

# SICUREZZA DEL CEFTRIAZONE IN PEDIATRIA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

## TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Il ceftriazone è un antibiotico ad ampio spettro e con lunga emivita;
- ✓ Tra le principali reazioni avverse, associate all'uso di tale antibiotico nei pazienti pediatrici, vi sono disturbi gastrointestinali. Uno su cinque pazienti presenta, inoltre, pseudolitiasi biliare e colelitiasi che, nella maggior parte dei casi, sono reversibili;
- ✓ L'anemia emolitica è la più grave reazione avversa (anche se rara) riscontrata nei pazienti pediatrici e l'anemia falciforme ne rappresenta il principale fattore di rischio.

## INTRODUZIONE

Il ceftriazone è una cefalosporina ad uso parenterale con un'ampia attività antimicrobica e con una lunga emivita di eliminazione (8 ore) (1). È tra i più utilizzati nei pazienti pediatrici ed è efficace per infezioni acute gravi come meningite, sepsi e polmonite (2-4). Negli ultimi anni, sono state segnalate, però, sempre più reazioni avverse (ADR) e poche sono ancora le informazioni relative alla sicurezza di tale farmaco in pediatria. A tale scopo, una revisione (5) pubblicata a marzo del 2020 su *Archives of Disease in Childhood*, ha valutato sistematicamente, nei pazienti pediatrici di età  $\leq 18$  anni, l'incidenza di ADR correlate a tale antibiotico, andando ad identificare, in particolare, le più comuni ed i principali fattori di rischio che le predispongono.

## METODI

Grazie alla consultazione di diversi database scientifici (Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CINAHL, International Pharmaceutical Abstracts), gli autori hanno raccolto tutti gli studi, effettuati entro dicembre 2018, per valutare la sicurezza del ceftriazone in pazienti pediatrici di età  $\leq 18$  anni.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

A seguito di un'attenta analisi della letteratura scientifica, sono stati presi in esame un totale di 112 studi, provenienti da 28 differenti paesi, con segnalazioni sulla tossicità del ceftriaxone. Dei 5717 pazienti pediatrici presi in esame, che avevano fatto uso di tale antibiotico, 1136 sono state le ADR riscontrate; l'età dei pazienti era dai 0 mesi ai 18 anni, la dose giornaliera dai 30 ai 120 mg/kg al giorno, la durata del trattamento da 2 a 50 giorni. Le più comuni ADRs rilevate comprendevano disturbi gastrointestinali (37.4%), seguiti da disturbi epatobiliari (24.6%), e da disturbi generali o condizioni relative alla sede di somministrazione (22.3%). La diarrea, nello specifico, è stata l'ADR più comune che ha colpito il 3.0% dei pazienti pediatrici (Tabella 1).

**Tabella 1. Reazioni avverse rilevate a seguito della somministrazione di ceftriaxone**

Reazioni Avverse	Casi riscontrati	Incidenza per 100 pazienti* (%)
<b>Disturbi Gastrointestinali</b>		
Diarrea	150	3.0
Nausea e Vomito	84	1.7
Dolori addominali	42	0.8
Mal di stomaco	16	0.3
<b>Subtotale</b>	<b>292</b>	
<b>Disturbi generali o condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Febbre	85	1.7
Dolore nel sito di iniezione	74	1.5
Dolore localizzato	4	0.1
Tromboflebite	10	0.2
Artralgia	1	< 0.1
<b>Subtotale</b>	<b>174</b>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Rash	57	1.2
Prurito	4	0.1
Eritema nel sito di infusione	2	< 0.1
<b>Subtotale</b>	<b>63</b>	
<b>Altri disturbi</b>		
Stomatiti	7	0.1
Anoressia	6	0.1

Carenza di udito	2	< 0.1
Otite	1	< 0.1
<b>Subtotale</b>	<b>16</b>	
<b>Totale</b>	<b>545</b>	
*il numero totale di pazienti è 4928		

Dei 112 studi presi in esame, 6 studi (per un totale di 430 pazienti) hanno riscontrato 89 casi di pseudolitiasi biliare con una incidenza del 20.7 %; 5 studi (per un totale di 329 pazienti), invece, hanno rilevato 62 casi di colelitiasi, con un'incidenza del 18.8%. Nello specifico tali ADRs sono state riscontrate in pazienti di età compresa tra 1.5 e 16 anni, che avevano assunto una dose di ceftriaxone fra i 100 mg/kg al giorno ed i 2 g/giorno. Nella maggior parte dei casi, la pseudolitiasi biliare e la colelitiasi si risolvevano autonomamente, una volta interrotta la somministrazione del ceftriaxone. Nel 31.2 % dei pazienti è stata inoltre rilevata la presenza di trombocitosi (Tabella 2).

