

# Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria

Francesca Menniti-Ippolito\*, Roberto Da Cas\*, Monica Bolli\*, Annalisa Capuano\*\*  
(Del Gruppo di studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria)<sup>o</sup>

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

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

## Abstract

### *A multicenter study on drug safety in children*

**Objective** *An active surveillance system to estimate adverse drug and vaccine events in children is coordinated by the National Institute of Health in Italy. The study is conducted in some Italian paediatric hospitals and departments.*

**Methods** *The study includes children hospitalised through the Emergency Department for thrombocytopenia, esophageal and gastroduodenal lesions, neurological disorders, muco-cutaneous diseases. Drug exposure is retrieved through interview to parents. The association between drugs (or vaccines) and events is estimated with a case-control study design.*

**Results** *2,887 children hospitalised have been enrolled from November 1999 to June 2006. A 2.2 risk of thrombocytopenia has been associated with antibiotics. An increased risk associated with MMR vaccine has been confirmed (OR 2.7). An increased risk of non febrile seizures has been associated with hexavalent vaccines (OR 2.7).*

**Conclusion** *The study confirmed and quantified recommendations coming from the spontaneous reporting system and it is an important support for the Italian national pharmacovigilance.*

*Quaderni acp 2007; 14(3): 98-102*

**Key words** *Adverse drug reactions. Children. Hospital admissions. Case-control study*

**Obiettivo** *Una sorveglianza attiva per l'identificazione degli eventi avversi da farmaci e vaccini in pediatria è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità e coinvolge alcuni ospedali e dipartimenti pediatrici.*

**Metodi** *Nella ricerca sono stati inclusi i bambini ricoverati dal Pronto Soccorso di ospedali italiani per piastrinopenia, lesioni esofago-gastroduodenali, problemi neurologici, malattie muco-cutanee. I dati sull'esposizione a farmaci e vaccini sono stati recuperati con una intervista ai genitori. L'associazione tra farmaci ed eventi è stata stimata con un disegno di studio di tipo caso-controllo.*

**Risultati** *Dal novembre 1999 al giugno 2006 sono stati inclusi 2887 bambini. Un rischio di 2,2 di piastrinopenia è risultato associato agli antibiotici; è stato confermato un rischio con il vaccino MPR (OR 2,7); è stato calcolato un incremento di rischio di convulsioni in apiressia con il vaccino esavalente (OR 2,7).*

**Conclusioni** *Lo studio ha permesso di confermare e quantificare alcuni segnali provenienti dalle segnalazioni spontanee ed è di importante supporto alla farmacovigilanza nazionale.*

**Parole chiave** *Reazioni avverse a farmaci. Bambini. Ricoveri ospedalieri. Studio caso-controllo*

## Introduzione

Per migliorare le conoscenze sull'efficacia dei farmaci in pediatria si stanno promuovendo, a livello internazionale, sperimentazioni cliniche controllate anche in ambito pediatrico [1-2]. Le sperimentazioni che precedono la commercializzazione di un farmaco, quando condotte in modo accurato, sono in grado di fornire informazioni sufficienti sul beneficio atteso di un farmaco. Tuttavia, per le loro caratteristiche intrinseche, non sono sempre in grado di fornire gli elementi necessari alla determinazione del profilo di sicurezza quando un farmaco viene utilizzato dalla popolazione generale.

Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso, comunque, un numero limitato di persone. Reazioni avverse relativamente rare (per esempio, con una incidenza di 1 su 1000 o 1 su 5000 utilizzatori) possono presentare un impatto notevole di Sanità pubblica, anche se non evidenziate all'interno delle sperimentazioni cliniche. Pochi studi hanno stimato l'incidenza di reazioni avverse in età pediatrica. Uno studio pubblicato recentemente riporta che, in un periodo di dieci anni, l'incidenza di reazioni avverse seguite da un ricovero in ospedale è stata di 1,6%, con un'incidenza annuale tra lo 0,4% e il 2,3% [3]. Per completare le informazioni sul profilo di sicurezza di un farmaco dopo la commercializzazione è necessario combinare diversi approcci, fondati in particolare sulle segnalazioni spontanee e sui sistemi di sorveglianza attiva. Il principale punto di forza di questi ultimi è quello di cercare di recuperare tutti gli

Per corrispondenza:  
Francesca Menniti-Ippolito  
e-mail: francesca.menniti@iss.it

ricerca

eventi che si verificano durante la sorveglianza. Si supera così il principale limite delle segnalazioni spontanee, che è rappresentato da una possibile sottonotifica differenziale fra farmaci a confronto [4]. Dal 2001 al 2005 sono pervenute al Sistema Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco solo 1632 segnalazioni relative a persone di età inferiore a 18 anni. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di ADR molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee. Rivestono, quindi, grande importanza per la conoscenza delle reazioni avverse gli studi epidemiologici da condurre dopo la commercializzazione del farmaco, quando questo viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate.

Alla fine del 1999 è stato avviato, presso l'Azienda Ospedaliera "Santobono-Pausilipon" di Napoli, uno studio con l'obiettivo di identificare eventi avversi da farmaci e vaccini in bambini ricoverati dal Pronto Soccorso. A tale studio, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità, partecipano attualmente, oltre all'Azienda Ospedaliera "Santobono-Pausilipon" di Napoli, il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; l'Istituto "Giannina Gaslini" di Genova; l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" di Roma; l'IRCCS "Burlo-Garofolo" di Trieste. Per un periodo limitato hanno partecipato anche l'Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziato di Bari e la Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del "Sacro Cuore" di Roma.

## Metodi

Lo studio si articola in due parti: uno studio caso-controllo e una sorveglianza attiva. Nello studio caso-controllo sono inclusi tutti i bambini che sono ricoverati dal Pronto Soccorso con alcune patologie specifiche, indipendentemente dall'esposizione a farmaci. Scopo dello studio è valutare l'associazione tra esposizione

a farmaci/vaccini nelle tre/sei settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi e alcune patologie specifiche a carico di organi frequentemente sedi di insorgenza di eventi avversi da farmaci.

Le patologie in esame sono quattro:

**1. Piastrinopenia:** numero di piastrine inferiori a 100.000. **2. Lesioni esofago-gastroduodenali:** erosioni e ulcera peptica solo se confermate con endoscopia; *ematemesi e melena* (incluse anche in base alla sola diagnosi clinica). **3. Disturbi del Sistema nervoso centrale e neuropatie periferiche** (per gli episodi convulsivi sono inclusi solo i bambini con il 1° episodio critico non febbrile). **4. Malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.**

L'esposizione a farmaci o vaccini nei bambini ricoverati per una delle condizioni di interesse viene confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per le altre condizioni. Il vantaggio principale di confrontare tra loro bambini ospedalizzati fa in modo che i diversi gruppi abbiano caratteristiche molto simili, a parte la condizione che ha portato al ricovero. Inoltre, si può ritenere che il cosiddetto "bias da ricordo" sia limitato o assente. Questo tipo di "bias" o distorsione si verifica negli studi caso-controllo, quando l'esposizione a farmaci viene ricavata tramite intervista, in quanto i casi sono più portati, proprio perché malati, a ricordare tutte le possibili cause della loro condizione patologica, incluso l'uso di farmaci.

