

GRAVI ADRs COME CAUSA DI RICOVERO IN EMERGENZA IN PEDIATRIA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

Le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) rappresentano la causa più comune di danno iatrogeno (1). Inoltre, le ADRs sono spesso causa di accesso al pronto soccorso (ED) (2). La maggior parte degli studi condotti sui ricoveri al pronto soccorso dovuti ad ADRs sono stati condotti su pazienti adulti (3-8), il numero di accessi al pronto soccorso di bambini da ADRs risulta minore rispetto agli adulti (3-9), ma i fattori di rischio per le ADRs nei bambini sono ancora sottostimati (10). Inoltre, i bambini sono spesso sottoposti a terapie off-label e questo porta ad un aumentato rischio di ADRs (12). Poiché la maggior parte delle ADRs può essere prevenibile sarebbe opportuna una maggiore conoscenza dell'incidenza e delle cause di ADRs in ambito pediatrico, al fine di ridurre gli errori terapeutici e le prescrizioni inappropriate (1). A tal proposito è stato condotto uno studio di farmacovigilanza di 5 anni in ED con l'obiettivo di descrivere la frequenza e la gravità delle ADRs nei bambini.

FOCUS SULLO STUDIO

È stato condotto uno studio retrospettivo per analizzare tutte le ADRs raccolte tra il 1 ° gennaio 2012 e il 31 dicembre 2016 nell'ED dell'Ospedale Universitario Pediatrico Anna Meyer di Firenze (Italia). Per ogni report di ADRs, sono state registrate le caratteristiche demografiche (età, sesso, gruppo etnico) e lo stato clinico del paziente al momento dell'accesso. Il sistema di classificazione ATAT (Anatomical Therapeutic Chemical) è stato utilizzato per codificare la terapia in corso (farmaci sospetti e terapie concomitanti, via di somministrazione, durata della terapia e dosaggi). Sono state anche registrate tutte le indicazioni terapeutiche dei farmaci sospetti. La descrizione dell'ADR in base alla diagnosi e ai sintomi è stata codificata utilizzando il dizionario medico MedDRA (SOC) (15). La gravità delle ADRs è stata classificata in base ai criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (15). L'outcome primario è stato la frequenza di ADRs gravi che portavano all'accesso al ED. Sono stati inoltre analizzate le variabili specifiche associate alle segnalazioni di ADRs come l'età, il sesso, il numero di farmaci sospetti, le interazioni, l'uso off-label dei farmaci.

RISULTATI

Durante il periodo di studio di 5 anni, sono state valutate un totale di 221.528 ammissioni in ED, di questi, 492 (0,22%) erano dovuti ad ADRs. La Tabella 1 mostra i dati dei pazienti pediatrici che hanno avuto un ricovero per ADRs.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI PEDIATRICI AMMESSI IN ED PER ADRs

	TOT ADRs N (% SU 834)
N PZ COINVOLTI	492
N ADRs/PAZIENTI	
1	256 (52,03)
2	155 (31,50)
3+	81 (16,46)
ETA' MEDIA IN MESI	62,53
CLASSI DI ETA'	
Neonati (< 1 mese)	7 (0,84)
Neonati (1-3 mesi)	332 (39,81)
Bambini (24-143 mesi)	368 (44,12)
Adolescenti (144-192 mesi)	127 (15,23)
SESSO	
Maschio	449 (53,48)
Femmina	385 (46,16)
GRUPPO ETNICO	
Caucasico	756 (90,65)
Altri	25 (3,00)
Non disponibile	53 (63,5)
N TOT DI FARMACI	
1	448 (53,72)
2	255 (30,58)
3+	131 (15,77)
GRAVITA'	
Ricovero	224 (26,86)
Anomalie/deficit congeniti	1 (0,12)
Altre condizioni clinicamente rilevanti	14 (1,68)
ESITO	
Risoluzione completa	48 (5,76)
Miglioramento	483 (57,91)
Situazione invariata/peggioramento	18 (2,16)
Non disponibile	285 (34,17)
INTERAZIONE FARMACO-FARMACO	
No	308 (79,79)
Si	78 (20,21)
Lieve	4 (1,04)
Moderata	17 (4,40)
Severa	57 (14,77)
FARMACI	711 (64,64)
CAUSALITA'	
In dubbio	18
Possibile	301
Probabile	310
Certa	82
VACCINI	389 (35,36)
CAUSALITA'	
Non associabile	6
Non definita	50
Associabile	333