**Tabella 2. Rischio di reazioni avverse associate all'uso di ceftriaxone che richiedono indagini specifiche**

Reazioni Avverse	Casi riscontrati	Numero di studi	Numero di pazienti	Incidenza per 100 pazienti (%)
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Pseudolitiasi biliare	89	6	430	20.7
Colelitiasi	62	5	329	18.8
Fango biliare	32	6	441	7.3
Aumento della bilirubina sierica	7	1	170	4.1
Aumento transaminasi	1	1	33	3.0
Funzionalità epatica compromessa	1	1	106	0.9
<b>Subtotale</b>	<b>192</b>			
<b>Disturbi del sangue e linfatici</b>				
Trombocitosi	19	2	61	31.2
Neutropenia	14	5	255	5.5
Eosinofilia	2	1	34	5.9

<b>Subtotale</b>	<b>35</b>			
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Nefrolitiasi o calcoli renali	5	2	370	1.4
Fango urinario	1	1	35	2.9
Calcoli uretrali	1	1	53	1.9
Ematuria	1	1	106	0.9
<b>Subtotale</b>	<b>8</b>			
<b>Totale</b>	<b>235</b>			

Confrontato con placebo, il ceftriaxone non ha mostrato differenze significative nell'incidenza di nausea, vomito e dolore addominale (6); risultati simili sono stati, inoltre, riscontrati quando tale antibiotico è stato confrontato con penicilline, cloramfenicolo, chinoloni e carbapenemi (7-8). Il Ceftriaxone ha mostrato, invece, un aumento del rischio di eruzione cutanea (RD 0.03, IC 95% 0.00-0.07,  $p = 0.05$ ) e un ridotto rischio di nausea e vomito (RD 0.02, 95% CI da 0.05 a 0.00,  $p = 0.05$ ) rispetto ai macrolidi. Non sono state, inoltre, rilevate differenze statisticamente significative in termini di diarrea, eruzione cutanea, febbre e stomatite, confrontando l'utilizzo del ceftriaxone a lungo termine con quello a breve termine. Solo uno studio clinico controllato randomizzato e uno studio di coorte prospettico hanno valutato il rischio comparativo di pseudolitiasi biliare tra il ceftriaxone e altre cefalosporine, ed entrambi hanno rilevato un aumento del rischio di pseudolitiasi biliare a seguito dell'utilizzo del ceftriaxone (RD 0.30, 95% CI 0.18 a 0.43,  $p < 0.01$ ; RD 0.15, 95% CI 0.07 a 0.23,  $p < 0.01$ ) (2, 9). Quattro studi prospettici e otto studi retrospettivi hanno, inoltre, segnalato 30 casi di nefrolitiasi e calcoli uretrali. Cinque di questi casi (16,7%) hanno rilevato anche la concomitante presenza di calcoli biliari. Diciotto casi (60%) hanno riscontrato sintomi clinici quali anuria, oliguria, dolore lombare o sintomi gastrointestinali (p. es., dolore addominale, vomito e diarrea). Nessuno di questi studi ha riportato, tuttavia, il dato relativo alla funzionalità renale dei pazienti prima della somministrazione del ceftriaxone, e comunque nella maggior parte dei casi tali ADRs si sono risolte in seguito all'interruzione dell'antibiotico. Sono stati, in aggiunta, riscontrati casi di anemia emolitica (10), in pazienti di età compresa tra i 0.7 ed i 17 anni, a seguito dell'assunzione di dosi di ceftriaxone dai 50 mg/kg al giorno ai 4 g/kg al giorno. Nello specifico, tale ADR è stata rilevata a distanza di pochi minuti e fino ai 7 giorni successivi alla prima dose di ceftriaxone. Le principali ADR riscontrate negli studi retrospettivi sono state raccolte nella Tabella 3.

