

EVENTI AVVERSI ASSOCIATI A DIFENIDRAMINA IN ETA' PEDIATRICA

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

La difenidramina (DPH) è un antistaminico di prima generazione che agisce come antagonista del recettore H₁ dell'istamina ed è indicato principalmente per la gestione delle allergie. La DPH è anche un componente comune di molti prodotti OTC (dall'inglese over the counter) usati nella gestione dei sintomi della tosse e del raffreddore, e come ausilio per dormire in soggetti adulti. I prodotti contenenti DPH sono commercializzati in una varietà di forme, inclusi prodotti ad ingrediente singolo e prodotti combinati. Nel 2007, negli Stati Uniti sono state sollevate preoccupazioni in merito al profilo rischio-beneficio di farmaci OTC, impiegati per il trattamento della tosse e del raffreddore (cough and cold medications, CCM) nei bambini (1). In risposta ai problemi di sicurezza, le aziende produttrici statunitensi di OTC-CCM hanno iniziato ad apportare modifiche volontarie a questi prodotti. Tali modifiche includevano il ritiro dal mercato delle formulazioni pediatriche (2) e la rietichettatura dei prodotti, in modo da sconsigliarne l'uso nei bambini di età inferiore ai 4 anni. Nonostante gli sforzi effettuati per migliorare la sicurezza degli OTC-CCM, l'ingestione accidentale non sorvegliata, errore del caregiver e l'abuso intenzionale di prodotti contenenti DPH continuano a verificarsi (3-7). I dati riguardanti il modo in cui i singoli componenti dei CCM, inclusa la DPH, possano contribuire ad eventi avversi clinicamente rilevanti o a tossicità sono piuttosto limitati. Ad oggi, infatti, non esistono valutazioni sistematiche dimostranti che l'uso terapeutico di tali prodotti risulta associato ad esiti pericolosi. Inoltre, la natura sporadica delle segnalazioni che suggeriscono un'associazione tra eventi avversi clinicamente rilevanti o tossicità e l'uso di CCM ha comportato difficoltà nell'effettuare valutazioni adeguate del rischio (8). Attraverso i dati raccolti sistematicamente da un programma di sorveglianza pluriennale sull'uso degli OTC-CCM nei bambini, gli autori dello studio hanno cercato di comprendere la natura delle ingestioni di DPH in bambini di età inferiore ai 12 anni, inclusi gli eventi avversi e gli outcome. Mentre le segnalazioni riguardavano l'ingestione sia di prodotti ad ingrediente singolo sia di prodotti combinati, la presente analisi prende in considerazione solo i prodotti contenenti la DPH come unico componente, in modo da fornire informazioni specifiche su tale sostanza.

STUDIO

Lo studio è stato condotto nell'ambito di un programma di sorveglianza pluriennale, diretto dal Rocky Mountain Poison and Drug Center (RMPDC) per valutare la sicurezza degli OTC-CCM orali nei bambini di età inferiore ai 12 anni (9). Questo programma è stato progettato per: 1) garantire una sorveglianza continua

