

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Kristopher Amaro Hosey



Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica

Memòria presentada per a l'obtenció del títol de Doctor en Farmacologia per la Universitat Autònoma de Barcelona, 2022.
Directores de la tesi: Immaculada Danés Carreras i M. Antonieta Agustí Escasany.



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

La Dra. Immaculada Danés Carreras, professora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, i la Dra. M. Antonieta Agustí Escasany, professora titular del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN: Que la present tesi doctoral, presentada per Kristopher Amaro Hosey, amb títol: “Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica” ha estat realitzada sota la seva direcció.

I per a que consti als efectes oportuns, signen el present certificat a Barcelona, 2 de novembre de 2022.

Immaculada Danés Carreras

M. Antonieta Agustí Escasany



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Memòria presentada per Kristopher Amaro Hosey per a optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball “Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica” ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d’Hebron, sota la Direcció de les Dres. Immaculada Danés Carreras i M. Antonieta Agustí Escasany.

Barcelona, 2 de novembre de 2022.

Doctorand

Kristopher Amaro Hosey



A la meva família, pel seu suport incondicional

AGRAÏMENTS

Una tesi doctoral és una fita important a nivell personal, professional i acadèmic. Arribats a aquest punt, me n'adono com d'important ha estat gaudir del camí: un camí que no ha estat fàcil, amb moments d'alegries i també d'angoixa, i amb alguns obstacles (incloent-hi una pandèmia mundial!). Malgrat això, ha estat un viatge molt positiu, que ha estat possible pel suport, les ganes d'aprendre i de superació de tot l'equip.

En primer lloc, voldria agrair l'important paper que han tingut les meves directores, l'Imma i l'Antònia, per la seva dedicació i implicació en aquest projecte, i la seva paciència en aquells moments on em sentia desbordat o perdia la perspectiva. M'han donat l'oportunitat d'aprendre molt amb i sobre elles, i desitjo de tot cor haver-les pogut aportar alguna cosa en aquest procés.

En segon lloc voldria donar les gràcies a tot l'equip que va col·laborar en l'estudi prospectiu (especial menció a la Lourdes Vendrell i la Glòria Cereza; però sense oblidar en Xavi Barroso, en Xavi Vidal, en Carles Figuerola, la Sara López i la Berta Renedo), ja que tots van contribuir que l'estudi es pogués dur a terme.

Vull també correspondre a totes aquelles persones que m'han animat a seguir endavant amb aquest procés: companys de Farmacologia de Vall d'Hebron i de Sant Pau, antics companys de la meva guàrdia, i els meus amics i amigues més propers. I al meu amic Airam, que ha dissenyat la portada d'aquesta tesi.

I finalment, com no podia faltar, reconèixer i agrair tot el suport de la meva família en aquest llarg procés, a animar-me a seguir endavant i el goig de poder compartir amb ells l'alegria de cada petita fita aconseguida.

ÍNDEX

	Pàgina
ÍNDEX	11
ÍNDEX DE TAULES I FIGURES	13
GLOSSARI D'ABREVIACIONS	15
INTRODUCCIÓ	17
Història de la farmacovigilància	19
Conceptes en farmacovigilància	23
Metodologia dels estudis en farmacovigilància	27
Marc institucional de la farmacovigilància i dels estudis en pediatria	31
Reaccions adverses a medicaments en adults	35
Reaccions adverses a medicaments en pediatria	37
Introducció a la oncohematologia pediàtrica	41
Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica	47
Justificació de la tesi doctoral.....	49
HIPÒTESIS I OBJECTIUS	51
MATERIAL I MÈTODE	55
<u>ESTUDI 1.</u> Reaccions adverses a medicaments d'especial interès en un servei d'oncohematologia pediàtrica. <i>Amaro-Hosey K, Danés I, Vendrell L, Alonso L, Renedo B, Gros L, Vidal X, Cereza G, Agustí A. Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. Front Pharmacol. 2021;12:670945</i>	61
<u>ESTUDI 2.</u> Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediatria: una revisió sistemàtica. <i>Amaro-Hosey K, Danés I, Agustí A. Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncohematology: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;12:777498</i>	71
DISCUSSIÓ	83
Perspectiva clínica	85
Perspectiva metodològica	88
Perspectiva social	91

	Pàgina
CONCLUSIONS	93
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	97
ANNEXES	109
<u>ANNEX I.</u> Material suplementari d'ela publicació de l'estudi 1	111
<u>ANNEX II.</u> Material suplementari d'ela publicació de l'estudi 2	117

ÍNDIX DE FIGURES I TAULES

	Pàgina
Figura 1. Relació entre EA, RAM i error de medicació	23
Figura 2. Algoritme del <i>Sistema Español de Farmacovigilancia</i>	25
Taula 1. Resultats dels estudis que van demostrar un augment del risc de RAM en relació a l'ús de fàrmacs en condicions diferents de les aprovades	39
Taula 2. Objectius específics de la tesi doctoral	54
Taula 3. Criteris d'inclusió i exclusió utilitzats en la revisió sistemàtica	59
Taula 4. RAM segons el sistema afectat i fàrmacs sospitosos	113
Taula 5. RAM identificades per fàrmacs no inclosos en la llista de fàrmacs d'especial interès	115
Taula 6. Qüestionari de l'anàlisi crítica (adaptada de Laatikainen et al., 2017)	119
Taula 7. Resultats de l'anàlisi crítica dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica ..	119

GLOSSARI D'ABREVIACIONS

ADN: àcid desoxiribonucleic.

ARN: àcid ribonucleic.

EA: esdeveniment advers.

EMA: *European Medicines Agency*.