**Tabella 3. Principali reazioni avverse riscontrate negli studi retrospettivi**

<b>Reazioni Avverse</b>	<b>Casi riscontrati</b>
<b>Litiasi</b>	
Colelitiasi	56
Pseudolitiasi biliari	20
Fango biliare e colelitisi	10
Urolitiasi	16
Nefrolitiasi	7
<b>Altre</b>	
Anemia emolitica	30
Dolori addominali	14
Nausea o vomito	13
Insufficienza renale	11
Rash Cutaneo	9
Mal di schiena	6
Febbre	6
Ipotensione	5
Ipercalciuria	5
Peggioramento della funzionalità epatica	5
<b>Totale</b>	<b>219</b>

86 pazienti hanno inoltre riportato ADR gravi che hanno determinato la sospensione o l'interruzione di ceftriaxone (tabella 4). In particolare, l'anemia emolitica (34.9%, 30/86) e la pseudolitiasi biliare (26.7%, 23/86) sono state le due principali cause rilevate. Undici pazienti di età compresa tra i 2 ed i 17 anni sono, inoltre, deceduti a causa di anemia emolitica, a seguito della somministrazione di ceftriaxone per via endovenosa. La maggior parte di tali pazienti però, presentava anemia falciforme, che ne costituisce dunque una causa predisponente (11).

**Tabella 4. Reazioni avverse gravi che hanno determinato la sospensione o l'interruzione della terapia con ceftriaxone o che hanno comportato il decesso**

Reazioni Avverse	Numero di decessi	Ritiro o Interruzione
<b><i>Dati derivati da studi clinici controllati randomizzati e da studi di coorte</i></b>		
Pseudolitiiasi biliare	0	23
Colelitiiasi	0	2
Neutropenia	0	2
Rash	0	1
<b><i>Dati derivati da studi clinici di coorte retrospettivi</i></b>		
Anemia Emolitica	11	30
Vasculite leucocitoclastica	0	1
Agammaglobulinemia legata al cromosoma X	0	1
Pseudolitiiasi biliari	0	12
Colelitiiasi	0	2
Coledocolitiiasi	0	1
Colestasi	0	1
Tossicità epatica	0	1
Rash	0	3
Shock anafilattico	0	3
Carenza di vitamina K	0	1
Stato epilettico non convulsivo	0	1
<b>Totale</b>	<b>11</b>	<b>86</b>

## CONCLUSIONE

In conclusione, i dati mostrati rivelano come le più diffuse ADR, correlate all'assunzione del ceftriaxone nei pazienti pediatrici, siano a livello gastro-intestinale. Le principali ragioni per l'interruzione di tale antibiotico sono, però, dovute all'insorgenza di pseudolitiiasi biliare ed anemia emolitica, che costituiscono le ADRs più gravi. Se, però, la presenza di pseudolitiiasi biliare è per lo più reversibile, l'anemia emolitica può determinare anche il decesso, soprattutto nei bambini con anemia falciforme. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare tali dati.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:335–43.
2. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322:141–7.
3. Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, et al. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs* 2002;62:1041–89.
4. Rashid MM, Chisti MJ, Akter D, et al. Antibiotic use for pneumonia among children under-five at a pediatric hospital in Dhaka City, Bangladesh. *Patient Prefer Adherence* 2017;11: 1335–42.
5. Zeng, Linan, et al. "Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review." *Archives of Disease in Childhood* (2020).
6. Aljfout Q, Alississ A, Rashdan H, et al. Antibiotics for post-tonsillectomy morbidity: comparative analysis of a single institutional experience. *J Clin Med Res* 2016;8:385–8.
7. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1060–7.
8. Arguedas A, Cespedes J, Botet FA, et al. Safety and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone in a double-blind study performed in children with complicated urinary tract infection, community-acquired pneumonia or skin and soft-tissue infection. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:163–7.
9. Ustyol L, Bulut MD, Agengin K, et al. Comparative evaluation of ceftriaxone- and cefotaxime-induced biliary pseudolithiasis or nephrolithiasis: a prospective study in 154 children. *Hum Exp Toxicol* 2017;36:547–53.
10. Neuman G, Boodhan S, Wurman I, et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2014;48:1594–604.
11. Bernini JC, Mustafa MM, Sutor LJ, et al. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995;126:813–5.