della sicurezza, attraverso il monitoraggio degli eventi avversi associati all'esposizione per via orale di farmaci OTC-CCM nei bambini di età inferiore ai 12 anni; 2) per analizzare le cause e caratterizzare i fattori di rischio responsabili della comparsa di eventi avversi associati a tali esposizioni. I casi esistenti di OTC-CCM pediatriche orali sono stati raccolti consultando molteplici fonti, tra cui il National Poison Data System (NPDS) dell'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), l'Adverse Event Reporting System (AERS) della Food and Drug Administration, letteratura medica in lingua inglese e report dei produttori sulla sicurezza. Per essere inclusi in questo studio, i report dovevano soddisfare tutti i seguenti criteri (10): bambini di età inferiore ai 12 anni, esposizione orale ad uno o più degli otto componenti presenti nei CCM (bromfeniramina, clorfeniramina, destrometorfano, DPH, doxilamina, guaifenesina, fenilefrina, pseudoefedrina), relazione di un evento avverso significativo ed esposizione verificatasi negli Stati Uniti. Casi duplicati, provenienti da più fonti, sono stati identificati utilizzando le linee guida per il rilevamento e la gestione di singoli casi duplicati, e riuniti in un unico caso (11). Per questa analisi un sottogruppo di casi, riguardanti l'esposizione a prodotti contenenti la DPH come unico componente, è stato selezionato dal più ampio studio di sorveglianza degli effetti delle esposizioni pediatriche ai CCM. Criteri specifici di inclusione dei casi, per l'analisi di questo sottogruppo, comprendevano: esposizione orale a prodotti contenenti la DPH come unico componente, segnalazione di un evento avverso potenzialmente connesso o correlato all'esposizione a DPH, rapporto rilevato tra il 1° gennaio 2008 ed il 31 marzo 2016, con un evento avverso verificatosi tra il 1° gennaio 2008 e il 31 dicembre 2015. È stata costituita una commissione organizzata dal RMPDC e composta da esperti nei settori della pediatria, medicina pediatrica per terapia intensiva, medicina d'urgenza pediatrica, farmacologia pediatrica, tossicologia pediatrica, tossicologia clinica e forense. La selezione dei membri della commissione si basava su evidenze di precedenti ricerche ed esperienze cliniche riguardanti la tossicità dei componenti dei CCM nei bambini. Ogni membro ha esaminato singolarmente tutti gli abstract dei casi, nonché tutti i materiali di origine di ciascun caso. I casi eleggibili sono stati valutati dal gruppo di esperti per determinare una relazione causale tra esposizione ed evento, per classificare la dose di esposizione stimata e l'intento dell'esposizione, e per identificare eventuali fattori che contribuiscono alle cause dell'esposizione. La relazione causale tra ciascun evento avverso ed il componente dei CCM è stata assegnata ad una delle seguenti categorie: correlata, potenzialmente correlata, correlazione improbabile ed incapacità di determinare la correlazione. Spesso non è stato possibile determinare la dose esatta dalle informazioni contenute nella descrizione del caso. Tuttavia, la commissione ha classificato le dosi di esposizione in una delle tre grandi categorie: dose terapeutica, dose sovraterapeutica o dose sconosciuta. Tali categorie erano basate su linee guida di dosaggio stabilite per la DPH (12) e, ove disponibili, su valori specifici per i bambini (valore soglia della dose terapeutica di DPH: 1 mg/kg) (13). L'intento di esposizione è stato classificato in: terapeutico, non terapeutico (compresa l'auto-somministrazione) o sconosciuto.

Le ingestioni, invece, sono state raggruppate in base al numero di prodotti specifici coinvolti, al numero di ingredienti presenti in ciascun prodotto (in questo caso sono stati inclusi solo i prodotti contenenti la DPH come unico componente attivo) ed al tipo di prodotto. I prodotti sono stati poi raggruppati in base alla formulazione (liquido, solido, sconosciuto) e per fascia di età (pediatrico, adulto, sconosciuto). Gli eventi avversi, infine, sono stati definiti come qualsiasi evento medico indesiderato, compresi segni sfavorevoli e non intenzionali (ad es. risultati di laboratorio anormali), sintomi o malattie temporalmente associati all'uso del prodotto come riportato dal genitore, dal *caregiver* o dal personale medico (14). Sono stati inclusi casi con almeno un evento avverso identificato come potenzialmente connesso o correlato a DPH. Eventi avversi ed altri risultati sono presentati solo per prodotti ad ingrediente singolo, in modo da evitare confondimenti derivanti dall'esposizione a farmaci concomitanti. Le caratteristiche dei casi, le valutazioni della commissione e gli eventi avversi sono presentati utilizzando statistiche descrittive. Gli *outcome* categoriali sono riassunti dalla loro frequenza ed i risultati sono stratificati per tipo di prodotto, fascia d'età e dose.

RISULTATI

Sono stati identificati 6618 casi di esposizione orale ai farmaci OTC-CCM da tutte le fonti ed esaminati dalla commissione; 5186 casi (78,4%) sono stati giudicati almeno potenzialmente correlati al componente dei CCM. Di questi casi, 2802 (54%) sono stati ritenuti come aventi un evento avverso almeno potenzialmente connesso a DPH. La maggior parte di questi (82,7%; n=2316) riguardava l'ingestione di un singolo prodotto; tali prodotti contenevano prevalentemente (72,4%; n=2028) la DPH come unico componente. I casi che hanno interessato solo la DPH rappresentavano il 39,1% di tutti i casi identificati come aventi un evento avverso almeno potenzialmente correlato ad un'esposizione orale ai farmaci OTC-CCM (n=2028/5186). Tra i 2023 (99,8%) casi non fatali, quasi la metà ha riguardato bambini di età compresa tra i 2 ed i 4 anni (49,2%; n=995) e circa la metà (53,7%; n=1087) bambini di sesso maschile (Tabella 1).

