sesso uguali);
- nella parte generale informazioni assenti o implausibili su:
 - sesso, peso, altezza, data di ricovero, data di dimissione, grado di istruzione;
 - assenza delle informazioni conseguenti dopo aver risposto affermativamente alla domande: malattie croniche, affezioni febbrili, assunzione di farmaci, dose, indicazione e modalità di

- prescrizione (pediatra o autoprescrizione) dei farmaci assunti nelle 3 settimane precedenti l'inizio dei sintomi, vaccinazioni nelle ultime 6 settimane;
- nella parte relativa alle patologie gastroduodenali:
 - data di diagnosi, data inizio sintomi, esito alla dimissione, ricerca helicobacter, diagnosi precedente se evento già presentato;
 - nella parte relativa ai problemi neurologici:
 - ittero trattato e tipologia di trattamento
 - nella parte relativa alle piastrinopenie:
 - presenza di sintomi
 - nella parte relativa alle malattie muco cutanee e vasculiti:
 - sede della fotosensibilità, data e causa decesso;
 - nella parte relativa alla sospetta reazione avversa da farmaci:
 - data di insorgenza e farmaci sospettati per le reazioni avverse

Controlli semantici

La data di inizio di assunzione dei farmaci deve essere precedente all'inizio dei sintomi. Le date di inizio di assunzione dei farmaci deve essere precedente all'inizio dei sintomi.

Flusso dei dati

Entro il 15 di ogni mese il referente operativo trasferisce le schede su supporto magnetico utilizzando il software fornito dall'Istituto Superiore di Sanità e invia il file tramite e-mail all'Istituto Superiore di Sanità, che provvederà all'analisi dei dati e a fornire dei report trimestrali per singolo ospedale e cumulativi.

Consenso informato

È richiesto il consenso informato dei genitori (o di chi ne fa le veci) all'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca. Il modulo (allegato) può essere modificato a seconda delle esigenze specifiche di ciascun Centro.

Segnalazione delle reazioni avverse al Ministero della Salute

Le reazioni avverse identificate come tali seguiranno le procedure previste dall'attuale regolamentazione. Per tutti gli altri eventi di ricovero verrà prodotto un rapporto semestrale di aggiornamento sullo studio da inviare al Ministero della Salute.

Appendice B

Scheda per la rilevazione dei dati



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
ROMA

OSPEDALE
CITTA'

SICUREZZA DEI FARMACI IN PEDIATRIA

SCHEDA DI RACCOLTA DATI

data di compilazione |__| |__| |____|

iniziali paziente |__| data nascita |__| |__| |____| sesso M F altezza peso

proveniente da: pronto soccorso altro ospedale _____

motivo del ricovero _____
(diagnosi di accettazione)

data ricovero |__| |__| |____| data dimissione |__| |__| |____|

divisione _____ n. cartella clinica _____

ricovero per:

PATOLOGIE GASTRODUODENALI

PROBLEMI NEUROLOGICI

PIASTRINOPENIE

MALATTIE MUCO-CUTANEE

SOSPETTA REAZIONE AVVERSA AI FARMACI

DA COMPILARE PER TUTTI I PAZIENTI

grado di istruzione	elementare	media	superiore	laurea	n. conviventi _____ (compreso il bambino)
madre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
padre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

malattie croniche no sì
 (asma, eczema, rinite perenne, altro) _____
 (specificare)

affezioni febbrili nelle tre settimane precedenti no sì diagnosi _____
 (o descrizione dei sintomi)

assunzione di farmaci (o prodotti di erboristeria, omeopatici, ecc.) nelle tre settimane precedenti l'inizio dei sintomi no sì

farmaco	durata terapia dal al	dose / die	via di somm.	indicazione	presc. pediatra	auto prescr.
_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

farmaci ancora assunti durante il ricovero

farmaco	indicazione
_____	_____
_____	_____

quale dei farmaci assunti nelle tre settimane precedenti l'inizio dei sintomi era già stato assunto in passato?

farmaco	si erano ripetuti sintomi simili agli attuali?		specificare
	no	sì	
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

sono state effettuate vaccinazioni nelle ultime sei settimane?

no sì _____ data |__| |__| |__| |__| |__| |__|
 (specificare)

MALATTIE MUCO CUTANEE e VASCULITI

data di diagnosi |__| |__| |__| |__| |__| |__| data inizio sintomi |__| |__| |__| |__| |__| |__|

