

Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici

La stesura di questo documento e l'imminente scelta regolatoria di controindicare i decongestionanti nasali ad uso topico al di sotto dei 12 anni di età sono frutto della collaborazione instaurata recentemente tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e un gruppo multidisciplinare di esperti in pediatria, (i componenti del Gruppo sono riportati a pagina 8). Il Gruppo sui farmaci pediatrici è stato costituito, in seno all'AIFA, con l'obiettivo di creare una continuità tra il mondo della pediatria e l'attività regolatoria tanto a livello italiano quanto internazionale. Le aree di attività del gruppo di lavoro si sviluppano trasversalmente nell'ambito della ricerca indipendente, della farmacovigilanza, dell'informazione/formazione agli operatori sanitari. Inoltre, la recente entrata in vigore del Regolamento europeo dei medicinali ad uso pediatrico[§] comporterà grandi cambiamenti nell'ambito dei farmaci pediatrici e della pediatria in generale. L'AIFA, anche attraverso l'istituzione di questo Gruppo, si sta muovendo per garantire, nel campo della pediatria, la massima partecipazione e competenza, a livello nazionale ed europeo.

Introduzione

L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ricevuto, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RFN), alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, che si sono verificate a seguito dell'uso topico di decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica, in bambini molto piccoli di età inferiore ad un anno.

Partendo da questo segnale di allarme e considerato il largo utilizzo che si fa in Italia di questi farmaci, impiegati tanto negli adulti quanto nei bambini per alleviare i sintomi conseguenti ad ostruzione nasale, l'AIFA ha ritenuto opportuno avviare una procedura di revisione del profilo beneficio/rischio in età pediatrica.

Questo articolo ha lo scopo di approfondire le evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza e fornire elementi per promuovere un corretto uso di questa classe di farmaci in età pediatrica.

Proprietà farmacologiche

I decongestionanti nasali sono rappresentati da una vasta gamma di principi attivi disponibili singolarmente o in associazione, sia sotto forma di preparazioni per uso topico sia sistemico (box).

Nell'ambito di questa classe terapeutica i farmaci simpaticomimetici possono essere ulter-

riormente classificati in due sottogruppi sulla base della loro formula chimica e/o della attività farmacologica:

- 1) derivati delle catecolamine: *amine simpaticomimetiche* (efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, tuaminoeptano, p-ossifenilpropilamina iodidrato).
- 2) Derivati imidazolinici: *benzilimidazoline* (ossimetazolina, xilometazolina), *naftimidazoline* (nafazolina, tetrizolina, tramazolina, clonazolina).

L'attività simpaticomimetica topica si esplica mediante stimolazione dei recettori alfa 1 e alfa 2 adrenergici presenti sia sui vasi di capacitanza sia sui vasi di resistenza (arteriole e anastomosi artero-venose) della mucosa nasale determinando vaso-costrizione e riducendo la congestione.

Questi farmaci hanno varie indicazioni registrate (per es. rinite, faringite acuta e catarrale, otite catarrale, processi infiammatori nasali e paranasali, rinite allergica, sinusite acuta, ecc.) ma sono prescritti, o più spesso autosomministrati, per alleviare i sintomi del raffreddore tra cui l'ostruzione nasale, in particolare nella fase che si esprime con fenomeni di congestione della mucosa e di secrezione a forte componente cellulare.

I decongestionanti nasali, soprattutto se usati per periodi superiori a 5 giorni, possono indurre reazioni avverse a livello locale¹. In particolare si può manifestare irritazione locale transitoria;

[§]REGOLAMENTO (CE) N. 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 12 dicembre 2006
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/l_378/l_37820061227it00010019.pdf