TABELLA 1. Caratteristiche dei casi non fatali di prodotti contenenti la DPH

Caratteristiche del caso	Casi non fatali N = 2023
Fascia di età	
Età < 2 anni	340 (16.8%)
Età da 2 a 4 anni	995 (49.2%)
Età da 4 a 6 anni	345 (17.1%)
Età da 6 a 12 anni	342 (16.9%)
Bambino sconosciuto (età < 12 anni)	1 (<0.1%)
Sesso	
Femminile	935 (46.2%)
Maschile	1087 (53.7%)
Non riportato	1 (<0.1%)
Dose stimata	
Dose sovraterapeutica	1559 (77.1%)
Dose terapeutica	59 (2.9%)
Dose sconosciuta	405 (20.0%)
Formulazione	
Liquida, pediatrica	1046 (51.7%)
Solida, pediatrica	485 (24.0%)
Solida, età sconosciuta	209 (10.3%)
Solida, per adulti	195 (9.6%)
Liquida, età sconosciuta	57 (2.8%)
Liquida, per adulti	7 (0.3%)
Altre	3 (0.1%)
Formulazione sconosciuta	21 (1.0%)

La maggior parte dei casi (51,7%; n=1046) ha coinvolto formulazioni pediatriche liquide, mentre il 24,0% (n=485) formulazioni pediatriche solide. Prodotti solidi per adulti (9,6%; n=195) e formulazioni liquide per adulti (0,3%; n=7) rappresentavano solo una piccola frazione del numero di casi; la formulazione del prodotto era sconosciuta nel restante 1,0% (n=21). Un prodotto liquido pediatrico, contenente 12,5 mg/5 ml di DPH, è stato coinvolto in circa la metà dei casi (49,6%; n=1004). Altri 420 (20,8%) casi hanno interessato una formulazione solida pediatrica da 25 mg, 169 (8,4%) un preparato solido per adulti da 50 mg e 136 (6,7%) un prodotto solido a dosaggio non specificato. L'intento non terapeutico (ad esempio, ingestione accidentale non controllata) è stato osservato nella maggioranza (83,1%; n=1681) di casi, ed era prevalente nei bambini di età compresa tra i 2 ed i 4 anni (94,8%; n=943). L'intento terapeutico, invece, era prevalente nei bambini di età compresa tra i 6 ed i 12 anni (25,1%; n=28). La dose di DPH è risultata sovraterapeutica (> 1 mg/kg) in un totale di 1559 casi (77,1%), mentre in 59 casi (2,9%) è stata impiegata una dose terapeutica.

Invece, nei restanti 405 (20,0%) casi la commissione non è stata in grado di determinare la dose di DPH. Sono stati segnalati un totale di 259 eventi avversi non fatali (Tabella 2).

TABELLA 2. Eventi avversi comuni associati ad ingestione di prodotti, contenenti la DPH come unico componente attivo, in base all'intervallo di dose valutato

Evento avverso	Totale N = 2023	Dose terapeutica N = 59	Dose sovrat terapeutica N = 1559	Dose sconosciuta N = 405
Tachicardia	1080 (53.4%)	11 (18.6%)	875 (56.1%)	194 (47.9%)
Allucinazioni	941 (46.5%)	23 (39.0%)	740 (47.5%)	178 (44.0%)
Sonnolenza	701 (34.7%)	9 (15.3%)	548 (35.2%)	144 (35.6%)
Agitazione	685 (33.9%)	10 (16.9%)	555 (35.6%)	120 (29.6%)
Midriasi	533 (26.3%)	7 (11.9%)	412 (26.4%)	114 (28.1%)
Irritabilità	466 (23.0%)	8 (13.6%)	349 (22.4%)	109 (26.9%)
Ipertensione	443 (21.9%)	5 (8.5%)	361 (23.2%)	77 (19.0%)
Stato confusionale	351 (17.4%)	17 (28.8%)	260 (16.7%)	74 (18.3%)
Atassia	318 (15.7%)	7 (11.9%)	239 (15.3%)	72 (17.8%)
Tremore	305 (15.1%)	3 (5.1%)	249 (16.0%)	53 (13.1%)
Arrossamento	242 (12.0%)	2 (3.4%)	207 (13.3%)	33 (8.1%)
Iperattività psicomotoria	161 (8.0%)	6 (10.2%)	126 (8.1%)	29 (7.2%)
Vomito	161 (8.0%)	3 (5.1%)	126 (8.1%)	32 (7.9%)
Piressia	155 (7.7%)	2 (3.4%)	130 (8.3%)	23 (5.7%)
Distonia	133 (6.6%)	5 (8.5%)	105 (6.7%)	23 (5.7%)
Prolungamento del tratto QT	122 (6.0%)	1 (1.7%)	106 (6.8%)	15 (3.7%)
Secchezza delle mucose	114 (5.6%)	2 (3.4%)	90 (5.8%)	22 (5.4%)
Convulsioni	112 (5.5%)	2 (3.4%)	94 (6.0%)	16 (4.0%)
Tachipnea	111 (5.5%)	1 (1.7%)	87 (5.6%)	23 (5.7%)
Ipidrosi	88 (4.3%)	1 (1.7%)	67 (4.3%)	20 (4.9%)
Miocloni	83 (4.1%)	1 (1.7%)	67 (4.3%)	15 (3.7%)
Nervosismo	80 (4.0%)	0 (0%)	70 (4.5%)	10 (2.5%)
Letargia	74 (3.7%)	4 (6.8%)	52 (3.3%)	18 (4.4%)
Disartria	68 (3.4%)	2 (3.4%)	55 (3.5%)	11 (2.7%)
Incremento della creatina	62 (3.1%)	0 (0%)	55 (3.5%)	7 (1.7%)
Nistagmo	48 (2.4%)	0 (0%)	36 (2.3%)	12 (3.0%)
Comportamento anormale	43 (2.1%)	4 (6.8%)	26 (1.7%)	13 (3.2%)
Ipotensione	40 (2.0%)	1 (1.7%)	32 (2.1%)	7 (1.7%)

