

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIV - N. 5 2007

BIMESTRALE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INSERTO

Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Bilancio tra rischi e benefici

A cura di Federico Marchetti e Carmela Santuccio
per il Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA

bif



AGENZIA ITALIANA
DEL FARMACO

Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Bilancio tra rischi e benefici

Riassunto

Background. Il vomito è un evento comune in età pediatrica determinato da molte condizioni, le più frequenti delle quali, la gastroenterite acuta e il reflusso gastroesofageo fisiologico, non richiedono necessariamente un trattamento farmacologico. Ciononostante i farmaci contro il vomito sono largamente prescritti dai pediatri italiani. Attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono pervenute diverse segnalazioni di reazioni avverse a farmaci antiemetici nei bambini, in particolare a domperidone e metoclopramide. Il gruppo di esperti sui farmaci pediatrici istituito presso l'AIFA ha approfondito l'argomento effettuando una revisione dei dati di efficacia e sicurezza dei farmaci antivomito nei bambini.

Obiettivi. Lo scopo di questa revisione è stato quello di analizzare le cause del vomito nei bambini e le terapie farmacologiche utilizzate. Sono state valutate le evidenze di efficacia e sicurezza presenti in letteratura per i farmaci utilizzati nel trattamento della gastroenterite acuta e del reflusso gastroesofageo al fine di fornire raccomandazioni per la pratica clinica.

Metodi. È stata effettuata una revisione della letteratura per valutare l'efficacia dei farmaci utilizzati, valutando il razionale del problema, le evidenze e le implicazioni nella pratica clinica. Per la valutazione del profilo di sicurezza sono stati analizzati i dati post-marketing.

Risultati. Le evidenze riguardo l'efficacia della metoclopramide e domperidone nella terapia del vomito da gastroenterite e reflusso gastroesofageo nei bambini sono poche e scarsamente documentate da clinical trials, mentre il rischio di reazioni avverse ai farmaci antivomito è conosciuto e ben documentato. I pediatri dovrebbero valutare attentamente il profilo rischio-beneficio in ciascun paziente prima dell'inizio della terapia con farmaci antiemetici, in modo tale da evitare ai bambini esposizioni a farmaci non necessarie.

Abstract

Background. Vomiting is a common event in childhood, due to several conditions: acute gastroenteritis and gastroesophageal reflux are the most frequent ones

conditions and they do not necessarily require a pharmacological therapy. Nevertheless antiemetic drugs are largely used by Italian paediatricians. The Italian national pharmacovigilance network received several reports of adverse reactions, following the antiemetic treatment in children. For this reason there is concern about the inappropriate use of antiemetic drugs, in particular metoclopramide and domperidone. The AIFA experts group on "Drugs and Children" carried out a review on efficacy and safety data.

Objectives. The aim is to analyse the causes of vomiting in children and the therapies used. Available evidences on the efficacy and risk of drugs used for the treatment of acute gastroenteritis and gastroesophageal reflux are to be evaluated in order to provide recommendations for clinical practice.

Methods. A literature review based on the analysis of rationale, evidence and implication in clinical practice was conducted to evaluate drug efficacy. Surveillance was observed in order to assess post-marketing safety data.

Results. Evidence on the efficacy of metoclopramide and domperidone for the treatment of vomiting due to acute gastroenteritis and gastroesophageal reflux in children is weak and poorly documented in clinical trials. On the other hand, the risk of adverse drug reactions is well known and well documented.

Paediatricians are advised to evaluate carefully the overall benefit-risk profile in every child before starting an antiemetic treatment, in order to avoid unneeded exposure among children.

Introduzione

Il monitoraggio delle segnalazioni spontanee in età pediatrica, presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), evidenzia una concentrazione di casi di reazioni avverse relative ai farmaci maggiormente utilizzati nei bambini, quali gli antibiotici, gli antipiretici, alcuni FANS, i prodotti per le malattie da raffreddamento ed alcuni farmaci appartenenti alla classe ATC A: apparato gastrointestinale e metabolismo¹.

Riguardo a quest'ultima classe è stato riscontrato un discreto numero di segnalazioni di reazioni avverse a seguito di somministrazione di farmaci per il vomito, in particolare con domperi-

done e metoclopramide, nonostante il fatto che quest'ultima molecola sia stata controindicata all'uso nei minori di 16 anni dal 2004.

Pur trattandosi di reazioni numericamente limitate e note per questi farmaci, considerate la loro gravità e l'ipotesi emergente di un uso inappropriato di medicinali contro il vomito, in presenza di incertezze sull'efficacia ed in assenza di specifiche linee-guida per il trattamento di questo sintomo nei bambini, si è ritenuto opportuno approfondire l'argomento con il Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Per condurre un'analisi approfondita sull'uso sono state inizialmente considerate le specialità medicinali autorizzate per il vomito, direttamente o indirettamente ad esempio con una specifica posologia nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per bambini minori di 12 anni, sintetizzate nella tabella I.

Successivamente è stato richiesto alle aziende titolari di specialità medicinali autorizzate per il trattamento della nausea e del vomito in età pediatrica, di trasmettere un rapporto di valutazione completo (corredato di documentazione scientifica a supporto) che comprendesse gli aspetti relativi all'efficacia ed alla sicurezza in età pediatrica.

Oltre alla documentazione fornita dalle aziende, sono state valutate le segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella RNF, i dati di vendita di ogni specialità medicinale coinvolta presenti nella banca dati Sirio (programma Sistemi Rapporti Informativi On-line) e la letteratura scientifica, con particolare attenzione ai lavori relativi all'efficacia.

È stata elaborata una scheda riassuntiva delle informazioni per singola molecola e dopo una prima valutazione, effettuata a luglio 2007, si è concordata con il gruppo di esperti la necessità di circoscrivere l'analisi ai principi attivi maggiormente utilizzati per il vomito acuto nei bambini specialmente se risultavano segnalate reazioni avverse.

L'approfondimento è stato quindi effettuato per domperidone, ondasetron e granisetron; per il domperidone in particolare è stata evidenziata una modalità di utilizzo delle supposte da 30 mg (unica formulazione in supposte presente in Italia) non in linea con il RCP.

Pertanto, prima ancora della stesura di un documento generale sul trattamento del vomito nei bambini, si è ritenuto necessario richiamare l'attenzione dei pediatri, e anche dei genitori, sul corretto uso del domperidone nei bambini, pubbli-

cando una raccomandazione sul portale dell'AIFA².

È stato poi redatto il presente documento, articolato in cinque parti, che fornisce un inquadramento del problema vomito nel bambino e dei relativi trattamenti, analizzando l'efficacia dei farmaci antiemetici nelle due principali tipologie di vomito pediatrico (in corso di gastroenterite ed in corso di reflusso gastroesofageo [RGE]) e fornendo per le molecole analizzate il rationale, le evidenze e le implicazioni per la pratica e la ricerca. Segue una sezione relativa alle reazioni avverse associate al trattamento ed infine, considerate le evidenze disponibili e le aree di incertezza ancora presenti, sono state affrontate le implicazioni per la pratica clinica e proposte alcune raccomandazioni.

Inquadramento del problema

Il vomito è un evento comune in età pediatrica ed è causato da diverse condizioni che determinano una "stimolazione" del centro del vomito situato a livello della sostanza reticolare. Il vomito nel bambino può essere acuto ed in questi casi, la maggioranza, è dovuto ad una infezione gastrointestinale, ma anche ad altre cause, come quelle chirurgiche. Nel lattante è una condizione che può avere una ricorrenza giornaliera e si identifica con il RGE. Entrambe le situazioni sono benigne ed hanno una evoluzione favorevole. Le raccomandazioni che sono state formulate in alcune linee-guida, sia per il trattamento acuto del vomito in corso di gastroenterite³ sia per il RGE⁴, sono molto prudenti nel consigliare l'utilizzo, in acuto o in cronico, di un farmaco antivomito, in considerazione del bilancio tra i potenziali rischi del trattamento e i discutibili benefici.