L'esposizione è stata rilevata tramite intervista a un genitore su un questionario standardizzato ed è relativa all'assunzione del farmaco (e/o del vaccino) da parte del bambino nelle 3 settimane (6 settimane nel caso dei vaccini) precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero. Sono stati raccolti dati su età, sesso, titolo di studio dei genitori, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del medico), presenza di malattie croniche e di allergie, indicazione, dose e durata dell'uso del farmaco. È stato richiesto ai genitori il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca. La possibile associazione

tra farmaci ed eventi avversi è stata stimata attraverso il calcolo degli Odds Ratio (OR), che confrontano l'esposizione a farmaci dei casi con quella del gruppo di controllo. Per valutare la significatività statistica degli OR sono stati calcolati gli intervalli di confidenza (IC) al 95%. Nella sorveglianza attiva sono stati inclusi tutti i bambini ricoverati dal Pronto Soccorso per un evento, diverso dalle patologie già elencate, che il medico di guardia sospetti associato a farmaci.

## Risultati

I risultati relativi al periodo 1999-2003 sono stati pubblicati in un rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità [5]. Vengono qui riportati alcuni risultati aggiornati a giugno 2006.

Tra novembre 1999 e giugno 2006 sono stati inclusi 3430 bambini, 2887 dei quali con le quattro condizioni in studio e 543 con un *evento avverso a farmaci (ADE)*. I *problemi neurologici* sono stati la causa principale di ricovero (41%), seguiti dalle *malattie muco-cutanee* (37%), dalle *piastrinopenie* (12%) e dalle *lesioni gastroduodenali* (9%). L'età media è stata di 3 anni. I più piccoli sono risultati i bambini ricoverati per una ADE (2 anni), mentre i più grandi sono stati quelli con problemi neurologici (4 anni). Per quasi tutte le condizioni di interesse si è osservata una leggera prevalenza di maschi rispetto alle femmine. Due bambini su tre sono risultati nel complesso esposti a farmaci nel periodo di interesse. I più esposti sono stati quelli ricoverati per lesioni gastroduodenali e malattie muco-cutanee. Nel 17% dei casi i farmaci utilizzati erano autoprescritti. Per quanto riguarda i vaccini, nel complesso il 10% dei bambini ha ricevuto una vaccinazione nelle sei settimane precedenti il ricovero (*tabella 1*).

Le crisi convulsive sono state le più frequenti tra le patologie neurologiche (46% del totale), seguite dai disturbi della vigilanza e della coscienza (23%). Abbiamo inteso con questa definizione sonnolenza, perdita di coscienza, ipo-

reattività (di natura non determinata), torpore, stato soporoso, amnesia, lipotimia e sincope. Tra le diagnosi di particolare gravità vanno segnalati 13 ricoveri per encefalite (tra cui una sindrome di Reye) e 8 casi di sindrome di Guillain-Barré. Tra le malattie muco-cutanee, l'orticaria, associata o meno ad angioedema, rappresenta la diagnosi più frequente (41%), seguita dalle vasculiti (26%), dall'eritema (13%), e dalla sindrome di Schoenlein-Henoch (12%). Fra gli eventi di particolare gravità vanno segnalati 22 casi di sindrome di Stevens-Johnson. Nelle piastrinopenie i segni più frequenti sono stati ecchimosi e/o petecchie (82%) ed epistassi associata o meno a ecchimosi (7%).

Nelle patologie gastroduodenali sono ugualmente rappresentati i ricoveri sia per una diagnosi prevalentemente clinica di ematemesi o melena (47%) sia quelli per erosioni esofago-gastro-duodenali confermate endoscopicamente (46%). Le due categorie di farmaci più frequentemente utilizzate sono state gli analgesici-antipiretici (44%) e gli antibiotici (42%). Tra questi, le penicilline hanno mostrato la prevalenza d'uso più elevata, seguite dalle cefalosporine e dai macrolidi. È stato osservato anche un utilizzo di medicinali non convenzionali (omeopatici e fitoterapici), concentrato soprattutto nei Centri del Nord (tabella 2). In tutte le condizioni in studio le infezioni delle alte vie respiratorie hanno rappresentato l'indicazione più frequente per l'uso dei farmaci. La febbre è stata associata a infezioni delle vie respiratorie, ed è stata anche presente come unica indicazione. Di seguito vengono riportati i risultati relativi al rischio di sviluppare piastrinopenie associate a farmaci e vaccini e problemi neurologici associati alla vaccinazione. Per il calcolo del rischio di sviluppare piastrinopenia in seguito all'uso di farmaci e vaccini, l'esposizione in questo gruppo di bambini è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per lesioni gastroduodenali e per disturbi neurologici. Le malattie cutanee sono state escluse dal gruppo di controllo in