Enpr-EMA: *European Network for Paediatric Research at the EMA*.

FDA: *Food and Drug Administration*.

MeSH: *Medical Subject Heading*.

NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

OMS: Organització Mundial de la Salut.

OR: odds ratio.

PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en HEMAtología.

PRAC: *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*.

RAM: reacció adversa a medicaments.

RR: risc relatiu.

STROBE: *Strengthening The Reporting of OBservational studies in Epidemiology*.

TPMT: tiopurina metiltransferasa.

INTRODUCCIÓ

Història de la farmacovigilància

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la **farmacovigilància** com la ciència que engloba les activitats relacionades amb la detecció, avaluació, comprensió i prevenció dels efectes adversos i els problemes relacionats amb l'ús de fàrmacs^{1,2}.

La història de la farmacovigilància s'inicia l'any 1848, quan una noia jove del nord d'Anglaterra anomenada Hannah Greener va morir després de rebre cloroform com a anestèsic per a la cirurgia d'una ungla del peu infectada. Es va investigar la causa de la mort de la pacient, però no va ser possible esbrinar-ne l'etiologia definitiva: probablement fos per una arrítmia letal o una broncoaspiració. Es va dur a terme una investigació posterior que es va publicar a la revista *The Lancet* l'any 1893³.

En els anys 1930 i 1940, la introducció dels antibiòtics com la penicil·lina i les sulfamides va marcar l'inici d'una nova etapa en la terapèutica farmacològica moderna. No obstant, ja es coneixia que els fàrmacs podien causar reaccions adverses⁴. El primer accident greu va ocórrer als Estats Units d'Amèrica: la comercialització d'un nou xarop de sulfanilàmida amb dietilenglicol com a dissolvent, sense haver dut a terme cap estudi toxicològic previ, va causar 107 morts per insuficiència renal relacionades amb aquest excipient³⁻⁵. Aquest incident va causar que la *Food and Drug Administration* (FDA) creés la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* l'any 1938 amb l'objectiu de regular la indústria en el sistema de salut pública i garantir que un fàrmac hagués demostrat la seva seguretat abans de la seva aprovació i comercialització, així com introduir la possibilitat d'inspeccions en les fàbriques farmacèutiques^{3,5}.

Però el fet clau en la història de la farmacovigilància data de l'any 1961. La talidomida es va comercialitzar l'any 1956 com a un fàrmac hipnòtic i sedant, i com a antiemètic per a les dones embarassades. Les dades requerides per a la comercialització als anys 50 – 60 incloïen estudis en animals que havien demostrat resultats “tranquil·litzadors” en ratolins, sense evidència d'efectes teratogènics. A més, el concepte de “barrera placentària” que es tenia en aquella època proporcionava una defensa al fetus de possibles tòxics. L'èxit de la talidomida al mercat va ser ràpid per l'aparent bona tolerabilitat, ja que l'alternativa de què es disposava llavors eren els barbitúrics, amb problemes de seguretat i d'elevat risc de sobredosi³⁻⁵.

Així doncs, el 1960 es van reportar els primers casos de malformacions congènites poc freqüents (com la focomèlia i l'agenèsia d'extremitats), atribuïbles inicialment als assaigs amb armes nuclears. A la tardor de 1961, el Dr. Widuking Lenz al congrés de genètica de Dusseldorf

i el Dr. William McBride en una carta a l'editor de la revista *The Lancet*, van aportar evidència a favor de la relació causal entre la talidomida i les malformacions observades. En la publicació de *The Lancet*, el Dr. McBride va informar d'un augment del 1,5% fins a gairebé el 20% de la incidència de malformacions en els fills de dones exposades a talidomida durant l'embaràs. Entre els infants amb focomèlia també es van identificar altres malformacions més habituals, com cardiopaties congènites, atrèsia i/o estenosi del tub digestiu, microcefàlia, anencefàlia, i malformacions renals, de la cara i dels òrgans dels sentits. Els estudis posteriors de teratogènia amb animals, especialment en conills, van demostrar el potencial teratogènic del fàrmac³⁻⁵.

Afortunadament no se'n van notificar casos als Estats Units, ja que la talidomida mai va ser comercialitzada, degut a que la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de l'any 1938 suposava un marc molt més restrictiu per a la comercialització de fàrmacs en aquell país⁴. La FDA va demanar a la Dra. Frances Oldham Kelsey que valorés la documentació per al registre previ a la comercialització de la talidomida. Aquesta farmacòloga va impedir el registre de la talidomida al mercat nord-americà, a pesar de les fortes pressions del laboratori, ja que considerava que la suposada innocuïtat del fàrmac sobre el fetus no estava demostrada, i es requerien més dades⁵. La Dra. Kelsey va ser premiada amb una distinció presidencial per la seva tasca en protegir a la població nord-americana dels perills de la talidomida i per la seva contribució a un canvi en la legislació vigent^{3,5}.

Es van notificar més de 12.000 casos de malformacions al món, principalment a Europa, Austràlia i Canadà, fet que va causar la retirada del fàrmac del mercat l'any 1962. Una posterior revisió dels estudis experimentals duts a terme en la fase prèvia a la comercialització va concloure que s'havien publicat i malinterpretat dades toxicològiques, i que algunes d'aquestes eren insuficients o errònies^{4,5}.