I farmaci disponibili per il trattamento del vomito appartengono a diverse classi, hanno diversi meccanismi di azione e sono disponibili in diverse formulazioni (tabella I). Alcuni di questi non hanno una formale autorizzazione per l'uso nel bambino e sono gravati da potenziali effetti collaterali, a volte severi. Il caso della metoclopramide, controindicata in Italia al di sotto dei 16 anni per l'evidenza di gravi reazioni di tipo extra-piramidale⁵, derivanti da segnalazioni spontanee e da studi di sorveglianza di tipo caso-controllo, è a riguardo emblematico.

A fronte di un dubbio beneficio del trattamento farmacologico del vomito nelle condizioni comuni descritte, nella pratica clinica l'utilizzo è molto diffuso, in particolare l'utilizzo della classe

Tabella I – Farmaci autorizzati per il vomito, direttamente o indirettamente, con una specifica posologia nel RCP per bambini minori di 12 anni.

ATC attivo	Principio	Specialità medicinale/Ditta	Fascia di rimborsabilità	Procedura*	Indicazioni
A04 Antiemetici e antinausea					
A04AA01	Ondasetron	Zofran GSK	A 57	N	Bambini di età superiore ai 4 anni: controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia, bambini di età inferiore ai 4 anni controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale; bambini di età superiore ai 2 anni profilassi e trattamento della nausea post-operatori
A04AA02	Granisetron	Kytril ROCHE	A 57	N	Indicato nella prevenzione e trattamento degli episodi acuti e ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia, e nella prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori
A04AD49	Dimenidrinato	Lomarin Geymonat	C bis	N	Antivomito, antinausea, antivertigine nelle cinestosi
		Motozina Biomedica Foscoma	C bis	N	Mal di mare, d'aereo, d'auto e di treno
		Travelgum Meda Pharma	C bis	N	Cinestosi (nausea e vomito durante i viaggi in auto, treno, aereo e nave)
		Valontan Recordati	C bis	N	Prevenzione e trattamento della nausea, del vomito e della vertigine, propri delle naupatie (mal di mare, d'auto, di treno, d'aereo)
		Xamamina Bracco	C bis	N	Mal di mare, d'aereo, d'auto e di treno
	Proclorperazina	Stemetil Teofarma	C	N	L'indicazione principale di Stemetil è il trattamento e la prevenzione del vomito e della nausea di ogni tipo
A03 Antispastici procinetici e anticolinergici					
A03FA03	Domperidone	Peridon Italmichici	C	N	Adulti: sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: sollievo dai sintomi quali nausea e vomito
		Motilium Janssen-Cilag	C	N	Adulti: sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: sollievo dai sintomi quali nausea e vomito
		Domperidone Jet Generici	C	M	Trattamento dei sintomi della dispepsia cronica postprandiale da rallentamento dello svuotamento gastrico con/ o da reflusso gastroesofageo (sensazione di peso o di gonfiore epigastrico o addominale, nausea e vomito, flatulenza e bruciore epigastrico). Trattamento sintomatico di nausea e vomiti
		Domperidone Teva	C	N	Adulti: trattamento dei sintomi di nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, disturbi del tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: trattamento dei sintomi legati a nausea e vomito
A03FA04	Bromopride	Procirex KG Italia	C	N	Disturbi digestivi psicosomatici in soggetti ansiosi e affaticati, discinesie gastro-duodenali e biliari, colonpatie spastiche, cefalee digestive e inappetenza
A03FA06	Clebopride	Motilex Almirall	C Confezione iniettabile: classe A		Discinesie gastroduodenali. Nausea e vomito di genesi organica o funzionale. Aerofagia e meteorismo. Disturbi digestivi psicosomatici. Coadiuvante nella terapia della malattia ulcerosa gastroduodenale. Disturbi digestivi da stasi gastrica. Sindrome da reflusso gastroesofageo. Vomito da chemioterapia antineoplastica. Colonpatie funzionali. Esplorazione radiologica del tratto gastrointestinale.

*Procedura di registrazione: nazionale (N), mutuo riconoscimento (M), centralizzata (E).

dei farmaci antagonisti dei recettori della dopamina (domperidone in particolare, ma anche metoclopramide). Questo si evince sia dai dati di prescrizione, sia dalle attitudini dichiarate dai pediatri in studi *ad hoc*. Una recente indagine⁶, condotta in Italia attraverso la distribuzione ai pediatri di un questionario strutturato per determinare il tasso di prescrizione di farmaci antiemetici in corso di gastroenterite acuta, evidenzia che il 79% di coloro che hanno risposto prescrive tali farmaci con preferenza per il domperidone seguito dalla metoclopramide. I dati di prescrizione della banca dati ARNO, riferiti al 2002 (anno precedente alla riclassificazione dei farmaci procinetici in classe di rimborsabilità C), hanno evidenziato che tra i farmaci della classe dei gastrointestinali vi è stata una prevalenza assoluta di prescrizione di procinetici (il domperidone ne costituiva da solo oltre l'80%) e la prescrizione era prevalente al di sotto dell'anno di vita⁷. Ne deriva che gran parte delle prescrizioni di farmaci gastrointestinali era indirizzata a lattanti con sintomatologia riferita al RGE, in modo direttamente proporzionale al ben noto vertiginoso aumento di questa diagnosi in lattanti con sintomi quali rigurgito, "coliche", irritabilità⁸.

Gli obiettivi della seguente revisione sono quelli di definire le evidenze a sostegno di un utilizzo dei farmaci antiemetici nelle due condizioni cliniche in cui sono maggiormente utilizzati: il vomito acuto in corso di gastroenterite e il RGE, con riferimento in quest'ultimo caso all'utilizzo del domperidone e della metoclopramide. Il bilancio tra i potenziali benefici del trattamento ed i rischi in età pediatrica e adolescenziale è stato valutato tenendo in considerazione gli eventi avversi segnalati negli studi clinici controllati (RCT), la segnalazione spontanea degli eventi avversi alla RNF e la revisione dei casi di reazioni avverse segnalati in letteratura, associati in modo particolare all'uso del domperidone nei pazienti < 17 anni.

L'efficacia dei farmaci antivomito in corso di gastroenterite

Il razionale

La gastroenterite acuta è la principale causa di vomito acuto nei bambini al di sotto dei 3 anni e rappresenta una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso e di ricovero ospedaliero. Il vomito si associa spesso alla diarrea e negli Stati Uniti oltre 200.000 bambini al di sotto dei 5 anni richiedono in un anno un trattamento per la reidratazione do-

vuta alla gastroenterite⁹. In Italia le patologie "esofagite, gastroenterite e miscelanea malattie apparato digerente" (*Diagnosis Related Group - DRG 184* età minore 18 anni) risultano essere la principale causa di ricovero ospedaliero in età pediatrica, come confermato da una recente indagine condotta sulle dimissioni pediatriche della Regione Lombardia¹⁰.

Il trattamento della gastroenterite si basa sul presidio fondamentale della reidratazione che, nella stragrande maggioranza dei casi, è possibile eseguire per via orale. Documenti di riferimento redatti e pubblicati da parte di società scientifiche o di gruppi di esperti^{3,11-13} non raccomandano i farmaci antiemetici nei bambini piccoli nei casi di gastroenterite a causa dei potenziali effetti collaterali e i dubbi benefici.

L'obiettivo del trattamento farmacologico sintomatico per il vomito dovrebbe rispondere ad alcuni quesiti clinici che possono essere così riassunti: a) gli antiemetici sono in grado di aumentare la percentuale di bambini che non vomitano a breve distanza dalla loro somministrazione?; b) è possibile favorire in questo modo la reidratazione orale?; c) è possibile, di conseguenza, ridurre la percentuale dei bambini che richiedono l'ospedalizzazione o che fanno ricorso di nuovo ai servizi sanitari?

Un'altra misura di esito, difficile da valutare, è quella del benessere del bambino (e della famiglia) che potrebbe migliorare dalla riduzione del senso di nausea e del numero di episodi di vomito.