Box**PREPARATI RINOLOGICI (R01)****■ PER USO TOPICO (R01A)**

- SIMPATICOMIMETICI NON ASSOCIATI (R01AA)
 - ASSOCIATI (R01AB)
 - Efedrina
 - Fenilefrina
 - Oximetazolina
 - Tetrizolina
 - Xilometazolina
 - Nafazolina
 - Tramazolina
 - Tuoaminoeptano
 - Fenilpropanolamina
 - SOSTANZE ANTIALLERGICHE (cromoni, antistaminici) (R01AC)
 - CORTICOSTEROIDI NON ASSOCIATI o ASSOCIATI (R01AD)
 - ALTRI PREPARATI ASSOCIATI o NON ASSOCIATI (ipratropio bromuro, argento proteinato) (R01AX)

■ PER USO SISTEMICO (R01B)

- SIMPATICOMIMETICI ASSOCIATI o NON ASSOCIATI (R01BA)
 - Pseudoefedrina
 - Fenilefrina

inoltre la vasocostrizione indotta dai decongestionanti topici può essere seguita da vasodilatazione o congestione rebound², che sembra essere meno marcata per i derivati imidazolinici e per l'ossifenil-propilamina iodidato. Il paziente se non avvertito tende, pensando di sopperire alla ridotta efficacia, ad incrementare la dose e la frequenza delle somministrazioni per ottenere sollievo dalla congestione secondaria, ignorando che quest'ultima è indotta dallo stesso farmaco. Nel tempo la ridotta sensibilità dei recettori alfa adrenergici può causare tachifilassi.

Per questo motivo il trattamento non deve durare più di 2-5 giorni.

L'abuso dei vasocostrittori, indotto dal fenomeno della congestione rebound e della tachifilassi, e lo scorretto uso del farmaco possono determinare alterazioni prolungate della mucosa che risultano in rinite atrofica medicamentosa che è particolarmente pericolosa in bambini al di sotto dei 6 mesi di età in cui la respirazione è soprattutto nasale.

Poiché la mucosa nasale è una buona superficie di assorbimento³, in circostanze rare quantità significative di questi farmaci possono essere assorbite e causare a livello sistemico effetti simpaticomimetici.

Le reazioni avverse più significative sono a carico dell'apparato cardiovascolare (ipertensione arteriosa, tachicardia, pallore, sudorazione, bradicardia, ipotensione arteriosa) e del SNC (cefalea, depressione neurologica con sintomi che vanno dalla sonnolenza fino al coma e depressione respiratoria). I bambini e i lattanti sono più sensibili agli effetti sistemici rispetto agli adulti.

Questi farmaci vengono metabolizzati dal sistema delle monoaminossidasi (MAO) nel fegato. Dovrebbero essere utilizzati con grande cautela in pazienti con ipertensione arteriosa.

Specialità medicinali

In Italia, le specialità medicinali contenenti decongestionanti nasali simpaticomimetici, in commercio ad oggi, sono quasi tutte classificate in fascia C bis, senza obbligo di ricetta, ovvero come farmaci non soggetti a prescrizione medica, detti anche medicinali OTC o SOP, a seconda che siano autorizzati alla pubblicità presso il pubblico o meno.

Va precisato che tutte le specialità sono controindicate o non raccomandate almeno nei primi anni di vita (tabella I).

Dati di efficacia

Mancano in letteratura metanalisi di trial clinici controllati sugli effetti dei decongestionanti nasali nel comune raffreddore.

Una review di trial clinici (dal 1950 al 1991) sui farmaci OTC pubblicata su JAMA conclude che nessuna evidenza ha dimostrato la loro efficacia nel trattamento del raffreddore nei bambini in età prescolare⁴.

Inoltre una revisione sistematica dal database Cochrane, aggiornata al 2006, effettuata con lo scopo di valutare, negli adulti e nei bambini affetti da raffreddore, l'efficacia e la sicurezza dei decongestionanti nasali, ha evidenziato la mancanza di validi studi di efficacia nella popolazione pediatrica⁵.

Sono stati identificati e quindi inclusi nella revisione solo 7 studi condotti negli adulti che rispondevano ai criteri di selezione (trial controllati e randomizzati vs placebo); nessuno nei bambini. I risultati della revisione hanno evidenziato un lieve, ma statisticamente significativo, miglioramento dei sintomi nei pazienti (6%) che avevano ricevuto una dose singola di deconge-

Tabella I – Specialità e indicazioni pediatriche.