La tragèdia de la talidomida no va tenir uns efectes immediats, malgrat va comportar una nova percepció dels riscos dels medicaments i la modificació d'algunes legislacions nacionals. Va posar en evidència diversos problemes i qüestions crítiques en relació a l'ús de fàrmacs, especialment a Europa: la fiabilitat dels estudis amb animals, les pràctiques de la indústria farmacèutica, i la importància del seguiment dels fàrmacs en una etapa postcomercialització, especialment en relació a la seguretat³. En conseqüència, el 1964 es va crear la primera Targeta Groga al Regne Unit, es va estimular la creació de legislació a nivell europeu l'any 1965 (*EC Directive 65/65*), i es va fundar el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, un grup de treball que va dur a terme estudis epidemiològics d'efectes adversos en el medi

intrahospitalari. Més endavant, l'OMS va crear el *Programme for International Drug Monitoring*, que va incloure 10 països que van dur a terme diversos estudis observacionals³.

A escala europea, l'any 1965 la Comunitat Econòmica Europea va crear disposicions legals, reglamentàries i administratives relacionades amb els medicaments (*Council Directive 65/65/EEC*). Però no va ser fins l'any 1995 que es va fundar l'Agència Europea de Medicaments (EMA) amb l'objectiu d'harmonitzar la feina de les agències reguladores de medicaments nacionals, i protegir la salut pública i animal mitjançant l'avaluació de medicaments sota estàndards científics i rigorosos tot proveint d'informació independent i amb base científica sobre medicaments^{3,6}. L'EMA ha anat ampliant les funcions progressivament, entre les quals cal destacar la normativa sobre malalties minoritàries (any 2000) i fàrmacs en pediatria (2006), la creació de la base de dades de farmacovigilància Eudravigilance (2001) i la creació del *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee* (PRAC, 2012), que juga un paper important en la monitorització de la seguretat dels medicaments a Europa⁶.

A nivell espanyol, una Ordre Ministerial de novembre de l'any 1973 (*Boletín Oficial del Estado*, nº287, 30 de novembre de 1973) establí les bases i el marc de treball de la farmacovigilància a l'Estat espanyol i recomanava tant als metges com als laboratoris farmacèutics la notificació de reaccions adverses al *Centro Nacional de Farmacobiología*^{4,7}. Però el primer sistema de farmacovigilància data del maig de 1982, quan el *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social* va finançar un projecte de recerca per a iniciar un sistema de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments a Catalunya, liderat per la *División de Farmacología Clínica* de la Universitat Autònoma de Barcelona. En aquest projecte, es va construir una base de dades d'ús de medicaments amb les xifres de consum com a denominador i es va crear un equip multidisciplinari amb metges de gairebé totes les especialitats mèdiques. A més, es va redactar i difondre un tríptic groc que explicava la necessitat de la farmacovigilància, la finalitat del programa i el seu funcionament⁴.

L'any 1985 es va crear el *Sistema Español de Farmacovigilancia*, que va ser coordinat pel centre autonòmic de Catalunya i que alhora va ser el representant espanyol en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS fins l'any 1991. A partir de 1992, aquestes tasques van ser desenvolupades per l'*Área de Farmacología Clínica del Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto Carlos III* de Majadahonda, Madrid. Actualment, el *Sistema Español de Farmacovigilancia* integra 17 centres autonòmics i l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. La base de dades FEDRA recull totes les notificacions de

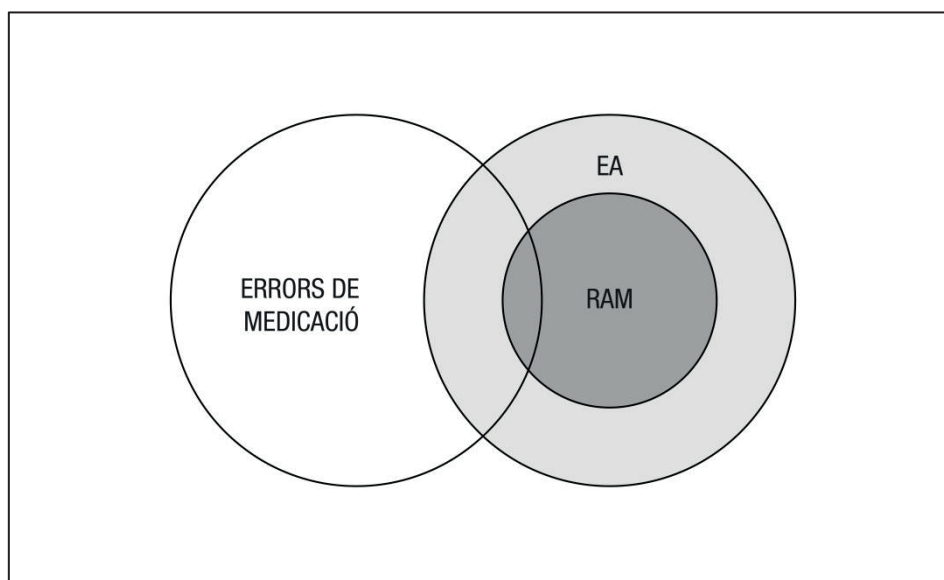
sospites de reaccions adverses dels centres autonòmics, que de manera periòdica les transfereix a la base de dades europea Eudravigilance^{4,8}.

Conceptes en farmacovigilància

Hi ha hagut un interès creixent en la recerca en el camp de la seguretat del pacient associada a l'ús de fàrmacs. Per això, a finals de la dècada dels 90 es va produir un debat important amb l'objectiu de definir la terminologia utilitzada de la manera més correcta i acurada. No obstant, la terminologia pot ser confusa per a aquells professionals no habituats al seu ús⁹.