Le evidenze

Le risposte ai quesiti clinici formulati si possono ricavare dalle evidenze prodotte da RCT verso placebo. Una metanalisi Cochrane¹⁴ che ha considerato (rispetto a precisi criteri di inclusione ed esclusione) tutti gli RCT che hanno valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici nel ridurre il vomito da gastroenterite in bambini ed adolescenti ha identificato solo 3 RCT¹⁵⁻¹⁷: due hanno utilizzato l'ondansetron verso placebo^{16,17}, uno l'ondansetron verso metoclopramide e verso placebo¹⁵. Un'altra metanalisi, di Szajewska et al.¹⁸, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'ondansetron nel vomito da gastroenterite, oltre ai tre RCT inclusi nella metanalisi della Cochrane, ha considerato anche il lavoro di Reeves et al.¹⁹. Complessivamente il numero dei pazienti reclutati nei 4 RCT è di 502 bambini di cui 243 trattati con placebo, 247 con ondansetron e 12 con metoclopramide. L'età di inclusione dei pazienti è variabile e nello studio di Reeves et al.¹⁹ è compresa tra 1 mese e 22 anni. In un solo studio¹⁵ è specificata la pos-

sibile eziologia della gastroenterite. Due RCT hanno previsto l'uso dell'ondansetron per via orale e due per via endovenosa.

Rispetto ai quesiti clinici formulati relativi alla valutazione di efficacia del trattamento con farmaci antivomito, i risultati cumulativi di 3 RCT, per un totale (N) di 466 pazienti, evidenziano che l'ondansetron rispetto al placebo è più efficace nel far cessare il vomito entro 1-3 ore dalla somministrazione (RR: 1,3; IC 95%: 1,2-1,5; NNT: 5; 95% IC: 4-8), ma questo risultato non è più evidente a distanza di 24 ore (3 RCT, N=144, RR: 1,2; IC 95%: 0,9-1,7), probabilmente perché, nella stragrande maggioranza dei casi, il vomito tende a risolversi spontaneamente. L'ondansetron riduce il numero di casi che hanno la necessità di eseguire la reidratazione endovenosa (due RCT, N=359, RR: 0,4; IC 95%: 0,3-0,7, NNT: 7; IC 95%: 5-14), ma non sembra ridurre il numero di ospedalizzazioni e di casi che fanno di nuovo ricorso al Pronto Soccorso (tabella II). In un solo studio¹⁷ era prevista come misura di outcome la valutazione comparativa del quantitativo di soluzione reidratante assunto che è risultata essere a favore del trattamento con ondansetron rispetto al placebo (differenza media 43 ml, 95% IC: 15,5-70,5), anche se la rilevanza clinica del risultato ottenuto è molto discutibile.

L'unico RCT in doppio cieco che ha valutato l'efficacia della metoclopramide rispetto all'ondansetron e al placebo è quello di Cubeddu et al.¹⁵. I pazienti reclutati sono stati 12 per ciascun braccio di trattamento e hanno ricevuto il trattamento per via endovenosa. Sebbene il lavoro non riporti una precisa stima del tempo in cui i pazienti hanno smesso di vomitare, il numero dei casi che non hanno più vomito in un periodo di osservazione compreso tra 0-24 ore è più alto nel gruppo ondansetron (7/12, 58%) e metoclopra-

mide (4/12, 33%) rispetto al gruppo placebo (2/12, 17%). La differenza tra i pazienti trattati con metoclopramide e quelli trattati con il placebo, anche se a favore del trattamento, non risulta statisticamente significativa, probabilmente per la bassa numerosità del campione in studio.

Riguardo all'efficacia del domperidone, è stato pubblicato un solo RCT da van Eygen et al.²⁰ nel 1979. Questo lavoro non è stato incluso nella meta-analisi della Cochrane¹⁴ perché non era rispondente alle misure di outcome previste nella revisione. In sintesi, gli autori hanno incluso nel RCT in doppio cieco 60 bambini di età compresa tra 2-6 anni che erano stati ospedalizzati per gastroenterite. I bambini sono stati randomizzati a ricevere le supposte di placebo (N=20), domperidone 30 mg (N=20) o metoclopramide 10 mg (N=20) (formulazione non disponibile in Italia) all'inizio dello studio e sino ad un massimo di 3 volte al giorno durante il periodo di osservazione di 24 ore. I bambini trattati con domperidone hanno avuto bisogno di un minore numero di supposte per il controllo del vomito rispetto a quelli trattati con metoclopramide (P<0,05) o placebo (P<0,05). La nausea e il vomito sono migliorati nei bambini trattati con domperidone. Le misure di outcome rilevanti (maggiore facilità nella reidratazione orale, riduzione della frequenza di ospedalizzazione e nuovo ricorso al Pronto Soccorso) non sono state considerate.

Riguardo agli eventi avversi non sono segnalate significative differenze tra i gruppi, fatta eccezione per la maggiore incidenza di diarrea nei pazienti tratti con ondansetron e metoclopramide. Non è possibile definire la stima puntuale di questo evento avverso associato al trattamento^{14,18}.

Tutti gli studi analizzati sono stati sponsorizzati da industrie farmaceutiche.

Tabella II – Valutazione dell'efficacia dell'ondansetron vs placebo nel trattamento del vomito acuto da gastroenterite .

Misure di esito	RCT (n)	Ondansetron/ Controlli (n)	RR (95% IC)	NNT (95% IC)
Cessazione del vomito (entro 1-3 ore)	3	235/231	1,3 (1,2-1,5)	5 (4-8)
Cessazione del vomito in 24 ore	2	76/68	1,2 (0,9-1,9)	NS
Reidratazione endovena	2	181/178	0,4 (0,3-0,7)	7 (5-14)
Ospedalizzazione	3	235/231	0,6 (0,4-1,01)	NS
Nuovo ricorso al Pronto Soccorso	3	235/227	1,3 (0,8-2,2)	NS

Legenda: n = numero (studi o pazienti); RCT = Studio clinico randomizzato controllato; RR = Rischio relativo; IC = Intervallo di confidenza;

NNT: Number Needed to Treat, numero di pazienti da trattare per avere un successo terapeutico in più.

(Modificata; tratto da Szajewska H, Gieruszczak-Bia ek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 393-400).

Le implicazioni per la pratica e la ricerca

Per una condizione così comune come quella del vomito acuto da causa infettiva è davvero sorprendente documentare che il numero di RCT di discreta qualità metodologica sia così esiguo e riguardi prevalentemente l'ondansetron²¹. Questo a fronte del largo utilizzo che viene fatto nella pratica clinica pediatrica italiana del domperidone e della stessa metoclopramide. Pertanto quello che può essere valutato nel profilo di efficacia dei farmaci antivomito nella gastroenterite riguarda solo l'ondansetron (4 RCT, di cui due hanno utilizzato la formulazione per via e.v). L'uso del farmaco rispetto al placebo è in grado di aumentare la probabilità che il vomito non sia più presente a breve distanza dal trattamento, anche se il guadagno numerico non è così rilevante (NNT: 5; IC: 4-8). Lo è ancora di meno, ma è sicuramente clinicamente più rilevante, il numero dei pazienti che bisogna trattare per evitare il ricorso alla reidratazione endovenosa (NNT=7; IC: 5-14), anche se questo risultato potrebbe favorire il ricorso convinto alla reidratazione orale che è ancora relativamente poco utilizzata.