La Tabella 2 riporta la distribuzione di ADRs secondo la classificazione SOC. I SOC riportati con più frequenza sono stati disturbi gastrointestinali (27,34%), seguiti da disturbi generali e disturbi relativi alla via di somministrazione (21,46%), disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo (16,19%), disturbi del sistema nervoso (12,95%), e disturbi riguardanti il metabolismo e la nutrizione (3,6%).

TABELLA 2. DISTRIBUZIONE DELLE ADRs SECONDO LA CLASSIFICAZIONE SOC

SOC	TOT ADRs (1,44) N (%SU 834)
Patologie gastrointestinali	228 (27,34)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione	179 (21,46)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	135 (16,19)
Patologie del sistema nervoso	108 (12,95)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	30 (3,60)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	27 (3,24)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	27 (3,4)
Disturbi psichiatrici	18 (2,16)
Patologie dell'occhio	13 (1,56)
Patologie cardiache	12 (1,44)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10 (1,20)
Esami di laboratorio	8 (0,96)
Infezioni e infestazioni	8 (0,96)
Patologie vascolari	7 (0,84)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	7 (0,84)
Patologie del sistema emolinfopoietico	5 (0,60)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4 (0,48)
Patologie renali e urinarie	4 (0,48)
Disturbi del sistema immunitario	3 (0,36)
Procedure mediche e chirurgiche	1 (0,12)

Le associazioni farmaco-ADR più frequentemente riportate per l'accesso a ED, stratificate in base alla prevenibilità, alla gravità e all'utilizzo dei farmaci off-label sono riportate nella Tabella 3, dalla quale si evince come su 1100 associazioni farmaco-ADR, 711 non erano correlate ai vaccini e di queste oltre il 30% erano gravi, il 24% prevenibili e l'8,7% correlate all'uso off-label. La classe ATC più frequentemente implicata è stata quella degli antibiotici per uso sistemico (40,51%), di queste ADRs il 23,96% era seria, il 24,19% era prevenibile e lo 0,69% era legato all'uso off-label. Su 1100 associazioni farmaco-ADR, 389 erano invece correlati ai vaccini (35,36%), di essi il 28% delle ADRs era grave e il 6,9% prevenibile. Il vaccino che ha riportato il maggior numero di ADRs è stato il vaccino per il Meningococco B.

TABELLA 3. DISTRIBUZIONE DI ASSOCIAZIONI FARMACO-ADR TOTALE E STRATIFICATA IN BASE ALLA GRAVITA', ALLA PREVENIBILITA' E ALL'USO OFF-LABEL

	TOTALE ASSOCIAZIONI FARMACO-ADR N (% SU 1100)	GRAVITA' N (%)	PREVENIBILITA' N (%)	USO OFF-LABEL N (%)
RELATIVO AI VACCINI	389 (35,36)	109 (28,02)	27 (6,94)	-
NON CORRELATO AI VACCINI	711 (64,64)	226 (31,79)	172 (24,19)	62 (8,72)
ANTIBIOTICI PER USO SISTEMICO	288 (40,51)	69 (23,96)	15 (5,21)	2 (0,69)
SISTEMA NERVOSO	168(23,63)	81 (48,21)	82 (48,81)	18 (10,71)
APPARATO DIGERENTE E METABOLISMO	59 (8,30)	16 (27,12)	25 (42,37)	3(5,08)
SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO	53 (7,45)	18 (33,96)	9 (16,98)	0 (0,00)
SISTEMA CARDIOVASCOLARE	39 (5,49)	17 (43,59)	22 (56,41)	18 (46,15)
SISTEMA ORMONALE	31 (4,36)	7 (22,58)	6 (19,35)	5 (16,13)
SISTEMA RESPIRATORIO	27 (3,80)	3 (11,11)	2 (7,41)	3 (11,11)
AGENTI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULANTI	13 (1,83)	4 (30,77)	2 (15,38)	2 (15,38)
SANGUE E SISTEMA EMATOPOIETICO	11 (1,55)	6 (54,55)	3 (27,27)	5 (45,45)
DERMATOLOGICI	10 (1,41)	3 (30,00)	1 (10,00)	0 (0,00)
SISTEMA GENITO-URINARIO E ORMONI SESSUALI	4 (0,56)	2 (50,00)	4 (100,00)	4 (100,00)
PRODOTTI ANTIPARASSITARI	4 (0,56)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
ORGANI SENSORIALI	4 (0,56)	0 (0,00)	1 (25,00)	2 (50,00)