Un esdeveniment advers (EA) es defineix com “qualsevol incidència mèdica adversa que es pugui presentar durant el tractament amb un producte farmacèutic, però sense que necessàriament existeixi una relació causal entre l'incident i el producte farmacèutic”^{1,9}. L'any 1972, l'OMS va definir les reaccions adverses a medicaments (RAM) com “una resposta a un fàrmac que és nociva i no intencionada, i que ocorre a les dosis normalment utilitzades en humans per a la profilaxi, diagnòstic o tractament d'una malaltia, o per a la modificació d'una funció fisiològica”^{1,9}. Finalment, els errors de medicació es defineixen com qualsevol esdeveniment prevenible que pot causar o conduir a un ús inapropiat o a un dany en el pacient mentre el fàrmac estigui sota control del professional de salut o del pacient. La gran majoria d'errors de medicació no suposen un dany en el pacient, i s'estima que la probabilitat de dany al pacient és menor de l'1%⁹. A la figura 1 s'hi pot veure una representació gràfica dels conceptes d'EA, RAM i error de medicació.

Figura 1. Relació entre EA, RAM i error de medicació. Figura adaptada de Nebeker et al⁹.



L'any 2000, Edwards i Aronson van proposar una nova definició de RAM, ja que no compartien completament els termes utilitzats en la definició de l'OMS¹⁰. Per a Edwards i Aronson, una

RAM es definia com “una reacció apreciablement desagradable o nociva, resultat d’una intervenció relacionada amb l’ús d’un producte medicinal, que prediu el risc d’una futura administració i justifica la prevenció o el tractament específic, l’alteració del règim de dosificació o la retirada del producte”¹⁰. Dins la seva definició, Edwards i Aronson van classificar les RAM en 6 categories diferents, segons el seu mecanisme de producció¹⁰:

- Tipus A (Augmented): són reaccions habituals, relacionades amb el mecanisme d’acció del fàrmac, previsibles i amb baixa mortalitat.
- Tipus B (Bizarre): són reaccions poc freqüents, no relacionades amb el mecanisme d’acció, imprevisibles i amb una elevada mortalitat.
- Tipus C (Chronic): són reaccions poc freqüents relacionades amb la dosi acumulada del fàrmac.
- Tipus D (Delayed): són reaccions poc freqüents, habitualment dosi-dependents i que ocorren o es fan clínicament rellevants un temps després de l’ús del fàrmac.
- Tipus E (End of use): són reaccions poc freqüents que ocorren poc després de la retirada del fàrmac.
- Tipus F (Failure): són reaccions freqüents, dosi-dependents, que consisteixen en el fracàs del tractament i que sovint estan causades per interaccions farmacològiques.

En l’avaluació de la relació de causalitat entre un EA determinat i el fàrmac, se sol dur a terme una valoració individualitzada del cas clínic i de la possible imputabilitat del fàrmac en l’episodi. Aquesta revisió del cas normalment inclou una valoració de la relació temporal entre l’ús del fàrmac i l’EA, la fisiopatologia de l’EA, la presència de causes alternatives, la resposta amb la retirada i la resposta amb la reexposició^{9,11}. Segons el grau de probabilitat, les RAM es classifiquen en confirmades, probables, possibles o improbables.

Podem trobar diferents classificacions segons l’àmbit d’ús o de publicació¹². En l’àmbit anglosaxó és habitual que es mencioni l’algoritme de Naranjo¹¹, mentre que en l’àmbit francòfon s’utilitza habitualment l’algoritme de Bégaud¹³. El Sistema Espanyol de Farmacovigilància¹¹ utilitza una versió modificada de l’algoritme de Karch i Lasagna¹⁴, que ahora és l’eina habitual utilitzada en medis hispanoparlants. S’utilitzen els mateixos cinc ítems en l’avaluació individualitzada del cas (és a dir: seqüència temporal, coneixement previ, el desenllaç després de la retirada, l’efecte de la reexposició, si ocorre, i les causes alternatives), però s’estableixen diferents opcions i puntuacions per a cada ítem. La figura 2 mostra les diferents opcions en l’avaluació de causalitat utilitzant l’algoritme del Sistema Espanyol de Farmacovigilància¹².

Per a unificar els criteris de gravetat entre diferents sistemes de farmacovigilància, l'EMA va proposar que les RAM considerades greus siguin aquelles que: causen la mort del pacient, posen en perill la vida, requereixen ingrés hospitalari o perllonguen l'ingrés, causen discapacitat o malformacions, o es consideren medicament significatives. D'altra banda, aquelles RAM que no compleixen cap dels criteris previs es consideren no greus¹⁵.

L'objectiu principal de la farmacovigilància és millorar l'atenció i la seguretat del pacient en relació a l'ús de medicaments, i donar suport als programes de salut pública proporcionant informació fiable i equilibrada per a l'avaluació eficaç del balanç benefici – risc dels medicaments^{1,4,16}.

Des d'un punt de vista clínic, és important documentar l'aparició de la RAM en la història clínica del pacient i aportar-ne una descripció adequada de cara a prevenir-ne la recurrència. D'altra banda, les agències reguladores i els sistemes de farmacovigilància encoratgen la notificació de les RAM no esperables o d'interès, com aquelles amb una naturalesa o gravetat no consistent amb la informació disponible, amb l'objectiu d'incrementar el coneixement del perfil de seguretat dels fàrmacs⁹.

La preventabilitat o evitabilitat de les RAM és un terme important en l'avaluació de la seguretat relacionada amb l'ús de fàrmacs. No obstant, la seva avaluació és complexa, començant pel fet que no existeix una definició homogènia del concepte^{17,18}. Alguns autors afirmen que les RAM es consideren prevenibles quan ocorren a causa d'un error de medicació, una contraindicació, una dosi inapropiada del fàrmac, una manca de monitorització, omissió d'una determinació de nivells plasmàtics tòxics o una interacció farmacològica^{16,19}. Per altra banda, altres autors afirmen que s'han de complir dos aspectes en relació a la preventabilitat: si un esdeveniment és evitable en absència d'error, i si ho és, de quines eines disposem per a prevenir-ho¹⁷.