A fronte di questi potenziali vantaggi, bisogna considerare che vi è il rischio (teorico) che bloccare farmacologicamente il vomito potrebbe far misconoscere patologie di pertinenza chirurgica in caso di casi clinici non chiaramente deponenti per la diagnosi di gastroenterite acuta¹⁸. Inoltre, paradossalmente, bloccare il vomito potrebbe far perdere di vista il fondamentale obiettivo del trattamento della gastroenterite che è quello della reidratazione orale²². Un ultimo rilevante aspetto riguarda quello dei costi e del profilo di sicurezza che non sono stati analizzati in modo soddisfacente. L'ondansetron è un farmaco relativamente costoso e gli studi condotti non hanno chiaramente dimostrato una riduzione dei ricoveri ospedalieri. Inoltre non conosciamo con sicurezza il profilo di sicurezza della classe degli antagonisti selettivi dei recettori HT3 nei bambini. Questi due punti devono essere oggetto di futuri RCT e di studi di post-marketing.

Il trattamento con ondansetron non andrebbe preso in considerazione nei casi che non sono a forte rischio di disidratazione. Negli altri casi il trattamento potrebbe essere considerato, ma non vi sono evidenze sufficienti per raccomandarlo per un uso routinario, se non in un regime controllato di sorveglianza che ne valuti il profilo di efficacia e sicurezza. Peraltro le indicazioni attualmente autorizzate per i bambini sono limitate ad altre tipologie

di vomito quali il post-chirurgico e da chemioterapia. Per quanto riguarda il domperidone (e la stessa metoclopramide) non è possibile al momento trarre alcuna conclusione definitiva sulla loro efficacia nel vomito da gastroenterite e sarebbe necessario definire studi clinici *ad hoc*, con precise e rilevanti misure di outcome, che siano comparativi verso placebo e lo stesso ondansetron.

Il domperidone e la metoclopramide nel trattamento del reflusso gastroesofageo

Il razionale

Per RGE si intende il passaggio involontario, ripetuto nel tempo, del contenuto gastrico in esofago. Si è soliti distinguere: a) *un RGE semplice o funzionale* che è un fenomeno fisiologico-maturativo che interessa i lattanti nei primi mesi di vita e che è destinato a risolversi entro il primo anno di età; b) la *malattia da reflusso* (MRGE) essenzialmente legata agli effetti del reflusso, a volte presente anche senza rigurgiti che persiste nel tempo e a volte si manifesta entro il secondo anno di vita; c) il *RGE secondario* da cause meccanico/ostruttive, cause infettive, malattie metaboliche (rare e con sintomi e segni associati) o da intolleranza alle proteine del latte vaccino.

Il RGE semplice è il segno più banale dell'esistenza di una situazione di imperfetta continenza dello sfintere esofageo inferiore e interessa dal 20% al 67% dei lattanti²³. Il rigurgito "in sé" non è segno di "patologia" e, in altre parole, se rimane un segno isolato, non obbliga ad iniziare un iter diagnostico-terapeutico.

In letteratura esiste molta confusione sui criteri clinici e di diagnostica strumentale che distinguono una condizione di RGE semplice da quella della MRGE. Ne deriva che mancano precise stime di prevalenza della MRGE e che le attitudini terapeutiche dei pediatri nella gestione dei casi di reflusso risultano essere molto eterogenee²⁴ e non conformi alle raccomandazioni che sono state pubblicate nel 2001 dall'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGAN)⁴, che non basate su un grading di evidenza della forza delle raccomandazioni riportate.

Il trattamento del RGE semplice si basa nella stragrande maggioranza dei casi su procedure di osservazione clinica del bambino e sulla rassicurazione dei genitori⁴. Nei casi di sospetto fondato di una MRGE le opzioni prevedono o una conferma diagnostica con indagini strumentali (PH-

metria, manometria, endoscopia), che tuttavia in alcuni casi correlano poco con i sintomi del reflusso o sono poco predittivi della risposta al trattamento²⁵, o un trattamento empirico con farmaci di provata efficacia con l'obiettivo di valutare la risposta clinica nell'arco di 2-4 settimane⁴.

Le misure farmacologiche prevedono l'utilizzo dell'alginato, dei farmaci procinetici (il domperidone, la metoclopramide) e dei farmaci antiacidi (anti H₂, inibitori di pompa, IPP)²⁶.

Per quanto riguarda i procinetici, la cisapride sino al 2000 (anno del suo ritiro dal commercio) era comunemente utilizzata nel trattamento del RGE, sebbene la metanalisi della Cochrane²⁷ avesse dimostrato che vi erano poche evidenze a supporto dell'efficacia del farmaco²⁸. Con il ritiro dal commercio della cisapride, il domperidone, in particolare, ma anche la metoclopramide sono largamente utilizzati per il trattamento del RGE.

L'obiettivo della terapia farmacologica della MRGE dovrebbe rispondere a determinati quesiti clinici che possono essere così riassunti: il trattamento è in grado di a) migliorare la sintomatologia clinica indicativa di RGE e le complicanze (vomito, pianto, irritabilità, episodi di *apparent life-threatening events* –ALTE–, anemizzazione)?; b) modificare il peso?; c) modificare gli episodi di reflusso che sono stati valutati come patologici con la PH-metria o manometria?; d) modificare i segni endoscopici di esofagite da reflusso (grado di esofagite, anche istologica)?

Le evidenze

Sono state pubblicate due revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia del domperidone²⁹ e della metoclopramide³⁰ verso placebo nel trattamento del RGE.

I 4 RCT³¹⁻³⁴ che hanno valutato l'efficacia del domperidone hanno incluso una popolazione di bambini che risulta essere molto eterogenea per età (da 1 mese a 11 anni), durata del trattamento e misure di outcome valutate (tabella III). Queste sono poco rispondenti a quelle che abbiamo considerato come rilevanti in merito ai quesiti clinici sull'efficacia della terapia farmacologica.

I due studi pubblicati nel 1979^{31,32} riportano una generica efficacia del trattamento nella riduzione del sintomo 'vomito' valutata, in entrambi i lavori, a solo due settimane dall'inizio della terapia. I RCT di Bines³³ e Carraccio³⁴, pubblicati agli inizi degli anni '90, non dimostrano chiaramente l'efficacia del solo domperidone rispetto al placebo nel miglioramento del reflusso, che è sta-

to valutato con una misurazione dei sintomi clinici e dell'indice di reflusso³³ o con il solo indice di reflusso alla PH-metria³⁴. Non sono riportati eventi avversi associati al trattamento, ma va considerato il numero limitato di bambini reclutati e la breve durata del trattamento. La revisione conclude che ci sono evidenze molto limitate a sostegno dell'efficacia del domperidone nel ridurre i sintomi del reflusso semplice e della MRGE²⁹.

Per quanto riguarda la metoclopramide, la revisione della Cochrane³⁰ ha considerato sette RCT^{32,35-40} verso placebo nel trattamento del RGE nei bambini al di sotto dei 2 anni di età. Anche in questo caso gli studi risultano essere molto eterogenei per modalità del trattamento e misure di outcome considerate. In 3 studi il periodo di osservazione è inferiore a 7 giorni di terapia. La metà degli studi dimostrerebbe l'efficacia del farmaco nel migliorare l'indice di reflusso e la sintomatologia, mentre gli altri RCT non evidenziano alcun beneficio rispetto al placebo. Gli effetti collaterali riportati sono più frequenti nel gruppo trattato con metoclopramide rispetto al placebo, con una differenza di rischio del 26% (95% IC: dal 0,2% al 53%)³⁰. Anche per la metoclopramide i risultati dei RCT pubblicati non forniscono adeguate risposte in merito alla efficacia del farmaco nel migliorare i sintomi indicativi di vera malattia da reflusso.

Le implicazioni per la pratica e la ricerca

Nella pratica clinica e negli studi clinici rivolti a definire l'efficacia dei trattamenti nei casi di RGE, il primo aspetto di rilievo riguarda la definizione e caratterizzazione dei bambini che presentano un RGE semplice (fisiologico) rispetto a quelli con malattia da reflusso (patologico). I risultati di recenti sorveglianze sulle attitudini e la pratica clinica dei pediatri del Nord America relativi alla gestione dei casi di reflussi mostrano che molti bambini sono trattati come se avessero una MRGE, quando invece presentano un reflusso fisiologico²⁴. Il primo obiettivo di future programmi di educazione e di ricerca deve pertanto essere rivolto ad evitare il trattamento inutile (spesso con farmaci procinetici) dei "vomitatori felici".