Principio attivo	Specialità	Età minima in cui il prodotto è autorizzato	Controindicazioni*	Avvertenze*
efedrina cloridrato	Rinovit	3 anni	-	Non utilizzare al di sotto dei 3 anni. Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
efedrina cloridrato	Paidorinovit	3 anni	-	Non utilizzare al di sotto dei 3 anni. Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
acetilcisteina + tuaminoeptano solfato	Rinofluimucil	6 anni	< 6 anni	Somministrare con precauzione in pediatria.
argento metellinato + efedrina cloridrato	Argotone	3 anni	< 3 anni	Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
clonazolina cloridrato + flucinolone acetoneide	Localyn rinologico	adulti e bambini senza limite di età	-	Per evitare fenomeni di sedazione nei bambini si consiglia di non usare più di 1 spruzzo per applicazione, 2-3 volte al giorno, e, nei bambini più piccoli, di ricorrere a Localyn Rinologico S.V.
dimetindene maleato + fenilefrina	Vibrocil	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
fenilefrina cloridrato	N. T.R.	12 anni	< 12 anni	-
fenilefrina cloridrato	Neo-Synephrine	3 anni	< 3 anni	Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
fenilpropanolamina cloridrato	Nasomixin	3 anni	< 3 anni	-
(p-ossifenil)-propilamina iodrato+ lisozima cloridrato	Bambini gocce			Ricorrere al consiglio del medico nei bambini <6 anni.
tonzilamina cloridrato	Narlisim	3 anni	< 3 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
(p-ossifenil)-propilamina iodrato+ lisozima cloridrato	Narlisim adulti spray	Oltre l'età pediatrica	età pediatrica	Tenere lontano dalla portata dei bambini poiché l'ingestione accidentale può provocare sedazione spiccata. Casi di sovradosaggio sono più frequenti nei bambini. Ai bambini è opportuno somministrare il preparato ad una concentrazione dello 0,5 %.
tonzilamina cloridrato	Narlisim adulti spray	Oltre l'età pediatrica	età pediatrica	Tenere lontano dalla portata dei bambini poiché l'ingestione accidentale può provocare sedazione spiccata. Casi di sovradosaggio sono più frequenti nei bambini. Ai bambini è opportuno somministrare il preparato ad una concentrazione dello 0,5 %.
nafazolina cloridrato	Rino Naftazolina	10 anni	< 10 anni	
nafazolina nitrato + tirotricina	Rinocidina	10 anni	Non si consiglia l'uso nei bambini.	
nafazolina nitrato	Rinazina BB gtt	6 anni	< 10 anni	-
nafazolina nitrato	Rinazina spray	10 anni	< 6 anni	-
efedrina + nafazolina nitrato	Deltarino	10 anni	< 10 anni	-
ossimetazolina	Vicks Sinex	6 anni	< 10 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
ossimetazolina	Actifed	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
clorfeniramina + ossimetazolina	Triaminic	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
ossimetazolina	Rino Calyptol spray	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tetrazolina cloridrato	Vasorinil	6 anni	< 6 anni	Nei bambini il prodotto va somministrato solo dopo aver consultato il medico. L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tetrazolina cloridrato, idrocortisone	Vasosterone adulti	6 anni	< 6 anni	-
tetrazolina cloridrato, idrocortisone	Vasosterone adulti	6 anni	< 6 anni	-
tetraidrozolina cloridrato, betametasona	Biorinil	2 anni	-	-
tramazolina	Rinogutt			Il prodotto è riservato ad adulti e bambini oltre i 6 anni.
xilometazolina	Rinogutt antiallergico			L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
xilometazolina	Sinoec	6 anni	< 6 anni	-
xilometazolina	Inalar Raffreddore	6 anni	< 6 anni	-
xilometazolina	Otrivin	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata
xilometazolina	Neo Rinoleina	12 anni	< 12 anni	-

*Sono state riportate solo le informazioni presenti in Scheda Tecnica relativamente all'uso nei bambini.

stionante rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo. La revisione documenta che una singola dose di oximetazolina (per via topica) o fenilpropanolamina o pseudoefedrina (per os) riduce la congestione delle mucose nasali per un periodo di 3-10 ore rispetto al placebo. La revisione non ha trovato prove sufficienti sugli effetti dell'uso dei decongestionanti ripetuto e protratto per alcuni giorni (da 3 a 5). Non sono stati trovati altri studi randomizzati su altri decongestionanti.