DISCUSSIONE

Questo studio ha avuto l'obiettivo di valutare la frequenza, la prevenibilità e la gravità delle ADRs osservate in un periodo di 5 anni in un singolo ospedale pediatrico in Italia. Dalla presente analisi, è emerso che il tasso di accesso in ED correlato a ADRs è stato di 2,2 per 1000 ricoveri, inferiore a quanto riportato in letteratura (0,4% al 10,3% di tutti i bambini, circa 2,9%) (17). Ciò può essere spiegato dal fatto che in questo studio è stato calcolato il tasso effettivo di ADRs su tutte le ammissioni ED, comprese anche quelle non correlate all'uso dei farmaci. Questi risultati sono in linea con quanto riportato in un altro studio italiano condotto da Rosafio et al (2017) (18) che ha mostrato risultati simili in termini di classi di ATC e SOC associati più frequentemente con ADRs nei bambini. Secondo tale studio (18), le classi di farmaci più frequentemente implicate erano farmaci anti-infettivi per uso sistemico (28,9%) e farmaci del sistema nervoso centrale (22,3%). Le tre manifestazioni sintomatologiche più comuni erano disturbi dermatologici (46,1%), disturbi generali e relativi alla via di somministrazione (29,7%) e disturbi gastrointestinali (16,0%). Gli antibiotici per uso sistemico sono stati i farmaci correlati al maggior numero di ADRs in accordo con i dati presenti in letteratura nell'ultimo decennio (14, 19). In particolare, amoxicillina e l'associazione amoxicillina /acido

clavulanico sono stati gli antibiotici più frequentemente coinvolti. Questo dato potrebbe essere attribuibile al fatto che in Toscana l'amoxicillina e l'amoxicillina /acido clavulanico sono generalmente gli antibiotici più prescritti nella popolazione pediatrica (20). Per quanto riguarda l'ammissione all'ED per ADRs provocate da vaccino, questo studio ha mostrato un maggior numero di report per "vaccino Meningococcus B" rispetto a quanto riportato da Rosafio et al. (18). Questi dati non sono sorprendenti dato il particolare scenario toscano di elevata incidenza della malattia da meningococco B e il tasso elevato di vaccinazione nei bambini negli ultimi anni (22). Ad ogni modo le ADRs più comuni correlate ai vaccini sono state febbre, ipersensibilità ed edema nel sito di iniezione e vasodilatazione locale, che non possono essere considerati pericolosi per la vita, sebbene abbiano portato ad un'ammissione di ED (23). La percentuale di ADRs gravi rispetto a quelle non gravi è risultata inferiore a quella osservata in altri studi condotti sia su adulti che bambini (15, 21). Tra le classi di farmaci che meritano particolare attenzione in termini di ADRs prevenibili, ci sono "Antibiotici per uso sistemico" e "Farmaci del sistema nervoso". La valutazione clinica dei rapporti di ADRs raccolti ha identificato diversi casi di abuso dovuti a ingestione accidentale di farmaci del sistema nervoso. L'esposizione involontaria dei bambini a farmaci è un importante problema di salute pubblica (24). In questo contesto è molto importante un'attenta gestione dei farmaci da parte dei genitori e degli operatori sanitari in modo da evitare ADRs dovute a ingestione accidentale di farmaci da parte dei bambini (27). Per quanto riguarda la prescrizione di farmaci off-label non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra l'uso on-label e off-label in termini di comparsa di ADRs, in accordo con i dati già riportati da Palmaro e colleghi sulla sicurezza dell'uso di farmaci off-label in pediatria (32).

