

FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DI ADRs IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Alessandra Cua

*Le reazioni avverse al farmaco (ADRs) sono un problema di salute pubblica, specialmente in campo pediatrico (1). In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità per ADRs si intende una risposta ad un farmaco che sia dannosa, non intenzionale e che si verifichi alle dosi normalmente utilizzate dall'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per modificarne le funzioni fisiologiche" (2). È noto che i bambini rispondono in modo diverso ai farmaci rispetto agli adulti poiché ci sono molte differenze fisiologiche come ad esempio l'imaturità dei sistemi enzimatici (3). Inoltre, l'uso dei farmaci *off-label* e "unlicensed" potenzia il rischio di ADRs in età pediatrica (4).*

L'identificazione dei fattori di rischio per le ADRs si rivela molto utile sia nella pratica clinica ma soprattutto nella prevenzione delle ADRs nel paziente pediatrico (5). *Di recente, a tal fine, è stata condotta una revisione con lo scopo di identificare i fattori di rischio per le ADRs nei pazienti pediatrici ricoverati. L'identificazione delle ADRs è avvenuta tramite la valutazione della cartella clinica e dei test di laboratorio, solo in uno studio tramite segnalazione spontanea (6). In cinque degli studi analizzati, un farmacista è stato responsabile dell'identificazione delle ADRs (7,8,9,10,11), in due studi il pediatra (9,10) e in uno studio l'infermiere (10). L'unico fattore di rischio osservato in tutti gli studi, come dimostrato anche da Smyth et al. (12), è stato **l'aumento del numero dei farmaci prescritti**. Il rischio dell'insorgenza di una ADR, in caso di politerapia, è dovuto sia alle interazioni tra farmaci ma anche al possibile rischio di errori di prescrizione e di somministrazione durante la degenza ospedaliera. Inoltre, sono stati identificati altri fattori di rischio come la durata della degenza, l'uso di anestetici generali e la diagnosi oncologica. L'incidenza cumulativa di ADR è stata di circa il 16%. Le ADR più comunemente osservate sono state i disturbi gastrointestinali, disturbi della cute, disordini metabolici. Mentre le classi di farmaci maggiormente implicate nell'insorgenza delle ADRs sono state gli analgesici, gli antibiotici per uso sistemico, i corticosteroidi per uso sistemico (10, 13). Tuttavia sono necessari ulteriori studi per identificare i fattori di rischio per le ADRs nei pazienti pediatrici ospedalizzati, soprattutto studi che includono prescrizioni *off-label* e "unlicensed", come precedentemente, osservato da Impicciatore et al. (14).*

TABELLA. FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DI ADRs IN ETÀ PEDIATRICA

Fattore di rischio	Rashed et al. ⁽⁹⁾ (OR; CI 95%;p)	Thiesen et al. ⁽¹⁰⁾ (HR; CI 95%;p)	Silva et al ⁽¹³⁾ (OR; CI 95%; p)	Dos Santos e Coelho ⁽⁷⁾ (OR; CI 95%; p)
Età	11-18 anni (2.1; 1.1-3.8; 0.02)	Aumento dell'età (1.06; 1.04-1.07; <0.001)	<48 mesi (2.1; 1.19-3.72; 0.01)	-
Sesso	-	-	-	Maschio (2.83; 1.19-6.73; < 0.05)
Farmaci prescritti	Numero di farmaci a basso rischio prescritti (≥1) (2.3; 1.4-4.0;0.002) Numero di farmaci a basso rischio prescritti (5-10) (4.7; 2.4-9.3; <0.001) Numero di farmaci a basso rischio prescritti (>10) (11.5;3.6-36.3; <0.001) Numero di farmaci ad alto rischio prescritti (≥2) (2.4;1.0-5.6;0.04) Numero di farmaci ad alto rischio prescritti (>3) (6.5;2.7-16.0;<0.001)	Aumento nel numero di farmaci prescritti (1.25;1.22-1.28; <0.001) Somministrazione di un anestetico generale (6.38; 5.30-7.68; <0.001)	Aumento nel numero di farmaci prescritti (≥5) (2.19; 1.14-4.20; 0.01)	Numero di farmaci somministrati (6-10) (7.45; 1.88-29.65; <0.001) Numero di farmaci somministrati (≥11) (20.33; 3.57-115.73; <0.05)
Durata della degenza	-	-	Aumento della durata della degenza (coefficiente di pendenza: 2.75; p=0.001)	-
Diagnosi	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (2.3; 1.3-4.2; 0.006) Malattie del sistema nervoso (2.3; 1.3-4.2;0.006) condizioni originate nel periodo perinatale (2.6;1.0-6.5;0.04)	Oncologica (1.89; 1.36-2.63; <0.001)	-	-
Combinazioni	-	-	Età <48 mesi + aumento numero farmaci (≥5) (2.05; 1.18- 3.57; 0.01)	-

Per **concludere**, l'aumento del numero dei farmaci prescritti è predittivo di ADRs. Nonostante ciò è necessario eseguire ulteriori studi per l'identificazione dei fattori di rischio ed è necessario utilizzare classificazioni internazionali convalidate per definire le ADRs, le classi di farmaci e casualità.

BIBLIOGRAFIA

1. Henriksen K *et al.* (eds). *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation* (Volume 3: Implementation issues). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2005 February.
2. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, Report No.: 498, <http://who-umc.org/graphics/24756.pdf> (accessed 10 March 2016).
3. Fernandez E *et al.* Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutic* 2011; 3: 53–72.
4. Bellis JR *et al.* Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 545–553.
5. AHRQ. Reducing and preventing adverse drug events to decrease Hospital costs: research in action. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, http://archive.ahrq.gov/research/findings/factsheets/errors_safety/aderia/ade.html (2001, accessed 10 March 2016).
6. Turner S *et al.* Adverse reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–968.
7. dos Santos DB and Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 635–640.
8. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, *et al.* Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1657–1666.
9. Rashed AN *et al.* Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 801–810.
10. Thiesen S *et al.* Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children—a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med* 2013; 11: 237.
11. Rashed AN *et al.* Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 873–879.
12. Smyth RMD *et al.* Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e24061.
13. Silva DC *et al.* Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *Br Med J Open* 2013; 3: pii: e001868.
14. Impicciatore P *et al.* Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77–83.