Negli studi identificati dalla revisione non sono stati indagati o riportati gli effetti avversi; solo due studi infatti hanno riportato i dati di sicurezza, mostrando un'incidenza di reazioni avverse ai decongestionanti relativamente esigua e un piccolo aumento del rischio di insonnia correlato alla pseudoefedrina.

Nonostante l'elevata incidenza di raffreddore nei bambini, non sono stati identificati trial sui decongestionanti nasali utilizzati al di sotto dei 12 anni di età che rispondevano ai criteri di inclusione della revisione. Le differenze esistenti tra la popolazione adulta e quella pediatrica, sia nell'anatomia nasale sia nella tolleranza ai farmaci, non permettono, secondo gli autori, un'estrapolazione dell'efficacia e della sicurezza dei decongestionanti nei bambini.

Gli autori concludono che fino a quando non saranno pubblicati lavori che dimostrino l'efficacia dei decongestionanti nasali in bambini affetti da raffreddore, l'uso di questi farmaci non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni.

Le segnalazioni pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e dati di sicurezza

Nella RNF sono presenti alcune segnalazioni di reazioni avverse associate a farmaci simpaticomimetici per uso topico.

Le segnalazioni più frequentemente riscontrate nella RNF (tabella II), così come quelle presenti a livello internazionale (contenute nei rapporti periodici di sicurezza delle singole specialità medicinali), riguardano soprattutto bambini molto piccoli (al di sotto di 1 anno e tra 1 e 3 anni), sono gravi e prevalentemente a carico della cute e del tessuto sottocutaneo (reazioni da ipersensibilità, prurito, eritema, edema faringeo, orticaria, sudorazione, necrolisi epidermica, esantema eritematoso), del SNC (ipotonia, torpore, contrazioni muscolari involontarie, pallore, agitazione, sonnolenza, ipercinesia, irritabilità, depressione, le-

targia), della mucosa nasale (rinite medicamentosa), dell'apparato cardiovascolare (extrasistoli, vasodilatazione, tachicardia, bradicardia), dell'apparato respiratorio (depressione respiratoria, dispnea, apnea, broncospasmo).

Sebbene non sia possibile estrapolare dai dati di consumo la quota destinata ai bambini (in quanto, ad eccezione di tre specialità, non esistono confezioni esclusivamente pediatriche), dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse nella RNF si deduce che i decongestionanti nasali sono somministrati nei bambini anche al di sotto dell'età consentita.

Un segnale di uso improprio o di non corretta gestione di questi farmaci trova conferma nelle richieste di consulenza ricevute dal Centro Antiveneni di Milano dall'intero territorio nazionale nel 2006. Su 66 casi segnalati, di cui 64 accidentali, il 75% (50 casi) riguarda la fascia di età 0-4 anni.

La segnalazione spontanea delle reazioni avverse ha purtroppo il limite della "sottosegnalazione" che nel caso di questi farmaci si accentua in quanto si tratta di specialità OTC e come tali tendono a sfuggire al controllo medico proprio perché percepiti dai pazienti come sicuri e privi di effetti collaterali. È quindi possibile che il numero delle segnalazioni spontanee sia sottostimato.

Dalla letteratura

Dalla revisione della letteratura pochi studi, come già detto, hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci, mentre diversi sono quelli che hanno permesso di delineare un profilo di rischio discretamente elevato.