Il secondo punto di rilievo che si ricava dalla valutazione degli studi clinici pubblicati sull'uso dei procinetici è che mancano chiare evidenze a supporto di un loro uso nei casi con RGE, a fronte di potenziali rischi, in particolare per quanto riguarda la metoclopramide⁴¹. Nei casi di vera MRGE il trattamento di scelta prevede l'uso degli antiacidi (anti-H₂ e inibitori pompa protonica)^{4,26,42-44}, mentre l'u-

Tabella III – Sintesi dei clinical trial randomizzati sull'efficacia del domperidone nei bambini con reflusso gastroesofageo (modificata).**BINES³³ 1992**

Metodi	Trial controllato, randomizzato in doppio cieco. Metodo di randomizzazione non riportato
Partecipanti	17 bambini (inclusi 7 con altre malattie rilevanti) di età compresa tra 5 mesi ed 11,3 anni con MRGE diagnosticato clinicamente, radiologicamente e con pH-metria
Trattamento	4 settimane con 0,6 mg/kg di domperidone o placebo, tre volte al giorno
Risultati	Nessuna differenza significativa nei sintomi dopo 4 settimane di trattamento con domperidone o placebo. Riduzione maggiore del 25% degli episodi di reflusso entro due ore dal pasto in tutti i 7 pazienti trattati con domperidone contro un solo bambino degli otto trattati con placebo. La valutazione entro le due ore dai pasti non era un outcome come predefinito. I dati oltre le 2 ore non sono stati riportati
Note	Marcate differenze di base tra i due gruppi in trattamento: età media gruppo domperidone 3,6 anni vs 2,4 anni del gruppo placebo; numero di episodi di vomito nel gruppo domperidone 69 vs 16 nel gruppo placebo; età media e fasce di età non rappresentative di quelle in cui è prescritto il trattamento del RGE o della MRGE. Trial di piccole dimensioni
Sintesi	Trial di difficile interpretazione a causa della selezione dei dati, dell'analisi ad hoc scelta a posteriori, degli squilibri di partenza e del gruppo di età più elevato

CARROCCIO³⁴ 1993

Metodi	Trial randomizzato controllato in doppio cieco. Randomizzazione a blocchi e stratificazione per grado di RGE
Partecipanti	80 bambini di età compresa tra 1 e 18 mesi, diagnosi di RGE confermata da criteri radiologici e pH-metria
Trattamento	8 settimane con: A) domperidone 0,3 mg/kg + magnesio idrossido + alluminio idrossido B) domperidone 0,3 mg/kg + alginato C) domperidone 0,3 mg/kg D) placebo. Tutti i trattamenti erano somministrati prima dei pasti, frequenza giornaliera non specificata
Risultati	Ad eccezione del numero degli episodi di reflusso non è fornito alcun dato clinico. Gli autori segnalano che tutti i pazienti avevano sintomi severi, ma non è fornito alcun dettaglio. Nel gruppo C vi è stata una riduzione della mediana del numero degli episodi di reflusso da 59 a 48,5 (P <0,009) contro una riduzione da 68 a 65 nel gruppo D. Non vi è stata nessuna riduzione della percentuale totale del tempo di reflusso
Note	I gruppi A e B non sono stati inclusi nella revisione sistematica, perché includevano altre terapie. Nessuna differenza significativa nel grado di miglioramento tra i bambini trattati con domperidone da solo ed i bambini trattati con placebo. Nessun evento avverso riportato
Sintesi	Nessuna evidenza di efficacia del domperidone nel sollievo dei sintomi

DE LOORE³² 1979

Metodi	Trial randomizzato placebo-controllato in doppio cieco. Metodo di randomizzazione non riportato
Partecipanti	47 bambini di età compresa tra 3 settimane e 7 anni con rigurgiti cronici, eccessivi e vomito. Diagnosi di MRGE effettuata clinicamente
Trattamento	2 settimane con domperidone 0,3 mg/kg t.i.d., metoclopramide 0,3 mg/kg t.i.d. al giorno o placebo
Risultati	Dati grezzi non forniti. Gli sperimentatori hanno valutato i sintomi di nausea e vomito; dopo 2 settimane di trattamento il 75% dei bambini trattati con domperidone non ha presentato vomito, verso il 43% dei bambini trattati con metoclopramide ed il 7% del gruppo placebo. Non sono stati riportati eventi avversi
Note	Differenze di base tra i gruppi domperidone e placebo: età media 9 mesi nel gruppo domperidone vs 6 mesi dei gruppi trattati con metoclopramide e placebo. La nausea è molto difficile da valutare in un bambino che ancora non parla (6-9 mesi)
Sintesi	Trial di piccole dimensioni, potenza inadeguata; viene comunque mostrata una qualche efficacia per il sollievo sintomatico di nausea e vomito

CLARA³¹ 1979

Metodi	Trial randomizzato placebo-controllato in doppio cieco. Metodo di randomizzazione non riportato
Partecipanti	32 bambini di età compresa tra i 2,5 mesi e i 10 anni con rigurgiti cronici e vomito, MRGE non diagnosticato clinicamente
Trattamento	2 settimane con domperidone 0,3 mg/kg per tre volte al giorno o placebo
Risultati	Valutati nausea, vomito, conati e rigurgito; dopo 2 settimane a causa degli scarsi risultati in 7 dei 14 pazienti trattati con domperidone la dose è stata raddoppiata. Dopo 4 settimane è stato ottenuto un buon risultato nel 93% dei trattati con domperidone contro il 33% dei controlli (P <0,05)
Note	Età mediana 4 anni nel gruppo domperidone vs 6 anni nel gruppo controllo
Sintesi	Trial di piccole dimensioni; alcune evidenze di efficacia del domperidone per il sollievo sintomatico di nausea e vomito nei bambini più grandi (età mediana 5 anni); evidenze di efficacia nel 50% dei pazienti solo a dosaggi più elevati

so del domperidone non ha al momento formale indicazione. Il suo utilizzo potrà essere riconsiderato solo nel caso in cui saranno disponibili evidenze robuste da futuri RCT in grado di valutare il profilo di beneficio rispetto ai rischi del trattamento, in popolazioni selezionate di bambini con MRGE⁴⁵.

Gli eventi avversi associati all'uso dei farmaci antiemetici

Nella RNF sono state inserite segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte in bambini a seguito della somministrazione di farmaci antiemetici in particolare domperidone e metoclopramide. Nelle tabelle IV e V vengono sintetizzati i casi di sospette reazioni avverse gravi insorte tra gennaio 2001 e settembre 2007 a seguito della somministrazione rispettivamente di domperidone e metoclopramide. Nessuna segnalazione pediatrica è invece pervenuta per ondasetron e granisetron,

forse anche a causa del loro uso limitato e prevalentemente specialistico.

Per il domperidone emerge un quadro di uso inappropriato con esposizione a sovradosaggio nei bambini piccoli. Per la metoclopramide si può notare nel corso degli anni un innalzamento dell'età dei bambini esposti, ma anche in questo caso si evidenzia un uso inappropriato, in primo luogo perché il farmaco continua ad essere somministrato a bambini pur essendo controindicato fino a 16 anni, in secondo luogo perché i soggetti esposti al trattamento proprio per l'età più avanzata non rappresentano le popolazioni valutate nei pochi e limitati studi clinici condotti per valutare l'efficacia del farmaco.

Oltre ai dati della RNF, i risultati dello studio multicentrico "Sicurezza dei farmaci in pediatria"⁴⁶, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità per identificare eventi avversi a farmaci e vaccini che richiedono il ricovero tramite pronto soccorso, mostrano un profilo di reazioni neurologiche a segui-

Tabella IV – Segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi a domperidone (RNF).