<input type="checkbox"/> eruzione esantematica	<input type="checkbox"/> eritema multiforme	<input type="checkbox"/> eruzione acneiforme o pustolosa
<input type="checkbox"/> porpora	<input type="checkbox"/> sindrome di Steven-Johnson	<input type="checkbox"/> eruzione eczematosa da contatto
<input type="checkbox"/> dermatite esfoliativa	<input type="checkbox"/> necrolisi epidermica tossica	<input type="checkbox"/> eruzione bollosa
<input type="checkbox"/> orticaria	<input type="checkbox"/> eruzione fissa	<input type="checkbox"/> vasculite
<input type="checkbox"/> angioedema	<input type="checkbox"/> reazione fototossica	<input type="checkbox"/> sindrome lupus erimatoso-simile
<input type="checkbox"/> malattia da siero	<input type="checkbox"/> reazione fotoallergica	<input type="checkbox"/> sindrome di Shonlein-Henock
<input type="checkbox"/> altro _____		

<p>segni associati</p> <p><input type="checkbox"/> dispnea <input type="checkbox"/> tachicardia</p> <p><input type="checkbox"/> ipotensione <input type="checkbox"/> shock anafilattico</p> <p><input type="checkbox"/> altro _____</p>	<p>sospetto di fotosensibilità</p> <p><input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sì sede _____</p> <p>marker sierologici eseguiti _____</p> <p>_____</p>
--	--

esito (alla dimissione)

risoluzione completa del quadro clinico risoluzione con sequele _____

decesso data |__| |__| |__| |__| |__| |__| causa _____

(specificare)

SOSPETTA REAZIONE AVVERSA DA FARMACI
(da compilare solo nel caso in cui la sospetta ADR non rientri nelle 4 condizioni precedenti)

evento indesiderato

tipo di evento reazione avversa abuso accidentale shock/anafilassi

sottodosaggio sovradosaggio interazioni tra farmaci

data di insorgenza |__| |__| |__| |__| |__| |__|

farmaci sospettati _____

eventuali condizioni predisponenti l'evento indesiderato _____

evento già presentatosi in corso di precedente assunzione del farmaco no sì non so

evento scomparso in seguito alla sospensione della terapia no sì non so

esito (alla dimissione)

risoluzione completa del quadro clinico risoluzione con sequele _____

decesso data |__| |__| |__| |__| |__| |__| causa _____

N.B. Nel caso in cui venga compilata questa sezione, si ricorda di compilare e inviare all'AIFA la scheda di segnalazione di reazioni avverse da farmaco

note _____

Appendice C
Consenso informato

Gentile Signora/e,

desideriamo chiedere il suo consenso a rivolgerle alcune domande, che riguardano in particolare le eventuali malattie di cui sua/o figlia/o ha sofferto in passato e l'uso di farmaci (compresi i prodotti di erboristeria e omeopatici) assunti prima del ricovero. I dati raccolti saranno utilizzati per migliorare le conoscenze sul problema che ha motivato l'attuale ricovero, nell'ambito di uno studio che stiamo effettuando in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità di Roma. L'intervista durerà circa 5-10 minuti. Tutti i dati raccolti saranno utilizzati esclusivamente in forma anonima.

La ringraziamo per la collaborazione.

Il medico intervistatore

Il genitore
(o chi ne fa le veci)

Nome e cognome del(la) bambino(a):

Data

Appendice D

Schema di classificazione delle diagnosi e delle indicazioni

Diagnosi

A partire dalle diagnosi e/o dai sintomi di presentazione riportati per esteso nella cartella clinica, la variabile “Diagnosi” è stata riclassificata, attribuendo una sola classificazione per paziente, nel seguente modo:

Gastroduodenali

se c'è una GDS si classifica sulla base del suo esito; in assenza di GDS si accettano solo ematemesi e melena.

- *Erosioni esofago-gastro-duodenali*: esofagite, esofagite+gastrite, gastrite, gastrite+duodenite, esofagite/gastrite/duodenite con emorragia
- *Ematemesi*: vomito ematico
- *Melena*
- *Ulcera gastrica o duodenale*: ulcera gastrica, gastrite emorragica ulcerativa, ulcera duodenale

Piastrinopenie

- *Ecchimosi/petecchie*: se presenta ecchimosi e/o petecchie, gengivorragia
- *Epistassi (con o senza ecchimosi)*: solo epistassi, se presenta epistassi con ecchimosi e/o petecchie
- *Ematoma*
- *Altro o non specificato*: febbre-piastrinopenia, gastrointestinale-piastrinopenia, cefalea-ecchimosi, piastrinopenie non specificate

Neurologiche

in presenza di motivo del ricovero e diagnosi di dimissione discordanti, ma entrambe neurologiche, si prende di norma la diagnosi di dimissione.