CONCLUSIONI

Le ADRs gravi sono un evento clinico rilevante nei bambini come negli adulti e una sfida per i pediatri e i sistemi di assistenza sanitaria. Il presente studio ha fornito nuove informazioni sui fattori che potrebbero aumentare il rischio di gravi ADRs in pediatria. Ci si aspetta che futuri studi prospettici, multicentrici si concentrino su altri reparti pediatrici a rischio come ematologia, neurologia, al fine di comprendere meglio l'impatto delle ADRs nella pratica clinica. In definitiva la sorveglianza attiva potrebbe rappresentare la migliore strategia per stimare l'importanza delle ADRs nei bambini, con l'obiettivo finale di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nella fragile popolazione di pazienti pediatrici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016; 316:2115–25
- 2) Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365:2002–12
- 3) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329:159
- 4) Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, Onder G, Bettoni D. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med*. 2014; 25:843
- 5) Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations-the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80:796–807
- 6) Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014; 9:2079-86
- 7) Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*. 2012; 35:29–45
- 8) Dehours E, Bounes V, Bagheri H, Valle B, Ducasse JL, Montastruc JL. Adverse drug reactions in an emergency medical dispatching Centre. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:881–7
- 9) Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy*. 2006; 26:1578–86
- 10) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003; 349:1157–67
- 11) Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988; 82:24-9
- 12) Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316:343-5
- 13) Zed PJ, Haughn C, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, MacKinnon NJ, Curran JA, Sinclair D. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr*. 2013; 163:477-83
- 14) Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Beretta S, Sullo MG, Capuano A, Rossi F, Moschini M, Mugelli A, Vannacci A, et al. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13: S1-8
- 15) Perrone V, Conti V, Venegoni M, Scotto S, Degli Esposti L, Sangiorgi D, Prestini L, Radice S, Clementi E, Vighi G. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6:505-14;
- 16) Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, Knibbe CA, Sturkenboom MC, Ghaleb MA, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008; 58:316–22;
- 17) Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*. 2012;
- 18) Rosafio C, Paioli S, Del Giovane C, Cenciarelli V, Viani N, Bertolani P, Iughetti L. Medication-related visits in a pediatric emergency department: an 8-years retrospective analysis. *Ital J Pediatr*. 2017;

- 19) Ferrajolo C, Capuano A, Trifiro G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001 - 2012. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13: S9-20;
- 20) Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Eur J Pub Health.* 2009; 19:434–8;
- 21) Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C, Sreenivasan S, Sahoo FK. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011; 2:277-80;
- 22) Signorelli C, Chiesa V, Odone A. Meningococcal serogroup B vaccine in Italy: state-of-art, organizational aspects and perspectives. *J Prev Med Hyg.* 2015; 56: E125-32;
- 23) Staltari O, Cilurzo F, Caroleo B, Greco A, Corasaniti F, Genovesi MA, Gallelli L. Annual report on adverse events related with vaccines use in Calabria (Italy):2012. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1): S61–5;
- 24) Lavonas EJ, Banner W, Bradt P, Bucher-Bartelson B, Brown KR, Rajan P, Murrelle L, Dart RC, Green JL. Root causes, clinical effects, and outcomes of unintentional exposures to buprenorphine by young children. *J Pediatr.*2013;163:1377–83. e1371–1373;
- 25) Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med.* 2009; 37:181–7;
- 26) Franklin RL, Rodgers GB. Unintentional child poisonings treated in United States hospital emergency departments: national estimates of incident cases, population-based poisoning rates, and product involvement. *Pediatrics.* 2008; 122:1244–51;
- 27) Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001; 285:2114-20;
- 28) Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70:409–17;
- 29) Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52:77–83;
- 30) Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy.* 2009;29(6):680–90;
- 31) Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(2):144–53;
- 32) Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics.* 2015;135(1):49–58;
- 33) Langerova P, Vrtal J, Urbanek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, Single-Centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(6):560–4;