Data reazione	Età	Sesso	Esito	Reazioni avverse	Principio attivo (tipo di somministrazione)*	Posologia e durata terapia
13/07/2002	6 mesi	F	Dato non disponibile	Convulsioni	Domperidone (S)	60 mg die per 2 giorni
17/02/2004	6 mesi	F	Dato non disponibile	Disturbo extrapiramidale, ipertono	Domperidone (S)	22,5 mg 1 volta per 1 giorno
08/04/2006	4 mesi	M	Risoluzione	Ipertono, febbre	Domperidone (S)	30 mg 1 volta
24/06/2002	4 anni	M	Risoluzione	Eruzione maculare	Domperidone (S)	1 unità posologica 4 volte
26/02/2003	2 anni	F	Risoluzione	Convulsioni tonico-cloniche, ipertono, opistotono	Domperidone (S)	120 mg die per 2 giorni
13/09/2005	18 mesi	F	Risoluzione	Apatia, lamentoso, sonnolenza	Domperidone (S)	30 mg 1 volta
16/03/2007	2 anni	M	Risoluzione	Sintomi extrapiramidali	Domperidone (S)	5 ml 2 volte + 1 supposta
17/04/2003	12 anni	M	Dato non disponibile	Distonia	Domperidone (S)	10 ml 1 volta
20/04/2005	5 anni	F	Risoluzione	Discinesia, distonia	Domperidone (S) Paracetamolo (C) Metimazolo (C) Calaritromicina (C)	30 mg 3 volte - - -
10/10/2006	5 anni	F	Risoluzione	Sindrome extrapiramidale	Domperidone (S)	Posologia non disponibile 2 giorni di terapia
27/01/2007	6 anni	F	Risoluzione	Cefalea, sonnolenza, rigidità nucale	Domperidone (S) Paracetamolo (C)	30 mg 3 volte die per 2 giorni -
15/06/2007	8 anni	M	Risoluzione	Eruzione papuloeritematosa da farmaci, difficoltà nella respirazione	Domperidone (S)	30 mg die per 1 giorno
22/04/2004	13 anni	M	Risoluzione	Disturbo extrapiramidale	Domperidone (S) Paracetamolo (C)	60 mg 3 volte 500 mg

*Tipo di somministrazione: S = sospetto, C = concomitante.

Tabella V – Segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi a metoclopramide in soggetti di età < 16 anni (RNF).

Data reazione	Età	Sesso	Esito	Reazioni avverse	Principio attivo (tipo di somministrazione)*	Posologia e durata terapia
11/04/2002	5 mesi	M	Non ancora guarito	Opistotono	Metoclopramide (S)	1,5 mg im 1 volta
18/10/2003	3 mesi	F	Risoluzione	Opistotono	Metoclopramide (S)	10 gtt 4 volte 1 giorno
16/05/2003	7 mesi	F	Risoluzione	Tremore	Metoclopramide (S)	5 mg im 1 volta
20/12/2001	2 anni	F	Risoluzione	Convulsioni, cianosi, ipertono, ipotonia, sincope, disturbo visivo	Metoclopramide (S)	12 gtt die per 2 giorni
17/02/2005	3 anni	M	Risoluzione	Tensione muscolare	Metoclopramide (S); Paracetamolo (C)	10 ml 2 volte per 3 giorni -
24/05/2001	9 anni	F	Dato non disponibile	Distonia	Metoclopramide (S)	Non disponibile
23/09/2001	11 anni	M	Risoluzione	Ipertonia, parestesia	Metoclopramide (S)	10 mg im 1 volta
12/01/2002	7 anni	M	Risoluzione	Disturbo extrapiramidale	Metoclopramide (S)	10 mg 3 volte 2 giorni
27/08/2002	10 anni	F	Risoluzione	Sintomi neurologici	Metoclopramide (S)	10 mg im 1 volta
13/02/2002	6 anni	M	Risoluzione	Distonia, Tremore	Metoclopramide (S)	14 mg die per 2 giorni
01/10/2002	6 anni	M	Risoluzione	Tronco incurvato all'indietro, trisma	Metoclopramide (S)	5 mg im 1 volta
27/01/2003	9 anni	F	Risoluzione	Disturbo extrapiramidale	Metoclopramide (S); Tietilperazina maleato (S)	30 mg die per 1 giorno 20 mg die per 1 giorno
20/03/2003	7 anni	M	Risoluzione	Diplopia, strabismo	Metoclopramide (S) Amoxicillina (C)	15 mg im 3 volte -
14/08/2004	12 anni	F	Risoluzione	Difficoltà di equilibrio	Metoclopramide (S) Solfato ferroso + acido ascorbico C (C)	40 mg die per 2 giorni -
14/02/2007	10 anni	M	Risoluzione	Distonia	Metoclopramide (S) Neomicina solfato + bacitracina (C) Paracetamolo (C)	20 mg die per 4 giorni - -
01/05/2007	9 anni	M	Risoluzione	Sindrome extrapiramidale	Metoclopramide (S) Cefalexina (C) Paracetamolo (C)	10 mg 2 volte per 3 giorni per 1 giorno
30/05/2007	6 anni	M	Risoluzione	Disturbo extrapiramidale	Metoclopramide (S)	5 mg 1 volta
14/07/2007	11 anni	F	Risoluzione	Spasmi muscolari, opistotono, torcicollo	Metoclopramide (S)	10 mg 3 volte
03/02/2005	15 anni	F	Risoluzione	Disturbo extrapiramidale	Metoclopramide (S)	5 ml 3 volte (3 giorni)
11/01/2007	14 anni	F	Dato non disponibile	Disturbo extrapiramidale, contrattura muscolare	Metoclopramide (S)	2 unità posologiche die per 1 giorno
05/02/2007	15 anni	F	Risoluzione	Sindrome extrapiramidale	Metoclopramide (S)	3 unità posologiche die Per 2 giorni

*Tipo di somministrazione: S = sospetto, C = concomitante.

to della somministrazione di metoclopramide o domperidone simile a quello originato dalle segnalazioni spontanee. Nelle tabelle VI e VII vengono sintetizzate le caratteristiche dei bambini con reazioni neurologiche che hanno assunto rispettivamente metoclopramide e domperidone (domperidone, i dati non sono stati ancora pubblicati).

I risultati riportati confermano quanto noto in letteratura in merito ai rischi di eventi avversi neurologici nei casi di trattamento in particolare con la metoclopramide^{41,47,48} ma anche con il domperidone^{47,51}, soprattutto nei casi di un uso non conforme alla posologia consigliata. Questo si verifica nel caso del domperidone per l'uso della formulazione in supposte. Considerati l'età dei pazienti a cui si riferiscono le segnalazioni (6 delle 11 segnalazioni riguardano bambini con età inferiore ai due anni), il quantitativo di domperidone presente nella confezione di supposte per bambini autorizzata in Italia (30 mg) e la posologia prevista nel RCP, emerge un ricorrente uso inappropriato, con esposizione dei bambini a sovradosaggio del farmaco. La posologia riportata nel RCP per la formulazione in supposte fa riferimento al peso del bambino e viene indicato: 1 supposta da 30 mg 2 volte al giorno per un bambino con peso superiore a 15 Kg. Al riguardo va ricordato che tale peso si raggiunge intorno ai 2 anni, pertanto i casi segnalati in bambini di pochi mesi dimostrano un uso sovradosato ed inappropriato del domperidone.

Implicazioni e raccomandazioni

Il vomito è un evento comune in età pediatrica determinato da molte condizioni, le più frequenti delle quali, la gastroenterite acuta ed il RGE fisiologico, non richiedono necessariamente un trattamento farmacologico.

Le evidenze disponibili documenterebbero, nei casi di vomito in corso di gastroenterite, l'efficacia per molecole di più recente registrazione (ondansetron), ma con ristrette indicazioni autorizzate per i bambini e con modalità d'uso più adatte ad una gestione ospedaliera del farmaco. Per quanto riguarda il domperidone e la metoclopramide, le evidenze sono deboli e confuse dalle condizioni di utilizzo e dall'eterogeneità delle popolazioni studiate. A fronte di un loro beneficio molto dubbio i dati di sorveglianza post-marketing hanno confermato i potenziali rischi di insorgenza di reazioni avverse nei bambini.