Actualment hi ha diversos mètodes per a avaluar la preventabilitat. Les escales més conegudes i utilitzades en la literatura són les escales de Shumock and Thorton²⁰ i l'escala modificada de Hallas et al²¹, tot i que existeix un gran nombre d'altres escales¹⁸. Pels motius mencionats prèviament, existeixen importants incerteses sobre la reproductibilitat, validesa externa i rellevància clínica d'aquestes escales²². Una metaanàlisi sobre RAM prevenibles en adults va evidenciar l'heterogeneïtat per a l'avaluació de la preventabilitat, així com els resultats trobats, que era aproximadament del 45% en pacients hospitalitzats i del 52% en pacients ambulatoris²³.

Metodologia dels estudis en farmacovigilància

Quan s'inicia el procés de comercialització d'un fàrmac, el perfil de seguretat complet del fàrmac no és del tot conegut. Aquesta manca d'evidència està causada per dos motius principals: per una banda, els assaigs clínics presenten una mida mostral i una durada relativament curta, fet que limita la identificació de RAM poc freqüents o de latència perllongada; i per altra banda, les poblacions incloses en els assaigs clínics sovint presenten unes característiques diferents a la població diana real que rebrà el fàrmac (generalment tenen menys comorbiditat en els assaigs), fet que suposa un problema de validesa externa de l'assaig clínic i dificulta l'extrapolació dels resultats de l'assaig a la pràctica clínica real²⁴.

Per aquests motius, són necessaris estudis en una fase postcomercialització, ja siguin impulsats per les agències reguladores, per la indústria farmacèutica, o per instituts i grups de recerca independents²⁴.

Els estudis postcomercialització poden ser descriptius o analítics. Els estudis descriptius pretenen generar hipòtesis i intentar descriure l'aparició d'esdeveniments relacionats amb el fàrmac. En canvi, els estudis analítics tenen com a objectiu confirmar o rebutjar les hipòtesis, establir relacions causals entre fàrmacs i RAM, i calcular la magnitud del risc²⁴.

No existeix un mètode de recerca en RAM de referència. Els diferents mètodes en recerca de RAM es poden classificar en **actius** i **passius**²⁵⁻²⁷. Els mètodes de farmacovigilància actius són aquells que busquen conèixer completament el nombre de RAM a través d'un procés continu i planejat prèviament²⁵⁻²⁸. Per tant, podem entendre que els mètodes passius són aquells on no es duu a terme un esforç dinàmic en la cerca de RAM.

De manera general, els mètodes actius presenten una taxa de detecció de RAM raonable però suposen una inversió de temps, personal especialitzat i recursos que dificulta la seva aplicació de manera rutinària. Els mètodes actius inclouen la monitorització intensiva, l'ús d'eines gatell en la història clínica (també conegudes en la literatura com a *triggers*), o l'explotació de bases de dades informatitzades, com poden ser els codis de diagnòstic hospitalari o els registres de prescripció i dispensació ambulatoria^{25-27,29}. Per altra banda, els mètodes passius presenten la taxa de detecció de RAM més baixa, no permeten calcular dades d'incidència per la manca de la mida de la població exposada, poden causar un biaix en la recollida dels fàrmacs sospitosos i depenen del grau de coneixement i motivació del personal sanitari. Tot i les seves limitacions, són l'eina bàsica per a la detecció de senyals de seguretat en farmacovigilància pel seu baix cost. L'exemple principal de mètode passiu és la notificació espontània^{25,26,30}.

La **monitorització intensiva** és un mètode observacional que consisteix en seguir una cohort de pacients exposats a un o més fàrmacs d'interès durant un període determinat de temps. El seguiment intensiu es pot dur a terme de diferents maneres: amb la visita conjunta amb l'equip mèdic, la revisió exhaustiva dels cursos clínics i/o les proves diagnòstiques, la revisió dels tractaments iniciats, etc. Aquesta modalitat proporciona dades en pràctica clínica real, permet identificar senyals de RAM que potser inicialment no estaven contemplades, i permet fer càlculs d'incidència i de quantificació del risc de RAM. A més, augmenta la sensibilització del personal sanitari a les RAM i pot contribuir a reduir l'aparició de RAM prevenibles. Per contra, segons el mètode de recollida de les dades triat (per exemple, enquestes), poden produir-se biaixos per una descripció poc detallada de la RAM que en limiti la seva validesa^{24-26,28}.

L'ús de **bases de dades informatitzades** o de registres de malalties (mitjançant codis diagnòstics) o tractaments prescrits o dispensats ha presentat un interès creixent en les últimes dues dècades en farmacoepidemiologia i en farmacovigilància, ja que permet comparar grups de pacients amb una determinada exposició o patologia. Les bases de dades poblacionals disposen d'una mida mostral poblacional relativament estable, cosa que permet calcular taxes d'incidència. No obstant, l'accés pot ser en ocasions difícil, ja sigui per un baix registre o per la dispersió de la informació en diferents bases de dades^{4,26,27,29}.