La tachicardia è stata l'evento avverso più comunemente segnalato (53,4%; n=1080). Allucinazioni (46,5%; n=941), sonnolenza (34,7%; n=701), agitazione (33,9%; n=685), e midriasi (26,3%; n=533) rappresentano gli altri eventi avversi maggiormente riportati. Quando stratificati per dose di esposizione, l'ordine di

classificazione dei cinque eventi avversi segnalati più comunemente è rimasto invariato per le categorie di dosaggio sovraterapeutico e sconosciuto. Le convulsioni sono state relativamente rare (5,5%; n=112), ma più comunemente associate alla somministrazione sovraterapeutica (6,0%; n=94). Il prolungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma è stato segnalato in 122 casi (6,0%), mentre variazioni del tratto QRS sono state riportate in 19 casi (0,9%). Il numero di eventi avversi riportati per bambino è stato maggiore in seguito alla somministrazione di una dose supratherapeutica (eventi avversi per caso = mediana: 4; range: 1-19), rispetto a dosi sconosciute (eventi avversi per caso = mediana: 3; range: 1-18) o a dose terapeutica (eventi avversi per caso = mediana: 2; range: 1-11). Le terapie più comuni, riportate per gli eventi avversi correlati a DPH, erano rappresentate da fluidi per via endovenosa (n=686; 33,9%), benzodiazepine (n=525; 26,0%), carbone attivo a dose singola (n=269; 13,3%) e diluizione/irrigazione/lavaggio (n=249; 12,3%). L'uso di fisostigmina, come terapia, è stato riferito raramente (42 casi; 2,1%). Per quanto riguarda i 112 casi di crisi convulsive, 82 (73,2%) hanno ricevuto benzodiazepine o altri anticonvulsivanti. La maggior parte dei casi osservati, l'89,4% (n=1814) ha richiesto il trattamento o l'osservazione in una struttura sanitaria. Il ricovero ospedaliero è stato osservato nel 44,6% (n=904) dei casi, con il 20,8% (n=421) ricoverato in un'unità di terapia intensiva. Tra i casi trattati in una struttura sanitaria, il 43,0% (n=871) è stato trattato senza necessità di ricovero. L'analisi delle cause principali è stata eseguita per comprendere meglio i motivi delle esposizioni e dei successivi eventi avversi osservati. Approssimativamente, tre quarti (77,9%; n=1575) dei 2023 casi non fatali a singolo prodotto, contenenti la DPH come unico componente, sono stati il risultato di un'ingestione accidentale non controllata. Errori terapeutici, dovuti alla somministrazione di una dose sbagliata, sono stati riportati in 113 casi (5,6%). Eventi avversi riconducibili a dosaggio ed intento terapeutico sono stati osservati in 50 casi (2,5%). Infine, tentativi suicidari o di autolesionismo sono stati riscontrati in 42 casi (2,1%) ed in 17 casi (0,8%) è stato segnalato l'uso off-label di DPH per l'insonnia. Dei 2028 casi che hanno coinvolto singoli prodotti contenenti la DPH come unico componente, 5 (0,2%) sono risultati fatali. Quattro (80,0%) dei decessi hanno interessato bambini di età inferiore ai 2 anni, mentre il rimanente si è verificato in un bambino di 10 anni. Tali decessi hanno coinvolto prevalentemente bambini di sesso femminile (4 decessi, 80,0%) rispetto ai bambini di sesso maschile (1 decesso, 20,0%). La dose di DPH è risultata sovraterapeutica in 1 caso fatale (20,0%) e sconosciuta nei restanti 4 casi (80%). Per quanto riguarda la formulazione dei prodotti, sono state incriminate una formulazione liquida pediatrica (1 caso, 20%), una formulazione liquida per adulti, una formulazione solida per adulti ed una formulazione solida per fascia di età sconosciuta. Nel caso restante (20%) la formulazione è rimasta sconosciuta. Tutti i 5 (100%) decessi hanno riguardato l'intento non terapeutico della somministrazione; l'intento omicidiario è stato riferito in 3 casi (60,0%).