Uno studio retrospettivo brasiliano pubblicato su *Jornal de Pediatria* condotto su 72 bambini di età compresa tra due mesi e 13 anni esposti a derivati imidazolinici, sia per via orale che per via nasale, ha evidenziato un'alta incidenza di reazioni avverse (57 su 72 bambini esposti). Le reazioni non risultavano essere gravi; erano prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale, cardiovascolare e respiratorio; interessavano bambini al di sotto di 3 anni ed erano più frequenti (47 su 57) negli esposti a nafazolina rispetto a quelli esposti a ossimetazolina (4 su 57)⁶.

In uno studio controllato prospettico in doppio cieco, che ha comparato in 66 bambini (tra 2 e 6 anni) la xilometazolina alla soluzione di sali minerali nel trattamento topico della rinosinusite, non sono state evidenziate differenze tra i due

Tabella II – Segnalazioni riscontrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Data reazione	Età	Gravità	Esito	Reazioni avverse	Specialità
01/03/1992	14 anni	Non definito	Risoluzione	Rinite	Deltarinolo
06/05/1986	11 mesi	Non definito	Risoluzione	Apnea, extrasistoli, ipercinesia, pallore, sonnolenza, abuso di farmaci	Deltarinolo
07/03/1999	1 mese	Grave - pericolo di vita	Risoluzione	Eccitabilità, bradicardia, bradipnea, ipotonia, miosi, sonnolenza	Deltarinolo; Tinsed
13/02/1996	7 anni	Non definito	Risoluzione	Ipotonia, torpore	Rinocidina
01/08/2003	6 anni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Bradycardia, torpore	Nafazolina cloridrato
03/10/2004	5 anni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Atassia	Rinazina bambini
01/03/1983	17 anni	Non grave	Dato non disponibile	Farmacodipendenza	Rinazina spray nasale; Sirdalud metadone cloridrato
28/04/2005	23 giorni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Contrazioni muscolari involontarie	Argotone
04/05/2005	29 giorni	Non grave	Risoluzione	Contrazioni muscolari involontarie	Argotone
04/03/2007	2 anni	Non grave	Risoluzione	Irritabilità, altre e non specificate vertigini periferiche	Argotone
20/10/2005	1 anni	Non grave	Risoluzione	Affezioni eritematose, edema	Rinofluimucil spray nasale; MMR II
29/01/2007	6 anni	Non grave	Risoluzione	Orticaria	Rinofluimucil spray nasale
18/09/1990	6 mesi	Non definito	Risoluzione	Sudorazione aumentata, pallore, depressione respiratoria, sonnolenza	Narlisim
01/10/1990	3 anni	Non definito	Risoluzione	Broncospasma, vasodilatazione	Narlisim
24/11/1999	16 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Necrolisi epidermica	Narlisim bambini; Baby rinolo
03/10/2006	8 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Episodio ipototonico-iporeattivo, sofferenza respiratoria	Narlisim bambini
20/01/2007	3 mesi	Non grave	Risoluzione	Eritema, edema	Narlisim bambini; Bentelan; Tachipirina CPR EFF
10/12/1999	12 anni	Non grave	Risoluzione	Prurito, eruzione cutanea	Rinazina
25/12/1993	12 anni	Non definito	Dato non disponibile	Orticaria	Rinofluimucil spray nasale
15/10/2001	31 giorni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Stenosi del piloro	Narlisim bambini
19/10/2001	9 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Dispnea, edema del naso, edema faringeo	Narlisim bambini
30/11/200	7 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Congestione nasale, eruzione cutanea	Narlisim bambini

gruppi dopo quattordici giorni di trattamento e i dati ottenuti dopo sette giorni erano più favorevoli al gruppo trattato con soluzione salina. La differenza è stata osservata invece negli effetti collaterali: i dati mostravano una potenziale dipendenza ai decongestionanti nasali poiché il 20% dei bambini in trattamento con xilometazolina aveva assunto una quantità di farmaco in più fino al 120% rispetto a quella prescritta. Il sovradosaggio del farmaco non apportava vantaggi aggiuntivi sul miglioramento dei sintomi rispetto all'uso di soluzione salina⁷.