La **notificació espontània** consisteix en la comunicació i descripció no planificada d'una RAM en un pacient concret, i es tracta del mètode principal de recollida de dades de seguretat en un context postcomercialització. El personal sanitari, i recentment també els pacients, poden notificar les sospites de RAM als centres de farmacovigilància, que amb la informació disponible analitzen o avaluen la relació causal entre la sospita de RAM i el/s fàrmac/s. La funció principal d'aquest mètode és la detecció de senyals de seguretat de RAM no conegudes, poc freqüents i/o greus. Cal tenir en compte la infranotificació de RAM, ja que s'estima que un 94% de les RAM ocorregudes no es notifiquen. Aquesta infranotificació pot conduir a un retard en la detecció de senyals de seguretat, amb el corresponent risc per a la població, i pot induir a una falsa sensació de seguretat. No obstant, també es pot interpretar com un avantatge, ja que només els casos greus i/o no esperables són notificats i podria facilitar la detecció de senyals^{24,26-28,31}.

Inicialment es van realitzar estudis per a determinar les causes de la infranotificació de les RAM. L'any 1986, el Dr. William Howard Wallace Inman va proposar una llista d'actituds negatives que va definir com "els set pecats capitals" (tot i ser-ne 10) que afectaven la

notificació espontània. Una revisió sistemàtica posterior va concloure que la formació en RAM era clau per a millorar la seva detecció i notificació, i que els “pecats capitals” que més habitualment s’hi relacionaven eren el desconeixement, la por al ridícul i la manca de confiança en la sospita de RAM, l’excessiva confiança en la seguretat d’un fàrmac comercialitzat, la indiferència i la peresa³¹. Per aquests motius, s’han dut a terme múltiples estudis amb la implementació d’estratègies que tenen per objectiu millorar la taxa de notificació espontània de RAM, com la realització d’activitats informatives i educatives, la simplificació en el formulari o el procediment de notificació, la divulgació o distribució de formularis, el suport d’un professional especialista en la valoració de RAM, la proporció d’incentius materials o econòmics, etc. Dues revisions sistemàtiques van analitzar aquest aspecte i van concloure que l’ús individual o combinat d’aquestes estratègies millorava la taxa de notificació de RAM, especialment aquelles que facilitaven l’accés i el procés de notificació espontània^{26,32,33}.

L’ús d’estratègies combinades de diferents mètodes ha demostrat ser l’estratègia més eficient per a augmentar el coneixement de la seguretat dels fàrmacs, i suggereix un interès creixent en millorar l’atenció a les RAM^{24,25}.

Marc institucional de la farmacovigilància i dels estudis en pediatria

Amb l'objectiu de millorar el coneixement de la seguretat dels fàrmacs en una fase postcomercialització, independentment de la població diana, l'EMA va iniciar a finals del 2013 un procediment per a identificar medicaments sotmesos a un seguiment particularment rigorós i inclou principis actius autoritzats per primera vegada a la Unió Europea a partir de l'1 de gener de 2011. Aquests fàrmacs estan subjectes a una monitorització addicional, ja sigui per una comercialització recent (inferior a 5 anys), manca d'evidència a llarg termini, autoritzacions de comercialització condicionades o en circumstàncies especials, o principis actius amb obligacions específiques de registrar RAM. Aquests fàrmacs es poden identificar fàcilment ja que estan marcats amb un triangle negre invertit en la capsula i en el full d'informació del producte³⁴.

L'any 2007, l'OMS va publicar un informe titulat *Better medicines for children*, on feia palesa la manca de formulacions específiques per a nens en el llistat de fàrmacs considerats essencials, especialment en països en vies de desenvolupament, i n'apuntava quatre motius: la falta d'informació científica, la manca de desenvolupament adequat del fàrmac, el fracàs relatiu en la comercialització del fàrmac i la manca de personal, coneixements i informació de prescripció per als professionals sanitaris i altres cuidadors per a garantir un ús adequat dels medicaments per als nens. L'OMS conclouia que cal treballar de forma conjunta per a millorar l'accés de la població pediàtrica als fàrmacs essencials³⁵.

Per això, seguint aquesta línia de propostes iniciada per l'OMS, es van crear diferents iniciatives per part de les principals agències reguladores com l'EMA o la FDA. A nivell europeu, al desembre de l'any 2006 es va publicar la *European Union Paediatric Regulation (Regulation [EC] N° 1901/2006)*, que va començar a aplicar-se al gener de 2007³⁶. Aquesta normativa té tres objectius principals:

- 1) Assegurar la recerca científica d'alta qualitat en el desenvolupament de fàrmacs per a la població pediàtrica.
- 2) Assegurar, amb el temps, que la majoria dels medicaments utilitzats en població pediàtrica estan específicament autoritzats per al seu ús, amb les formes i formulacions apropiades.
- 3) Assegurar la disponibilitat d'informació d'alta qualitat sobre fàrmacs utilitzats en població pediàtrica.

Es van acordar una sèrie de mesures, entre les quals es troben eines de suport a la recerca, bases de dades i registres de necessitats en recerca de fàrmacs en pediatria, incentius per a estimular la recerca de fàrmacs en població pediàtrica per a la indústria farmacèutica, i la creació d'un comitè expert pediàtric (*Paediatric Committee*) a l'EMA, que té potestat en la presa de decisions relacionades amb els plans d'investigació pediàtrica, aplaçaments i exempcions³⁶. Així doncs, l'any 2008 també es va crear la *European Network for Paediatric Research at the EMA* (Enpr-EMA) per a establir una xarxa de recerca entre centres i investigadors amb expertesa en dissenyar i dur a terme estudis en infants³⁷. L'Enpr-EMA complementa els objectius de la *European Union Paediatric Regulation*, mitjançant accions per a fomentar la recerca ètica de qualitat sobre la seguretat i eficàcia dels medicaments en infants, establir xarxes de recerca eficients a nivell nacional i internacional, informar la població interessada sobre els assaigs clínics disponibles en fase de reclutament, i iniciar i ajudar en discussions amb els comitès d'ètica sobre qüestions rellevants en la investigació en infants³⁷.

