

# USO DI ANTIBIOTICI E RISCHIO DI EPATOTOSSICITÀ NELLA POPOLAZIONE GENERALE PEDIATRICA

CARMEN FERRAJOLO



Centro di Farmacovigilanza e  
Farmacoepidemiologia,  
Regione Campania  
Seconda Università di Napoli  
Dpt Medicina Sperimentale  
sez. Farmacologia "Donatelli"



Dpt. Medical Informatics,  
Erasmus University  
Medical Center,  
Rotterdam (the Netherlands)

XXIV Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale

## BAMBINI DI VETRO



# Outline

- Background
- Metodi
  - Selezione dei casi
  - Definizione dell'esposizione
- Risultati
- Conclusioni

# Background

- Antibiotici (AB): causa principale di danno epatico da farmaci (co-amoxi, ceftriaxone, claritromicina)
- Danno epatico: ritiro dal mercato di AB
- Danno epatico da antibiotici:
  - Comparsa asintomatica, transitoria e associata a lieve/moderato incremento degli enzimi epatici
  - Raramente causa di trapianto o morte per grave insufficienza epatica acuta

*REF: Lee WM et al. Seminar Liver Dis 2003; Navarro et al. NEJM 2006; Temple et al. JAMA 2002*

→ Raccomandazioni di EMA e FDA

# Obiettivo

Valutare il rischio di danno epatico associato all'uso di antibiotici in bambini e adolescenti non ospedalizzati

# Metodi

- Tipo di studio: Caso-controllo
- Periodo: Gennaio 2001 – dicembre 2008
- Fonte dati: Banche dati di MMG e PLS in 2 Paesi europei
- Popolazione: Bambini e adolescenti (0-18) in primary care con almeno 6 mesi di follow-up
- Evento: Danno epatico
- Esposizione: Antibiotici (ATC: J01)
- Controlli: Fino a 100 controlli matchati per data diagnosi, sesso e età ad ogni caso