**TABELLA 1: BAMBINI RICOVERATI PER LE CONDIZIONI IN STUDIO (NOVEMBRE 1999 - GIUGNO 2006)**

| Condizioni      | Ricoveri    |            | Età mediana (anni) | % bambine | Esposti a farmaci |           | Esposti a vaccini |           | N. medio farmaci |
|-----------------|-------------|------------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|
|                 | N.          | %          |                    |           | N.                | %         | N.                | %         |                  |
| Neurologiche    | 1184        | 41         | 4                  | 45        | 607               | 51        | 125               | 11        | 2,0              |
| Muco-cutanee    | 1076        | 37         | 4                  | 45        | 755               | 70        | 91                | 8         | 2,3              |
| Piastrinopenie  | 358         | 12         | 4                  | 46        | 200               | 56        | 40                | 11        | 2,0              |
| Gastroduodenali | 269         | 9          | 3                  | 42        | 199               | 74        | 25                | 9         | 2,4              |
| <b>Totale</b>   | <b>2887</b> | <b>100</b> | <b>4</b>           | <b>45</b> | <b>1761</b>       | <b>61</b> | <b>281</b>        | <b>10</b> | <b>2,2</b>       |
| ADE             | 543         |            | 2                  | 44        | 415               | 76        | 34                | 6         | 1,4              |
| <b>Totale</b>   | <b>3430</b> |            | <b>3</b>           | <b>45</b> | -                 | -         | -                 | -         | -                |

**TABELLA 2: CATEGORIE A MAGGIORE ESPOSIZIONE\***

| Categoria                 | Neurologiche | Muco-cutanee | Piastrinopenie | Gastro-duodenali | Totale   |
|---------------------------|--------------|--------------|----------------|------------------|----------|
|                           | N. (%)       | N. (%)       | N. (%)         | N. (%)           | N. (%)   |
| Analgesici-antipiretici** | 230 (38)     | 359 (48)     | 104 (52)       | 89 (45)          | 782 (44) |
| Antibiotici               | 155 (26)     | 395 (52)     | 98 (49)        | 84 (42)          | 732 (42) |
| Penicilline               | 61 (10)      | 186 (25)     | 37 (19)        | 30 (15)          | 314 (18) |
| Cefalosporine             | 51 (8)       | 159 (21)     | 39 (20)        | 33 (17)          | 282 (16) |
| Macrolidi                 | 31 (5)       | 75 (10)      | 25 (13)        | 15 (8)           | 146 (8)  |
| Corticosteroidi           | 76 (13)      | 132 (18)     | 23 (12)        | 57 (29)          | 288 (16) |
| Mucolitici                | 51 (8)       | 79 (11)      | 28 (14)        | 17 (9)           | 175 (10) |
| Vitamine                  | 88 (15)      | 54 (7)       | 5 (3)          | 23 (12)          | 170 (10) |
| Antistaminici             | 46 (8)       | 90 (12)      | 6 (3)          | 5 (3)            | 147 (8)  |
| Antiasmatici              | 35 (6)       | 48 (6)       | 6 (3)          | 19 (10)          | 108 (6)  |
| Procinetici               | 53 (9)       | 15 (2)       | 9 (5)          | 12 (6)           | 89 (5)   |
| Farmaci non convenzionali | 36 (6)       | 36 (5)       | 8 (4)          | 6 (3)            | 86 (5)   |