L'any 2013 es va publicar un informe de resultats provisional als 5 anys de la implementació de la nova normativa, amb uns resultats optimistes però que cal interpretar amb precaució. Ha augmentat el nombre de plans de recerca en pediatria (uns 600 entre 2007 i 2012), d'estudis en marxa i de pacients en totes les franges d'edat (de 313 al 2007 a 39.895 l'any 2012); també la dedicació de recursos humans i econòmics (del 0,52% al 7,33% de la dedicació del personal de l'EMA a l'àrea de pediatria, i una inversió de 80 milions d'euros en recerca), un increment de les indicacions i formulacions en pediatria, de la informació disponible de seguretat, així com de les col·laboracions internacionals i sol·licituds d'assessoria de suport metodològic i ètic³⁶.

No obstant, cal tenir en consideració les limitacions d'aquest informe. Per una banda, el període de 5 anys es considera insuficient per a avaluar els resultats de les mesures de promoció de la recerca en pediatria, ja que molts estudis romanien en marxa durant la redacció de l'informe, i per tant s'han de considerar provisionals en espera de poder avaluar-ne l'impacte adequadament. Per altra banda, la nova regulació exigeix que es tinguin en compte els usos potencials en pediatria a l'hora de contemplar el pla de desenvolupament d'un fàrmac. No obstant, aquesta necessitat terapèutica pot ser exclusiva en pacients adults i pot no correspondre a una necessitat en la població pediàtrica. Aquesta normativa exclou les malalties oncològiques pediàtriques, ja que es consideren malalties orfes i es veuen encabides en el marc regulador corresponent (*Regulation EC Nº 141/2000: the Orphan Regulation*)³⁶.

Finalment, els autors conclouen que el *Paediatric Committee* té la responsabilitat i la tasca de comunicar els resultats al personal sanitari corresponent, evitar duplicitats en estudis, vetllar per un equilibri entre la necessitat d'assaigs clínics i la vulnerabilitat de certs subgrups d'edat, explorar mètodes d'anàlisi alternatius per a reduir en la mesura possible la mida mostral dels estudis, i monitoritzar els resultats en salut i en recerca de les mesures implementades³⁶.

En relació a l'*Orphan Regulation*, suposa un marc de treball que estableix criteris per a la designació de determinats fàrmacs com a medicaments orfes per a la prevenció, diagnòstic o tractament de malalties rares, i ofereix incentius per a la recerca, desenvolupament i comercialització de fàrmacs en aquestes malalties³⁸. Per a obtenir la designació de medicament orfe, el fàrmac en qüestió ha de complir els següents criteris³⁹:

- Finalitat preventiva, diagnòstica o terapèutica d'una malaltia que amenaça la vida del pacient o sigui crònicament debilitant.
- La prevalença de la malaltia és inferior a 5 casos per 10.000 habitants o és poc probable que la comercialització del fàrmac generi benefici suficient per a justificar la inversió necessària per al seu desenvolupament.
- No es disposa de cap mètode preventiu, diagnòstic o terapèutic per a la indicació específica, o ofereix un benefici clínic significatiu si es disposa d'una alternativa farmacològica.

Malgrat els esforços de les agències reguladores, la majoria d'estudis en pediatria són assaigs clínics, i els estudis de farmacovigilància i farmacoepidemiologia es veuen representats en menor mesura. En aquesta línia, una revisió sistemàtica publicada l'any 2016 va incloure 268 estudis de farmacovigilància en pediatria entre 1979 i 2013. Els autors van concloure que, malgrat que el nombre i el percentatge d'estudis havia augmentat (72 publicacions [27%] entre 1979 i 2002, i 196 [73%] entre 2003 i 2013), la quantitat d'estudis en població pediàtrica encara seguia essent molt baix en comparació amb tots els estudis publicats l'any 2012 (33 de 3.197)⁴⁰. Per això, els estudis postcomercialització i la notificació espontània són encara més importants en pediatria per a establir el perfil de seguretat dels fàrmacs⁴¹.

Reaccions adverses a medicaments en adults

Les RAM són una causa important de morbiditat i mortalitat en pacients d'edat adulta, i són entre la quarta i sisena causa de mort als Estats Units d'Amèrica. S'estima que a Europa són la causa d'aproximadament un 5% dels ingressos hospitalaris, que un 5% dels pacients ingressats presentarà una RAM durant l'ingrés, i que ocasionen gairebé 200.000 morts anuals^{29,42}. A més, les RAM suposen un gran impacte econòmic en la despesa sanitària anual, estimada en uns 1,56 bilions de dòlars americans en costos hospitalaris directes, i 136,8 en costos sanitaris indirectes i d'aproximadament 2.500 dòlars per pacient i RAM^{43,44}. Un estudi més recent publicat l'any 2018 va estimar la despesa de les RAM als Estats Units l'any 2016 en 528,4 bilions de dòlars⁴⁵. Segons l'OMS, aquesta despesa sanitària supera els costos dels fàrmacs en alguns països si es tenen en compte les despeses dels tractaments, ingressos hospitalaris, cirurgies i pèrdua de productivitat²³. Una anàlisi econòmica completa hauria d'incloure les despeses del tractament de les RAM i el cost de la seva prevenció, que solen anar relacionats, però també hauria de considerar la perspectiva social de les RAM, tant de les greus (que poden generar ingressos) com de les lleus (que poden causar baixes i incapacitats temporals)⁴⁶.