L'andamento dei consumi sembrerebbe confermare la tendenza a trattare comunque farmacologicamente il vomito. Vale la pena di ricordare che ogni terapia farmacologica espone i pazienti al rischio di effetti indesiderati, ma nel caso di un trattamento inappropriato tale esposizione è ingiustificata oltre che inutile in caso di situazioni autolimitanti.

In conclusione la scelta dell'intervento da effettuare nel caso di un bambino che vomita deri-

Tabella VI – Caratteristiche dei bambini che hanno assunto metoclopramide con reazioni neurologiche (periodo 2004-2006) [studio ISS "Sicurezza dei farmaci in pediatria"⁴⁶].

Reazione	Data ricovero*	Sesso	Età (anni)	Peso (kg)	Dose	Durata d'uso (giorni)	Altri farmaci	Indicazioni
Sintomi extrapiramidali	09/02/2004	F	7	25	1/2 fiala	1	-	Vomito
Perdita di coscienza di durata imprecisata, vomito, vertigine ed offuscamento del visus	15/03/2004	F	13	50	15 ml	4	Budesonide, salbutamolo	Vomito
Sintomi extrapiramidali	10/04/2004	M	12	45	30 mg	2	-	Vomito
Sintomi extrapiramidali	30/05/2004	F	14	53	2-3 cp/die	1	Celecoxib	Cefalea
Sintomi extrapiramidali	22/07/2004	F	9	30	1 fiala	1	-	Vomito
Sintomi extrapiramidali	10/02/2005	M	9	32	1 fiala	1	-	Vomito
Sintomi extrapiramidali	27/06/2005	F	8	26	1 fiala	1	-	Vomito
Sintomi extrapiramidali	04/08/2005	M	3	16	1/2 fiala	1	-	Vomito
Sintomi extrapiramidali	21/02/2006	M	3	14,5	1/3 fiala	1	Vaccino esavalente, domperidone, potassio citrato+sodio citrato +complesso vitaminico	Vomito
Sintomi extrapiramidali	14/04/2006	F	8	-	1 misurino	2	Acido niflumico	Non specificata
Sintomi extrapiramidali	19/11/2006	F	3 mesi	6	5 gtt/2	2	-	Dispepsia

*Tutti i ricoveri sono avvenuti subito dopo l'ultima assunzione del farmaco.

Tabella VII – Caratteristiche dei bambini che hanno assunto domperidone con reazioni neurologiche (periodo 2000-2006) [studio ISS "Sicurezza dei farmaci in pediatria - dati non pubblicati"].

Reazione	Data ricovero*	Sesso	Età (anni)	Peso (kg)	Dose	Durata d'uso (giorni)	Altri farmaci	Indicazioni
Sintomi extrapiramidali	09/02/2004	F	7	25	1/2 fiala	1	-	Vomito
Perdita di coscienza di durata imprecisata, vomito, vertigine ed offuscamento del visus	15/03/2004	F	13	50	15 ml	4	Budesonide, salbutamolo	Vomito
Sintomi extrapiramidali	10/04/2004	M	12	45	30 mg	2	-	Vomito
Neuropatia periferica	29/01/2002	F	7	30	5 ml	3	Ketoprofene	Vomito
Sintomi extrapiramidali	10/11/2001	M	12	33	3/4 di supp da 60 mg	1	Metamizolo, paracetamolo	Vomito
Crisi convulsiva	08/04/2003	F	21 mesi	11	5 ml	2	Paracetamolo	Vomito
Crisi convulsiva	15/12/2003	F	2 mesi	5,8	1,25 X 5	4	Ferromaltoso	Vomito
Crisi convulsiva	26/11/2000	F	6 mesi	7,7	20 ml	21	Vaccino polio, difterite, pertosse, meningite e tetano, Claritromicina, salbutamolo, beclometasone, betametasona, ranitidina	RGE**
Crisi convulsiva	17/12/2001	M	10 mesi	9,2	9 CC	6	Ranitidina, paracetamolo, complesso vitaminico	RGE**
Crisi convulsiva	09/11/2000	M	34 mesi	17,5	2	1	Paracetamolo	Procinetico
Crisi convulsiva	26/12/2000	F	3 mesi	5,9	1 + 5 CC	1	Betametasona, argento vitellinato+ efedrina cloridrato, argento proteinato	Procinetico
Crisi convulsiva	10/01/2001	M	3 mesi	5,8	3ml		Ranitidina	RGE**
Sindrome cerebellare	04/03/2002	M	5	29	1 supposta	1	Vaccino subtilico, potassio citrato+ sodio citrato+ complesso vitaminico	Vomito
Crisi convulsiva	27/02/2003	F	24 mesi	12,5	150 mg	2		Vomito
Crisi convulsiva	06/02/2003	M	24 mesi	11	2 supposte	1	Cimetropio, paracetamolo	Nausea
Sintomi extrapiramidali	13/04/2003	M	9 mesi	9	np	3		Vomito
Crisi convulsiva	04/11/2003	M	25 mesi	14	10 ml	8	Paracetamolo	Febbre
Cefalea	14/10/2003	F	8	42,5	-	1		Nausea, vomito
Sincope e collasso.	26/06/2003	F	4	-	-	8	Ceftriaxone	Vomito
Sintomi extrapiramidali	14/07/2004	F	11	58,5	1 supposta da 30 mg	1	Paracetamolo	Vomito
Crisi convulsiva	03/02/2004	F	0 mesi	9	2 supposte da 30 mg	4	Vaccino meningococco, paracetamolo, codeina fosfato+caffaina +paracetamolo, potassio citrato+sodio citrato +complesso vitaminico	Vomito
Perdita temporanea della coscienza	04/10/2005	F	7 mesi	8,1	1 cucchiaino	63		RGE**
Sintomi extrapiramidali	21/02/2006	M	3	14,5	2 supposte	1	Vaccino esavalente, metoclopramide, potassio citrato+sodio citrato +complesso vitaminico	-
Neuropatia periferica	06/03/2006	M	8 mesi	8,5	-	5	Paracetamolo, vaccino subtilico, diosmectite	-
Crisi convulsiva	01/10/2006	M	4 mesi	7,2	1,5 ml x 2	62	Vaccino esavalente, pneumococco, ranitidina	RGE**

*Tutti i ricoveri sono avvenuti subito dopo l'ultima assunzione del farmaco; **RGE = reflusso gastroesofageo.

va dalla risultante di due valutazioni: da un lato le condizioni cliniche del bambino con inquadramento delle cause, in altri termini la diagnosi, e dall'altro la valutazione delle diverse risorse disponibili per far fronte al problema cominciando dalle soluzioni più semplici quali la reidratazione nel caso del vomito acuto. La scelta di usare un farmaco antiemetico dipende dalla valutazione del rapporto beneficio-rischio nel singolo bambino ed anche quando si opti per una terapia farmacologica, ciò deve avvenire tenendo conto delle modalità d'uso autorizzate per le singole molecole e dei rischi connessi al trattamento. **bif**