# Fonte dati: registri sanitari



- 300 pediatricians
- 145,706 children (0-14)
- Start of Follow-up: 1998

## Health Search/Thales



- 650 GPs
- **63,300** pediatric patients (14-18)
- Start of Follow-up: 1998



Integrated Primary Care Information

- 400 GPs
- 93,307 pediatric patients (0-18)
- Start of Follow-up 1996

# Selezione dei casi: definizione

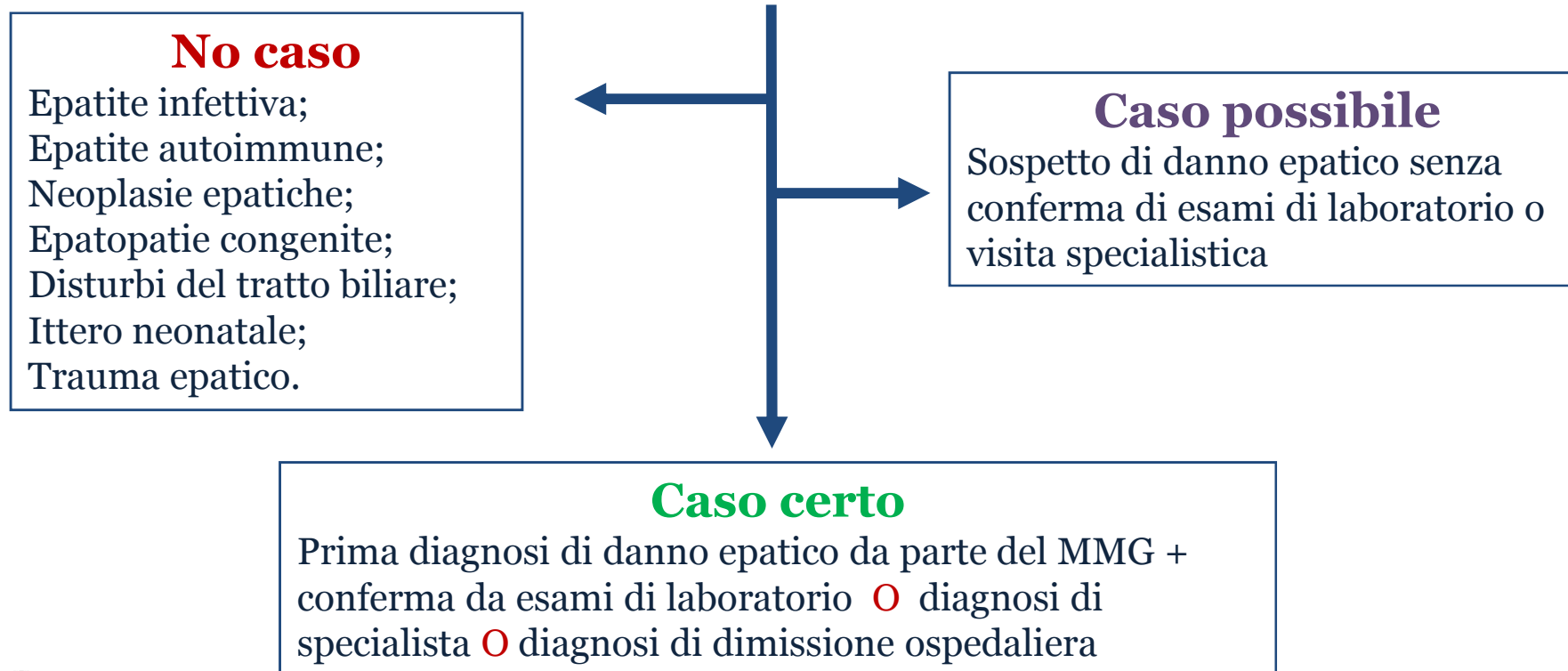
- **Criteri di inclusione**

- **Danno epatico\***

- Ipertransaminasemia (*ref. Nelson criteria*)
  - Lieve:  $>2xULN$  di ALT e/o AST;  $>2xULN$  di ALP:  $>2xULN$  di TB, solo se associata ad un qualsiasi aumento di ALT o AST o ALP
  - Moderata:  $>3xULN$  ALT e/o AST;  $>2xULN$  di ALP:  $>2xULN$  di TB
  - Grave:  $>5xULN$
  - Molto grave:  $>8xULN$
- Epatite
- Necrosi epatica
- Steatosi epatica
- Epatopatia
- Ittero (solo se associato ad incremento degli enzimi epatici)
- Epatomegalia (solo se associata ad altro sintomo)
- **Criteri di esclusione**
  - epatopatia precedente all'ingresso nello studio

# Casi: accertamento (1)

1. Ampia ricerca su codici (ICPC e ICD9), testo libero ed esami di laboratorio
2. Validazione manuale di record elettronici e lettere di specialisti da parte di due ricercatori (un terzo arbitrava in caso di disaccordo)



# Esposizione ad AB: definizione

**Data indice: data di prima diagnosi dell'evento (segni/sintomi)**

Uso AB	termine durata della prescrizione (rispetto alla data indice)
<i>"current use"</i>	Entro 15 giorni
<i>"recent use"</i>	dai 15 giorni ai 3 mesi
<i>"past use"</i>	oltre i 3 mesi
<i>"no use"</i>	assenza di prescrizione di qualsiasi AB nel periodo di studio

# Risultati

# Caratteristiche e fattori di rischio dei casi e controlli

		Casi N=938 (%)	Controlli N=93665 (%)	OR* (IC 95%)	p-value
Etá media ( $\pm$ SD)	11.4 ( $\pm$ 5,2)				
Maschi	546 (58,2)		54559 (58,2)	Matching factor	
Bancadati	HSD	478 (51)	47480 (51)	Matching factor	
	Pedianet	382 (40,7)	38159 (40,7)		
	IPCI	78 (8,3)	7706 (8,2)		
Fasce d'etá (anni)	0- <2	88 (9,4)	8811 (9,4)	Matching factor	
	2-5	101 (10,8)	9704 (10,4)		
	6-11	260 (27,8)	26060 (27,7)		
	12-18	489 (52,1)	49090 (52,4)		
Infezioni	158 (16,8)		6584 (7,0)	2,8 (2,3-3,3)	<0,001
Diabete	16 (1,7)		264 (0,3)	6,2 (3,7-10,3)	<0,001
Obesitá	57 (6,1)		1767 (1,9)	3,5 (2,6-4,5)	<0,001
Iperlipidaemia	7 (0,7)		177 (0,2)	4,0 (1,9-8,5)	<0,001
Iper/ipo-tiroidismo	9 (1,0)		395 (0,4)	2,3 (1,2-4,5)	0,014
Distrubi nutrizionali	10 (1,1)		762 (0,8)	1,3 (0,7-2,5)	0,390*
Patologie congenite	18 (1,9)		871 (0,9)	2,1 (1,3-3,4)	0,002