\* La percentuale è calcolata sul totale dei bambini esposti a farmaci.  
\*\* Paracetamolo da solo o in combinazione con altre sostanze e FANS.

quanto spesso associate agli stessi farmaci che possono provocare le piastrinopenie. Focalizzando l'analisi su alcune categorie di farmaci, l'OR più elevato si osserva fra gli utilizzatori di antibiotici (OR: 2,2; IC 95%: 1,7-3,0). Le varie categorie di antibiotici presentano diversi livelli di rischio: da un OR di 1,8 per le penicilline a 2,4 per i macrolidi. Un incremento di rischio si osserva anche per i mucolitici (OR:1,7; IC 95%: 1,1-

2,8), mentre un incremento di rischio non statisticamente significativo si osserva per i FANS (OR: 1,4; IC 95%: 0,9-2,0) (tabella 3). Nella categoria dei vaccini non si osserva alcuna differenza rispetto alla popolazione di controllo, anche se un incremento di rischio è associato alla somministrazione di MPR (OR: 2,7; IC 95%: 1,4-5,3). È stato stimato un rischio di 1,3 (IC 95%: 0,9-1,9) di sviluppare convulsioni non

febrili in seguito a una qualsiasi vaccinazione, mentre il rischio di convulsioni in apiressia per il vaccino esavalente è risultato 2,7 (IC 95%: 1,4-5,3) (tabella 4).

### Discussione

Gli antibiotici sono risultati essere tra i farmaci maggiormente associati a piastrinopenie. L'OR è 2,2, ma nell'interpretazione di questo incremento del rischio si deve tenere conto che tali farmaci sono particolarmente indicati nel trattamento di infezioni che potrebbero essere responsabili di piastrinopenia. Uno studio pubblicato su *Drug Safety* riporta tra gli adulti un elevato rischio di piastrinopenia associato ad antibiotici beta-lattamici [6]. Un'associazione causale tra il vaccino MPR e la porpora idiopatica trombocitopenica è stata confermata da diversi studi in letteratura. Nel nostro studio l'OR di sviluppare piastrinopenie in seguito all'assunzione del vaccino MPR è risultato pari a 2,7. In uno studio condotto in Inghilterra su bambini di un anno è stato messo in evidenza un rischio relativo di 3,3 (IC 95%: 1,5-7,1) fra coloro che avevano ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti l'ospedalizzazione per piastrinopenie [7].

In uno studio caso-controllo successivo, condotto all'interno del database dei medici di base inglesi (*General Practice Research Database-GPRD*), si è evidenziato un incremento del rischio relativo di 6,3 volte (IC 95%: 1,3-30,1) fra i bambini che avevano ricevuto una vaccinazione di MPR nelle sei settimane precedenti la piastrinopenia [8]. È difficile con i nostri dati poter fare confronti tra vaccini, in quanto dal 2001 il vaccino più frequentemente fornito dalle ASL è l'esavalente; quindi, dato il periodo di arruolamento dei bambini in studio (da fine 1999), non potremo acquisire ulteriori dati sugli altri vaccini, che risultano avere scarsa numerosità. Nello studio è stato osservato un incremento di rischio di sviluppare eventi neurologici e in particolare crisi convulsive in apiressia, in seguito alla somministrazione di vaccino

**TABELLA 3: ODDS RATIO DI SVILUPPARE PIASTRINOPENIA TRA GLI UTILIZZATORI DELLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI**

| Categoria            | Casi<br>(N. 358) | Controlli<br>(n. 1453) | OR aggiustato*<br>(IC 95%) |
|----------------------|------------------|------------------------|----------------------------|
| Antibiotici          | 98               | 239                    | 2,2 (1,7-3,0)              |
| <i>Penicilline</i>   | 37               | 91                     | 1,8 (1,2-2,7)              |
| <i>Cefalosporine</i> | 39               | 84                     | 2,1 (1,4-3,1)              |
| <i>Macrolidi</i>     | 25               | 46                     | 2,4 (1,4-4,0)              |
| Mucolitici           | 28               | 68                     | 1,7 (1,1-2,8)              |
| FANS                 | 42               | 129                    | 1,4 (0,9-2,0)              |
| Corticosteroidi      | 23               | 133                    | 0,7 (0,4-1,1)              |
| Non utilizzatori     | 161              | 656                    |                            |