- *Crisi convulsiva*: episodio critico, crisi convulsive, crisi parziale, anomalie irritative aree occipitali, crisi di assenza, epilessia parziale motoria, crisi tipo comiziale, stato di male, crisi convulsiva criptogenetica, crisi neurodistonica, corea post-infettiva, spasmi affettivi, sclerosi tuberosa (con crisi convulsive);
- *Disturbi della vigilanza e della coscienza*: torpore, stato soporoso, perdita di coscienza, amnesia, iporeattività ndd, sonnolenza; stato confusionale; ipotermia; ipotermia, sudorazione e pallore cutaneo, sincope, lipotimia, stato collassiale e tachicardia, pallore-bradicardia, collasso
- *Cefalea*: emicrania, cefalea
- *Neuropatia periferica*: polinevrite, paralisi periferiche, neuropatia infiammatoria ndd, parestesie, poliradicolonevrite acuta, parestesie; ipostenia arti; ipotonia arti inferiori;
- *Sintomi extrapiramidali*: crisi di ipertono, reazione extrapiramidale, reazione distonica;
- *Sindrome cerebellare*: atassia, atassia cerebellare, cerebellite
- *Encefalite*
- *Sindrome di Guillain-Barré*
- *Altro*: meningite, vertigini, vertigini e cefalea, ipertensione endocranica, deficit neurologico ndd, diziness, paralisi transitoria, turbe varie come motivo del ricovero accertate come psicosomatiche, ipotonia, ALTE (apparent life threatening event), opistotono e strabismo convergente, collasso+cianosi, irritabilità, ipostenia, disturbi del comportamento, stato di male non convulsivo, albinismo, miastenia, meningismo, sindrome anticolinergica, stato di agitazione, emiparesi, crisi vaso-vagale

Mucocutanee

in presenza di motivo del ricovero e diagnosi di dimissione discordanti, ma entrambe mucocutanee, si prende di norma la diagnosi di dimissione.

- *Orticaria e/o angioedema*: orticaria, angioedema, edemi (anche in associazione con il gruppo eritema), eritema rilevato, eritema in associazione con artralgie, chiazze eritematose più tumefazione articolare, eruzione bollosa, eruzione esantematica più stomatite, gonfiore al volto

- *Vasculite*: vasculite (anche se associata a eruzioni/orticaria/angioedema/artralgie), porpora, eritema nodoso, s. kawasaki, sindrome uremico-emolitica
- *Eritema*: eruzione esantematica, rash, eritema cutaneo, esantema pruriginoso, dermatite, esantema allergico
- *S. Shoenlein-Henock*: S. Shoenlein-Henock (con o senza menzione di porpora e/o vasculite), peliosi,
- *S. Steven-Johnson*: S. Lyell, S. Steven-Johnson
- *Eritema multiforme*: eritema multiforme (anche in associazione con angioedema),
- *Malattia da siero*
- *Stomatite*
- *Altro*: algia anca, sindrome cute scottata, dermatite atopica impetigizzata, reazione pomfoide, dermatite esfoliativa

Indicazioni

A partire dalle indicazioni per l'uso dei farmaci così come riportati nella cartella clinica, la variabile "Indicazioni" è stata riclassificata, attribuendo solo una classificazione per paziente, nel seguente modo:

URTI	influenza, faringite, laringite, tonsillite, mucosite, rinite, raffreddore, tosse, bronchite, sinusite, tracheite, broncospasmo (in associazione ad altri sintomi di URTI), mal di gola, bronchiolite;
Febbre	solo se non associata (URTI, otite, ecc.);
Otite	da sola o associata ad altra indicazione respiratoria (URTI, febbre, ecc.);
Gastrointestinale	diarrea comprese le colichette, colite, nausea, vomito, reflusso gastroesofageo, gastroenterite, stitichezza, colon irritabile;
Dolore/cefalea	cefalea, dolore, torcicollo, odontalgia;
Asma	broncospasmo, bronchite asmatiche, faringite;
Allergia	
Profilassi	vaccini, integratori, prevenzione, profilassi, ricostituente, immunostimolatori, debilitato, stimolatore appetito, scarso accrescimento;
Varie	due o più delle precedenti indicazioni;
Altra indicazione	orchiti, epilessia, malattie esantematiche, infezioni delle vie urinarie, irritabilità, diabete, criptorchidismo, dermatite, lacrimazione, infezione, parotite, crisi di persecuzione, sedazione, orticaria, non specificato, ansia, broncopolmonite, intervento chirurgico, tumefazione ghiandola mammaria, anestesia, congiuntivite, esame diagnostico, anemia, Bechet, ascesso da carie, piodermite, porpora, fontanella ampia, stomatite, prurito, verruche infette, eritema, impetigine.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, giugno 2006 (n. 2) 3° Suppl.