# Uso dei farmaci epatotossici nei casi e controlli

	<b>Casi N=938 (%)</b>	<b>Controlli N=93665 (%)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
Antitubercolari (J04)	2 (0,2)	9 (0,1)	22,3 (4,8 -103,1)	<0,001
Antiacidi (A02)	8 (0,9)	141 (0,2)	5,8 (2,8 -11,9)	<0,001
Antiepilettici (N03)	12 (1,3)	323 (0,3)	3,7 (2,1 -6,7)	<0,001
Antiinfiammatori (M01)	10 (1,1)	320 (0,3)	3,4 (1,8 -6,3)	<0,001
Prep, Ormonali (G03)	10 (1,1)	678 (0,7)	1,8 (0,8 -3,8)	0,133*
Paracetamolo (N02BE)	4 (0,4)	128 (0,1)	3,2 (1,2 -8,7)	0,022
Psicolettici (N05)	3(0,3)	93 (0,1)	3,3 (1,0 -10,4)	0,043
Psicoanalettici (N06)	3 (0,3)	107 (0,1)	2,9 (0,9-9,1)	0,075*

## Antibiotici associati a epatotossicità

	Casi N= 938	Controlli N= 93665	OR (95% IC)	P- value	OR agg* (95% IC)	P- value
<b>"past use" (J01)</b>	<b>417</b>	<b>40740</b>	<b>ref</b>			
Amoxicillina	19	842	2,3 (1,4-3,7)	<0,001	1,9 (1,1-3,1)	0,015
Co-amoxicillina	22	697	3,2 (2,1-5,0)	<0,001	2,5 (1,6-4,0)	<0,001
Cefaclor	8	199	4,4 (2,1-9,0)	<0,001	3,8 (1,8-8,0)	<0,001
Ceftriaxone	3	37	8,4 (2,6-27,4)	<0,001	14,9 (6,1-36,7)	<0,001
Cefixime	8	192	4,3 (2,1-8,9)	<0,001	3,6 (1,7-7,7)	0,001
Ceftibuten	3	82	3,8 (1,2-12,3)	0,023	3,3 (1,0-10,9)	0,049
Co-trimossazolo	4	49	8,1 (2,9-22,6)	<0,001	12,6 (5,5-28,6)	<0,001
Claritromicina	12	293	4,1 (2,3-7,4)	<0,001	3,5 (2,0-6,4)	<0,001
Azitromicina*	4	262	1,5 (0,6-4,1)	0,401	1,2 (0,4-3,4)	0,747
Rokitamicina	3	35	8,7 (2,7-28,4)	<0,001	16,6 (6,9-39,9)	<0,001
combinazione	27	595	4,5 (3,0-6,7)	< 0,001	4,1 (2,7-6,1)	<0,001
Uso recente (J01)	138	8044	1,7 (1,4-2,1)	<0,001	1,4 (1,1-1,7)	0,004
Non uso	266	41483	0,6 (0,5-0,7)	<0,001	0,8 (0,6-0,9)	0,001

\*Corretto per rischio di infezioni, uso concomitante di J04 e R03

# Analisi di sensibilità

- Rischio confermato per ceftriaxone, co-trimossazolo e rokitamicina quando il gruppo comparatore erano gli utilizzatori di amoxicillina
- Aumento del rischio di 5 volte per ceftriaxone e co-trimossazolo quando l'analisi era ristretta ai casi certi
- Interazioni: i fattori di rischio per danno epatico non sembrano modificare gli OR stimati

# Conclusioni

- Ceftriaxone e co-trimossazolo maggiormente associati al danno epatico che si manifesta entro 2 settimane dalla terapia
- Etá pediatrica: fattore di rischio per epatotossicità da ceftriaxone?  
*Andrade et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:1431-46*
- Registri sanitari di MMG e PLS sono una fonte dati complementare alla segnalazione spontanea per valutare la sicurezza dei farmaci in pediatria

# Grazie per l'attenzione



[carmen.ferrajolo@unina2.it](mailto:carmen.ferrajolo@unina2.it)



# Casi: accertamento (2)

nr	se	et	data_diagn	ICD!	codific	descr	accertam	valori
1	M	15	30/05/2006				<b>Caso</b> FOSFATASI ALCALINA	10000
1	M	15	30/05/2006			epatiti negative - mononucleosi negative - steatosi epatica		
2	F	16	12/08/2005			mononucleosi infettiva con epatite satellite	<b>Non caso</b>	
3	F	17	18/05/2004				<b>Caso</b> AST <GOT> <ASPARTATO AMINOTRANSFERASI>	174
3	F	17	18/05/2004				ALT <GPT> <ALANINA AMINOTRANSFERASI>	339
3	F	17	18/05/2004		573 EPATITE			
4	M	14	26/06/2004			Il paziente presenta segni indiretti di possibile malattia epatica	<b>Caso possibile</b>	