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

**TABELLA 4: RISCHIO DI SVILUPPARE CONVULSIONI IN APIRESSIA ASSOCIATE ALL'USO DI VACCINI**

| Vaccini                     | Casi<br>(N. 541) | Controlli*<br>(N. 627) | OR aggiustato**<br>(IC 95%) |
|-----------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------|
| Esavalente                  | 27               | 14                     | 2,7 (1,4-5,3)               |
| Morbillo, Parotite, Rosolia | 9                | 19                     | 0,6 (0,3-1,3)               |
| Tutti i vaccini             | 64               | 65                     | 1,3 (0,9-1,9)               |

\* Lesioni gastroduodenali + piastrinopenie  
\*\* OR aggiustato per l'uso di tutti gli altri farmaci

esavalente. I risultati della sorveglianza sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria permettono dunque di confermare e quantificare in termini di rischio alcuni segnali provenienti dalle indicazioni spontanee e sono di importante supporto alla farmacovigilanza nazionale. Infatti, anche sulla base dei risultati dello studio, sono stati adottati da parte dell'AIFA alcuni provvedimenti.

Per quanto riguarda l'acido niflumico è stata inviata ai medici una *Dear Doctor Letter*, nella quale si evidenziava il rischio di reazioni muco-cutanee gravi associate a questo farmaco. La metoclopramide è stata controindicata in età pediatrica. È in corso una rivalutazione del profilo beneficio/rischio dei decongestionanti nasali da parte della sotto-commissione di Farmacovigilanza dell'AIFA [9-10-11]. Questo tipo di studio si è dimostrato sicuramente un valido modello per la sorveglianza attiva degli

eventi avversi gravi nei bambini. La conoscenza del profilo sicurezza dei farmaci in pediatria deve permettere di utilizzare i farmaci in modo appropriato: ogni volta che un farmaco viene prescritto in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota o è assente, si sottopone il paziente a un rischio, seppure limitato (derivante dalle reazioni avverse ai farmaci, dalle possibili interazioni e controindicazioni ecc.), a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo. ♦

### Conflitto di interesse

Nessun conflitto di interesse da dichiarare. Lo studio è finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

### ◦ Gruppo di studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità: Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Da Cas, Monica Bolli

## NUOVO NUMERO DI NEWSLETTER PEDIATRICA

Bollettino bimestrale per i soci ACP

Numero 18 - dicembre 2006-gennaio 2007 - Vol. 4, pp. 16-32

### IN QUESTO NUMERO

|  |         |
|--|---------|
| <b>Presentazione</b>   | pag. 17 |
| <b>Letteratura primaria</b>  |         |
| Otite media acuta e faringite in età pediatrica. Antibiotico: quando e come?         | pag. 66 |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> nel trattamento delle coliche del lattante              | pag. 18 |
| Midodrina nella prevenzione della sincope vaso-vagale                                | pag. 19 |
| Efficacia del trattamento prenatale nella toxoplasmosi congenita                     | pag. 20 |
| Possibilità di eventi severi legati alla manipolazione spinale                       | pag. 21 |
| Prevalenza del testicolo ritenuto "acquisito" in età scolare                         | pag. 22 |
| Procalcitonina e DMSA come predittori di reflusso vescico-ureterale                  | pag. 23 |
| Fibrosi cistica e screening neonatale  | pag. 25 |
| Modificazione nella presentazione di celiachia con l'uso esteso dei test sierologici | pag. 27 |
| Caratteristiche, decorso clinico e follow-up della PFAPA                             | pag. 28 |
| Persistenza dei sintomi dopo adenotonsillectomia nelle OSAS                          | pag. 29 |
| <b>In breve</b>  | pag. 31 |