Lo studio retrospettivo di Mahieu et al. ha evidenziato che l'89,6% dei soggetti esposti a derivati imidazolinici era di età inferiore a 4 anni e che i sintomi più frequentemente riscontrati, dopo ingestione accidentale, overdose o anche normale uso terapeutico, erano dovuti a depressione del SNC (sonnolenza, depressione respiratoria, ipotermia, atassia, coma) o ad aumentata attività del sistema parasimpatico (bradicardia, pallore, estremità fredde, sudorazione, ipotensione, miosi). Tuttavia erano anche osservati miodesiosi, tachicardia e ipertensione arteriosa⁸.

Daggy et al. sconsigliano l'uso della tetrizolina nei bambini al di sotto dei 7 anni di età a causa dei possibili effetti avversi sul SNC: miosi, ipotensione, bradicardia, ipotermia, letargia, coma⁹.

In una pubblicazione di Vitezic et al. sono stati descritti gli effetti della intossicazione dovuta al derivato imidazolinico nafazolina gocce nasali in 11 bambini ricoverati nel Clinical Hospital Centre di Rijeka dal 1990 al 1992. La maggior parte dei sintomi riguardava il SNC (disturbi di coscienza e sonnolenza, bradicardia, bradipnea, ipotermia). Sono state individuate come cause determinanti di intossicazione la difficoltà nell'usare le gocce, l'inadeguatezza dei contenitori e l'età dei piccoli pazienti¹⁰.

Inoltre in letteratura è presente una pubblicazione relativa ad un caso di ipertensione verificatosi in un bambino a seguito dell'uso di fenilefrina per via nasale associata a pseudoefedrina per via orale¹¹.

Lo studio "Sicurezza dei farmaci in pediatria", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, ha messo in evidenza un elevato rischio di reazioni a carico del SNC associate all'uso di nafazolina. Il farmaco, controindicato sotto i 10 anni, risulta usato nella maggior parte dei casi in bambini di età compresa tra 1 e 19 mesi (11 dei 14 bambini esposti)¹².

A tal proposito nel 2000 la European Academy of Allergy and Clinical Immunology ha pub-

blicato il "Consensus statement on treatment of allergic rhinitis" (Position paper. Allergy 2000; 55: 116-34) in cui non si raccomanda l'uso di decongestionanti nasali nei bambini molto piccoli a causa dei possibili effetti collaterali e dello stretto range tra la dose terapeutica e quella tossica.

Discussione

Secondo le raccomandazioni già presenti nelle informazioni del prodotto e in accordo con le proprietà farmacologiche discusse, i farmaci simpaticomimetici non dovrebbero essere somministrati per periodi superiori a 5 giorni.

Inoltre sono per lo più utilizzati per ridurre la sintomatologia di una patologia minore quale la congestione nasale dovuta alla rinite, per se stessa autolimitante nell'arco di pochi giorni; gli standard di sicurezza devono essere pertanto particolarmente elevati.

La maggior parte delle specialità medicinali è stata introdotta sul mercato intorno agli anni 50; non sorprende quindi che gli studi di efficacia disponibili siano stati condotti con metodologie oggi non più adeguate. Pertanto gli studi stessi sono ritenuti insufficienti per sostenerne l'efficacia nei bambini.

Tuttavia a fronte di un'efficacia non riconosciuta, dall'analisi dei dati di consumo questi farmaci risultano molto utilizzati, probabilmente perché si tratta di farmaci da banco, ben accettati dal paziente (compliance elevata) che spesso ne fa un uso esagerato e percepiti come sicuri dai genitori che li somministrano ai bambini anche impropriamente.

Dalla revisione della letteratura¹³⁻¹⁷ e dai dati di sicurezza post-marketing risulta, come dato comune, che l'abuso o l'uso improprio sono causa di reazioni avverse anche gravi che colpiscono le popolazioni più a rischio come i bambini molto piccoli per i quali si dovrebbero prendere in considerazione trattamenti alternativi come ad esempio le gocce nasali di soluzioni saline⁷, l'umidificazione dell'aria, la reintegrazione idonea di liquidi¹⁸.