L'analisi delle cause principali ha suggerito possibili abusi sui minori in 4 casi (80,0%), l'uso di DPH come ausilio per dormire in 2 casi (40,0%), l'ingestione accidentale non sorvegliata del farmaco di un parente in un bambino di età inferiore a 2 anni (20,0%), e la somministrazione da parte di una babysitter in 1 caso (20,0%).

CONCLUSIONI

L'esposizione accidentale a preparati orali OTC, contenenti la DPH, sono comuni nei bambini. Gli eventi avversi segnalati, derivanti da tali esposizioni, sono risultati relativamente lievi ed in gran parte di tipo anticolinergico. I decessi riscontrati, che coinvolgono la DPH, sono stati piuttosto rari e tipicamente associati a sovradosaggio, abuso nei bambini o tentativi omicidiari. Data la frequenza delle esposizioni accidentali non monitorate, gli interventi di maggiore impatto dovrebbero essere mirati alla prevenzione di tali esposizioni ed al successivo utilizzo delle risorse sanitarie.

BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications for pediatric use; Notice of Public Hearing 2008. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/08/25/E8-19657/over-the-counter-cough-and-cold-medications-for-pediatric-use-notice-of-public-hearing>.
2. Consumer Healthcare Products Association. Makers of OTC Cough and Cold Medicines Announce Voluntary Withdrawal of Oral Infant Medicines; 2007. Available from: https://www.chpa.org/10_11_07_InfantCC.aspx.
3. Green JL, Wang GS, Reynolds KM, et al. Safety profile of cough and cold medication use in pediatrics. *Pediatrics*. 2017;139: e20163070.
4. Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, et al. Cough and cold medication adverse events after-market withdrawal and labeling revision. *Pediatrics*. 2013;132:1047–1054.
5. Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS. Trends in emergency department visits for unsupervised pediatric medication exposures, 2004–2013. *Pediatrics*. 2015;136:e821–e829.
6. Mazer-Amirshahi M, Reid N, van den Anker J, et al. Effect of cough and cold medication restriction and label changes on pediatric ingestions reported to United States poison centers. *J Pediatr*. 2013;163:1372–1376.
7. Smith MD, Spiller HA, Casavant MJ, et al. Out-of-hospital medication errors among young children in the United States, 2002–2012. *Pediatrics*. 2014;134:867–876.
8. Dart RC, Paul IM, Bond GR, et al. Pediatric fatalities associated with over the counter (nonprescription) cough and cold medications. *Ann Emerg Med*. 2009;53:411–417.
9. Paul IM, Reynolds KM, Kauffman RE, et al. Adverse events associated with pediatric exposures to dextromethorphan. *Clin Toxicol*. 2017;55:25–32.
10. Green JL, Reynolds KM, Banner W, et al. Evaluation of the quality and value of data sources for postmarket surveillance of the safety of cough and cold medications in children. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:175.
11. European Medicines Agency. Guideline on detection and management of duplicate individual cases and individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance: Regulatory and procedural guidance. European Medicines Agency Science Medicines Health; 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/chmp-guideline-detection-management-duplicate-individual-cases-individual-case-safety-reports_en.pdf
12. U.S. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use; final monograph for OTC antihistamine drug products. *Federal Register*, 1992;57:58356–58376.
13. Custer JW, Rau RE, and Johns Hopkins Hospital. Children’s Medical and Surgical Center, The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. 18th ed. Mobile medicine. 2009, Philadelphia (PA): Mosby/Elsevier. xiv, 1202 p., 10 p. of plates.
14. International Conference on Standardization. ICH harmonised tripartite guideline on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting; 1994. from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.