Bibliografia

1. Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF 2006; 5: 210-4.
2. www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area_tematica=REGISTRAZIONE_FARMACO§ion_code=AIFA_RF_ATTUALITA&entity_id=111.118132.1188910804190 (ultimo accesso verificato il 17/10/07).
3. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. Pediatrics 1996; 97: 424-35.
4. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31.
5. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Extrapyramidal reactions in children treated with metoclopramide. Ital J Pediatr 2004; 30: 49-52.
6. Albano F, Bruzzese E, Spagnuolo M, et al. Antiemetics for children with gastroenteritis: off label but still on in clinical practice. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 402-4.
7. AA.VV. Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie. Gastrointestinali. Ricerca & Pratica 2004; 120: 267-72.
8. Stuphen J. Is it colic or is it gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 110-1.
9. Herikstad H, Yang S, Van Gilder TJ, et al. A population - based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet. Epidemiol Infect 2002; 129: 9-17.
10. Fontana M, Federico P, Cantucci S. Il ricovero pediatrico in Lombardia: cause, variabilità e possibile inapproprietezza. Medico e Bambino 2007; 26: 520-6.
11. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C (Centers for Disease Control and Prevention). Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 2003; 52 (RR-16): 1-16.
12. Walker-Smith J, Sandhu B, Isolauri E, et al. Recommendations for feeding on childhood gastroenteritis. Guidelines prepared by the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhoea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 619-20.
13. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Eccleston P, Werneke V. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management. Arch Dis Child 2001; 85: 132-42.
14. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005506.
15. Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 185-96.
16. Ramscook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, et al. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. Ann Emerg Med 2002; 39: 397-403.
17. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell E. Oral ondansetron for gastroenteritis in a paediatric emergency department. N Engl J Med 2006; 354: 1698-705.
18. Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 393-400.
19. Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized controlled trial. Pediatrics 2002; 109: e62.
20. Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, Van Ravensteyn H. A double blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children. Postgrad Med J 1979; 55 (Suppl 1): 36-9.
21. Leung AKM, Robson WLM. Acute gastroenteritis in children. Role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. Pediatr Drugs 2007; 9: 175-84.
22. Nutrition and Gastroenterology Committee, Canadian Paediatric Society. Oral rehydration therapy and early refeeding in the management of childhood gastroenteritis. Paediatr Child Health 2006; 11: 527-31.
23. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel K. Prevalence of symptoms of gastro-esophageal reflux during infancy: a paediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 569-72.
24. Diaz DM, Winter HS, Colletti RB, et al. Knowledge, attitudes and practice styles of North American Pediatricians regarding gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 56-64.
25. Benhamou P, Candramel S, Cezard JP, et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants. Acta Paediatrica 1996; 85: 531-4.
26. Keady S. Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease. Arch Dis Child Educ Pract 2007; 92: ep114-ep118.
27. Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastroesophageal reflux in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
28. Bourke B, Drumm B. Cochrane's epitaph for cisapride in childhood gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 2002; 86: 71-2.
29. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 725-9.
30. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD003502.
31. Clara R. Chronic regurgitation and vomiting treated with domperidone. A multicenter evaluation. Acta Paediatric Belg 1979; 32: 203-7.
32. De Loore L, Van Ravensteyn H. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting

- and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl. 1): 40-2.
33. Bines JE, Quinlan J, Treves S, Kleinman R, Winter H. Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition* 1992; 14: 400-5.
34. Carroccio A, Laccono G, Montalto G, Cavatajo F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminium hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomised study versus placebo. *Scand J Gastroenterol* 1994; 4: 300-4.
35. Leung A, Lai P. Use of metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *Curr Ther Res* 1984; 36: 911-1.
36. Antonson D, Kaufman S, Vanderhoof J. Parallel double-blind study on the efficacy of metoclopramide in treating gastroesophageal reflux in infants. *Gastroenterology* 1988; 94: A9.
37. Machida HM, Forbes DA, Gall DG, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr* 1988; 112: 483-7.
38. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1989; 115: 141-5.
39. Pons G, Duhamel JF, Guillot M, et al. Dose-response study of metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 161-6.
40. Bellissant E, Duhamel JF, Guillot M, et al. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 377-84.
41. Chichella MF, Batres LA, Heesters MS, et al. Prokinetic drug therapy in children: a review of current options. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 706-11.
42. Marchetti F, Gerarduzzi T, Ventura A. Proton pump inhibitors in children: a review. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 738-46.
43. Rudolph CD. Are proton pump inhibitors indicated for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 Suppl 1: S60-4.
44. Gold BD. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (suppl 1): 22-7.
45. Marchetti F, Bua J, Ventura A. Drugs for the treatment of gastro-oesophageal reflux: in search of clear evidence-based indications. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1143.
46. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M. Sicurezza dei farmaci in pediatria. *ISTISAN* 16 2006.
47. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, et al. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992; 121: 983-5.
48. Mejia NI, Jankovic J. Metoclopramide induced tardive dyskinesia in an infant. *Mov Disord* 2005; 20: 86-9.
49. Sol P, Pelet B. Extrapyramidal reaction due to domperidone. *Lancet* 1980; 1: 802.
50. Shafir Y, Levy Y. Oculogyric crises due to domperidone therapy. *Helv Paediatr Acta* 1985; 40: 95.
51. Pellegrino M, Sacco M, Lotti F. Extrapyramidal syndrome caused by moderate overdose of domperidone. Description of a case. *Pediatr Med Chir* 1990; 12: 205-6.

L'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica presenta particolari ed esclusive caratteristiche: la maggioranza delle prescrizioni è fatta in ambito extraospedaliero; l'efficacia clinica e la sicurezza d'uso in questa popolazione di pazienti sono poco documentate in quanto, sia per motivazioni etiche sia per le caratteristiche (sintomatiche e autolimitanti) della maggioranza delle malattie, gli studi clinici controllati che coinvolgono bambini sono scarsi; molto spesso i farmaci vengono utilizzati nei bambini senza che siano stati registrati a tal fine (off-label) oppure a dosaggi inappropriati o, fatto preoccupante, al di fuori delle evidenze documentate di efficacia e sicurezza. I bambini risultano ancora come una popolazione largamente sconosciuta per quanto concerne l'uso razionale dei farmaci, perché ancora poco contaminata dalla conoscenza basata sulla metodologia delle evidenze scientifiche. Questa situazione critica non è peculiare della realtà italiana, ma comune a livello internazionale. Anticipando l'entrata in vigore (26 gennaio 2007) del "Regolamento europeo relativo ai medicinali per uso pediatrico", nell'ambito di un approccio metodologico nuovo che caratterizza l'attenzione rivolta alla popolazione pediatrica da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nel corso del 2006 è stato costituito il Gruppo di Lavoro sui farmaci pediatrici con il mandato di:

- contribuire alla definizione e applicazione delle direttive regolatorie europee
- sostenere l'attività di farmacovigilanza
- evidenziare le necessità e le priorità della sperimentazione clinica
- promuovere iniziative informative e formative.

L'obiettivo principale è quello di rendere l'assistenza prestata, e ricevuta, nell'ambito del SSN più aderente ai bisogni di salute della popolazione pediatrica; somministrando farmaci secondo criteri di appropriatezza, efficacia, sicurezza ed economicità.

GRUPPO DI LAVORO SUI FARMACI PEDIATRICI AIFA

Esperti esterni

Giancarlo Biasini
Centro Salute del Bambino, Trieste

Maurizio Bonati
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Adriana Ceci
Consorzio per Valutazioni Biologiche Farmacologiche, Pavia

Carlo Corchia
Terapia Intensiva Neonatale – Immaturi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Pasquale Di Pietro
Società Italiana Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

Paolo Giliberti
Ospedale V. Monaldi, Napoli

Tommaso Langiano
Associazione Ospedali Pediatrici Italiani, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Federico Marchetti
Clinica Pediatrica Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste

Ettore Napoleone
Federazione Italiana Medici Pediatri, Campobasso

Pietro Panei
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Paolo Rossi
Pediatria, Università Tor Vergata, Roma

Rossella Rossi
Società Italiana Farmacia Ospedaliera, Genova

Giacomo Toffol
Associazione Culturale Pediatri, Treviso

Componenti AIFA

Antonio Addis
Ufficio Informazione e Comunicazione

Francesca Rocchi
Ufficio Informazione e Comunicazione

Pasqualino Rossi
Ufficio Assessment Europeo

Luciano Sagliocca
Ufficio Ricerca e Sviluppo

Carmela Santuccio
Ufficio di Farmacovigilanza

Carlo Tomino
Ufficio Sperimentazioni Cliniche

Giuseppe Traversa
Ufficio Ricerca e Sviluppo

Mauro Venegoni
Ufficio di Farmacovigilanza