La maggior parte delle specialità in commercio non è stata testata su pazienti pediatriche, quindi questi prodotti vengono utilizzati off-label ricorrendo, per i dosaggi, all'estrapolazione di dosaggi calcolati per adulti. I bambini quindi rappresentano una popolazione ad alto rischio per le possibili complicanze da sovradosaggio.

Queste considerazioni trovano conferma in un allarme internazionale lanciato dall'FDA (gennaio

2007) che, a seguito di 3 decessi negli USA di bambini con meno di un anno di età associati ad assunzione di farmaci per la tosse e per il raffreddore, ha intrapreso un processo di revisione di tutti questi farmaci¹⁹.

I decongestionanti nasali, negli Stati Uniti come in Italia, sono controindicati nei bambini più piccoli (al di sotto dei 2 anni di età) in quanto mancano sia dati di sicurezza sia di efficacia. Ciononostante tutti e tre gli episodi riportati negli USA riguardavano bambini di età compresa tra 1 e 6 mesi, la cui morte è stata imputata alle altissime concentrazioni di pseudoefedrina (un principio attivo ad azione simpaticomimetica contenuto in molti spray per il raffreddore) riscontrate nel loro sangue. Il farmaco può infatti provocare aumento della pressione sanguigna e del battito cardiaco; gli esami post-mortem effettuati nei bambini deceduti hanno evidenziato livelli plasmatici del farmaco da 9 a 14 volte superiori rispetto a quelli che si osservano nei bambini con più di 2 anni trattati con le dosi raccomandate.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dell'FDA hanno indagato ulteriormente su questi casi e dall'analisi effettuata emerge che, durante il 2004 e 2005, più di 1500 bambini sono stati ricoverati negli ospedali americani per gli effetti avversi legati ai farmaci per tosse e raffreddore, sovradosaggio compreso. Questi prodotti possono comunque essere acquistati senza ricetta sia in USA che in Europa. Gli esperti che hanno condotto l'analisi sottolineano che l'automedicazione espone spesso i bambini al rischio di sovradosaggio, proprio perché molti dei farmaci in questione contengono diversi principi attivi e per un genitore può essere difficile rendersi conto che sta somministrando al figlio la stessa sostanza con due medicinali diversi²⁰.

Conclusioni

Le segnalazioni di reazioni avverse da decongestionanti nasali simpaticomimetici ad uso topico in pediatria pervenute alla RNF sono poche; considerando però il fenomeno dell'under-reporting, la scarsa numerosità non costituisce una garanzia di sicurezza. A fronte del largo impiego di questi farmaci, quasi tutti da automedicazione, e della mancanza di chiari dati che ne attestino l'efficacia terapeutica nei bambini, il profilo di sicurezza è compromesso dalle evidenze di rischio di reazioni gravi quando usati impropriamente.

Si sottolinea ai pediatri che i decongestionanti nasali ad uso topico vanno prescritti nel rispetto delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio di ogni singolo paziente. Si invita anche a considerare che l'uso di un prodotto nonostante l'esistenza di una controindicazione può accompagnarsi a importanti implicazioni di ordine non solo etico ma anche legale. Compito inoltre fondamentale dei pediatri è quello di informare/educare i genitori in merito al corretto uso dei farmaci. Parallelamente, il ruolo del farmacista è sostanziale all'atto della dispensazione dei farmaci da automedicazione nel far presente i limiti e le controindicazioni d'uso al genitore che richiede un decongestionante nasale ad uso topico.