La distribuzione della Newsletter è limitata ai soci ACP e avviene per posta elettronica. Per riceverla occorre inviare una e-mail all'indirizzo [newsletter@csbonus.org](mailto:newsletter@csbonus.org), con oggetto "Conferma newsletter" e specificando: nome, cognome, città e professione (pediatra di famiglia, ospedaliero ecc.). Gli arretrati sono disponibili sul sito [www.csbonus.org](http://www.csbonus.org), nella sezione Risorse (vedi).

Per donare il cinque per mille al Centro per la Salute del Bambino (CSB)

1. Firma nel riquadro dedicato alle Onlus
2. Riporta sotto la firma il C.F. **00965900327**.

*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA):*  
Luciano Saggiocca, Giuseppe Traversa

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Seconda Università di Napoli:* Annalisa Capuano

*IRCCS Burlo-Garofolo, Trieste:* Gianni Messi, Federico Marchetti, Marzia Lazzerini, Francesca Rovere, Emanuela Tripaldi

*Dipartimento di Pediatria, Università di Padova:* Liviana Da Dalt, Elisabetta Bressan, Anna Capretta, Elena Falcon, Francesca Intini, Benedetta Mongillo, Carla Morando

*Istituto Giannina Gaslini, Genova:* Pasquale Di Pietro, Rossella Rossi, Paola Barbino, Cristina Bianchi, Salvatore Renna

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma:* Nicola Dirozzi, Corrado Cecchetti, Vincenzo Iori, Martina Lauri, Umberto Rauchi, Antonino Reale

*Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli:* Francesco Vetrano, Giovanni Saggiomo, Francesco Menna, Francesca Maria Giuliano, Vincenzo Tipo

### Bibliografia consultata

Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, et al. Under-reporting of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.

Anonimo. Nafazolina e reazioni neurologiche nei bambini. *BIF*, 2/2005.

Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, et al. Drug-induced thrombocytopenia. *Drug Safety* 2006; 29(8):713-21.

Bonati M, Choonara I, Hoppu K, et al. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999;353:1625.

Le J, Nguyen T, Law AV, et al. Adverse drug reactions among children over 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555-62.

Royal College of Paediatrics and Child Health. Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000;82:177-82.

Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84:430-1.

Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Extrapiramidal reactions in children treated with metoclopramide. *Ital J Pediatr* 2004;30:49-52.

Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84:227-9.

Miller E. MMR vaccine. Review of benefits and risks. *J Infect* 2002 Jan;44(1):1-6.

Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Sicurezza dei farmaci in pediatria. 2006. Rapporti ISTISAN 06/16.

European Society for Social Paediatrics and Child Health

## Annual Meeting

# Health Systems and Child Health

Trieste, Stazione Marittima - September 13-14, 2007

- Children in the health systems:
  - a global perspective
  - a European perspective
- Maternal and child health systems: what matters (*Financing, Access, Quality*)?
- Overview of prenatal and postnatal services in OECD countries
- Comparing health systems performance for children: a country based case approach. Who is falling in the cracks and why?  
*Reports from Sweden, UK, Germany, Spain, Italy, Russia, Turkey, Serbia, Canada, USA*
- One country of origin, different health systems of destination: infant mortality in children of Turkish origin in Europe
- Policy implications (*Round Table: WHO, OECD, EU, ESSOP*)
- Training in social and community paediatrics

Evaluating health systems performance in maternal and child health  
(One-day course, September 12, 2007)

Deadline for submission of abstracts/free papers: June 30, 2007

**Fee:** 200 euros before June 30, 240 euros after

**Contacts:** [eventi@csbonus.org](mailto:eventi@csbonus.org)