La rivalutazione del profilo beneficio rischio dei farmaci simpaticomimetici per uso topico nei bambini ha dato esito sfavorevole per le ragioni su esposte. Pertanto l'AIFA sta intraprendendo un provvedimento restrittivo per limitarne l'uso nei bambini al di sotto di 12 anni. Questa fascia di età è infatti stata considerata quella più a rischio in quanto più rappresentata nelle segnalazioni di reazioni avverse a livello nazionale ed internazionale. **bf**

Bibliografia

1. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005; 4: 21-9.
2. Dushay ME, Johnson CE. Management of allergic rhinitis: focus on Intranasal Agents. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 338-50.
3. Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issue in nasal drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 967-75.
4. Smith MBH, Feldman W. Over the counter cold medications: a critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2258-63.
5. Taverner D, Latte J. Nasal decongestionants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Issue 1.
6. Bucarechi F, Dragosavac S, Vieira RJ. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. *Jornal de Pediatria (Rio J)* 2003; 79: 519-24.
7. Michel O, Essers S, Heppt WJ, et al. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children. Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1359-65.
8. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 944-6.
9. Daggy A, Kaplan R, Roberge R, Akhtar J. Pediatric Visine® (tetrahydrozoline) ingestion: case report and review of imidazoline toxicity. *Vet Human Toxicol* 2003; 45: 210-2.
10. Vitezic D, Rozmanic V, Franulovic J, Ahel V, Matesic D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. *Arh Hig Rada Toksikol* 1994; 45: 25-9.
11. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95: 1077-9.
12. BIF 2/2005.

13. Claudet I, Fries F. Danger of nasal vasoconstrictors in infants. Apropos of a case. Arch Pediatr 1997; 4: 538-41. French.
14. Musshoff F, Gerschlauser A, Madea B. Naphazoline intoxication in a child: a clinical and forensic toxicological case. Forensic Sci Int 2003; 134: 234-7.
15. Eti S, Cakar N, Esen F. Nose drops may cause intoxication. Sendrom 1994; 6: 71-2.
16. Jensen P, Edgren B, Hall L, Ring JC. Hemodynamic effects following ingestion of an imidazoline-containing product. Emergency Care 1989; 5: 110-2.
17. Stamer UM, Buderus S, Wetegrove S, Lentze MJ, Stuber F. Prolonged awakening and pulmonary edema after general anesthesia and naphazoline application in an infant. Anesth Analg 2001; 93: 1162-4.
18. Kelly LF. Pediatric cough and cold preparations. Pediatr Rev 2004; 25: 115-23.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant death associated with cough and cold medications. Two states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 1-4.
20. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antihistaminic drug products for over the counter human use. 21 CFR Part 341 (2006).

Il gruppo sui farmaci pediatrici

In data 5 dicembre 2006 è stato istituito, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci pediatrici, composto da rappresentanti dell'AIFA, clinici, specialisti e ricercatori, con l'obiettivo di creare una continuità tra il mondo della pediatria italiana e l'attività regolatoria, tanto a livello italiano quanto internazionale, svolta sia dall'AIFA che dal nuovo Comitato Pediatrico dell'EMA, di imminente istituzione.

I componenti:

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
Paolo Giliberti	Ospedale V. Monaldi, Napoli
Milena Lo Giudice	Federazione Italiana Medici Pediatri Settore Sperimentazione sui Farmaci e Bioetica, Palermo
Tommaso Langiano	Associazione Ospedali Pediatrici Italiani – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Federico Marchetti	Clinica Pediatrica Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste
Pietro Panei	Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Paolo Rossi	Pediatria, Università Tor Vergata, Roma – Immunoinfeziologia, Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Rossella Rossi	Società Italiana Farmacia Ospedaliera, Genova
Giuseppe Saggese	Società Italiana Pediatria Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pisa
Giacomo Toffol	Associazione Culturale Pediatri Pediatria di famiglia, Treviso
Antonio Addis	AIFA Ufficio Informazione e Comunicazione
Cristina Pintus	AIFA Ufficio rapporti con l'EMA e con le altre Agenzie dell'UE
Francesca Rocchi	AIFA Ufficio informazione e Comunicazione
Pasqualino Rossi	AIFA Ufficio Assessment Europeo
Luciano Saggiocca	AIFA Ufficio Ricerca e Sviluppo
Carmela Santucci	AIFA Ufficio di Farmacovigilanza
Carlo Tomino	AIFA Ufficio Sperimentazioni Cliniche
Giuseppe Traversa	AIFA Ufficio Ricerca e Sviluppo
Mauro Venegoni	AIFA Ufficio di Farmacovigilanza