S'han dut a terme un gran nombre de revisions sistemàtiques i metaanàlisis que analitzen EA o RAM que motiven l'ingrés hospitalari, ocorren durant l'ingrés hospitalari o en un medi ambulatori, amb diferències en els criteris d'inclusió i exclusió definits, i per tant també en els estudis finalment inclosos i analitzats i en els resultats notificats^{42-45,47,48}. La revisió més recent, publicada l'any 2015, va incloure població pediàtrica i adulta i va trobar un total de 47 articles realitzats a Europa: 20 articles que donaven dades d'ingrés hospitalari per RAM, 10 que avaluaven les RAM intrahospitalàries, 11 articles que avaluaven ambdós escenaris, i 6 estudis en altres contextos (5 en un medi ambulatori i 1 estudi de morts hospitalàries relacionades amb RAM). Aquesta revisió sistemàtica va evidenciar una incidència mitjana de RAM del 4,6% (rang: 0,5 – 12,8%) com a causa d'ingrés; del 17,0% (rang: 1,7% – 50,9%) durant l'hospitalització, i del 0,38 – 7,8% en un medi ambulatori⁴². Els autors conclouen que els resultats observats són similars als d'altres revisions sistemàtiques publicades prèviament^{43-45,47,48}, i que l'elevada variabilitat en molts dels aspectes metodològics i de presentació dels resultats dificulta l'extrapolació dels resultats en la pràctica clínica real.

L'heterogeneïtat metodològica va ser avaluada en una metaanàlisi que va incloure 22 estudis observacionals. Els autors van estimar una incidència del 16,9% de RAM en pacients hospitalitzats, però recomanaven interpretar amb precaució el resultat, ja que l'anàlisi d'heterogeneïtat mostrava un I^2 del 99%. Les anàlisis de subgrups van confirmar que les causes

de l'heterogeneïtat observada es podien atribuir al càlcul del risc de biaixos, a la mida mostral, a la planta d'hospitalització on s'havia dut a terme l'estudi i al mètode d'identificació de RAM⁴³.

Reaccions adverses a medicaments en pediatria

Les RAM són una causa important de morbiditat i mortalitat en pacients de totes les edats, incloent la població pediàtrica, i constitueixen un problema de salut pública global^{25,49-52}. A més dels problemes en la detecció i notificació precoç de les RAM mencionats prèviament, s'afegeix la dificultat de l'infant d'expressar la seva experiència subjectiva en relació a l'ús de fàrmacs. Per aquest motiu, hi ha una necessitat urgent de dissenyar mètodes per a la detecció precoç de RAM en pediatria³⁰. Diverses revisions sistemàtiques i metaanàlisis que inclouen estudis observacionals de RAM en pediatria van documentar una incidència en pacients ingressats d'entre el 0,6% i el 16,8%, de l'1,8% al 2,1% com a causa d'ingrés hospitalari, i de l'1,0% a l'1,5% en un entorn ambulatori⁵¹⁻⁵³.

Un estudi a nivell nacional a Malàisia va analitzar 11.523 notificacions espontànies entre els anys 2000 i 2013, que corresponien a 22.237 RAM. El 64% de les RAM es van notificar en adolescents (12 – 17 anys), en relació amb fàrmacs antiinfecciosos (43%, més del 50% per vacunes) i per fàrmacs amb acció en el sistema nerviós (21%)⁵⁴. Un altre estudi nacional al Brasil va avaluar les RAM pediàtriques greus recollides en la base de dades nacional *Notivisa*. De les 1.977 RAM greus, 542 (27%) van ocórrer en infants menors d'1 any, i 75 casos (4%) van ser mortals. Els fàrmacs més freqüentment relacionats van ser els fàrmacs antiinfecciosos (47%), fàrmacs amb activitat al sistema nerviós central (17%) i fàrmacs antineoplàstics i immunomoduladors (10%)⁵⁵. Finalment, una revisió sistemàtica va avaluar els estudis publicats que utilitzaven bases de dades en farmacovigilància. Dels 20 estudis identificats, les RAM més habitualment descrites afectaven la pell i el sistema nerviós central, i com a fàrmacs més freqüentment relacionats es van trobar els antibiòtics i les vacunes⁵⁶.

La prevenció de les RAM en pacients pediàtrics suposa un repte de salut pública i de seguretat del pacient⁵⁷. Tot i la seva rellevància clínica, es tracta d'un aspecte molt pobrament avaluat en els estudis. Una revisió sistemàtica que incloïa 102 articles va mostrar que la preventabilitat s'analitzava només en 19 estudis, amb l'ús de diferents escales validades o mètodes no adequadament ben descrits ni validats, fet que dificulta enormement la comparació. Aquesta revisió sistemàtica va constatar que la preventabilitat de les RAM en població pediàtrica variava entre el 7% i el 98%, i ho atribuïen a una elevada heterogeneïtat en els dissenys dels estudis, mètodes i entorns on s'havien dut a terme⁵³.

Els factors de risc de RAM en infants estan pobrament descrits^{57,58}. L'edat a l'ingrés, el nombre de fàrmacs, l'ús de fàrmacs fora d'indicació, i el diagnòstic i tractament d'una malaltia

oncològica han estat descrits com a factors de risc^{49,58}. Es creu que els nens són més susceptibles a les RAM a causa d'una sèrie de factors relacionats entre ells: la manca d'evidència en població pediàtrica, l'extrapolació de les propietats dels fàrmacs en nens en base a resultats en adults, l'ús fora d'indicació, la manca de formulació pediàtrica per alguns fàrmacs, l'exposició a fàrmacs materns a través de la placenta i la lactància i les peculiaritats fisiològiques inherents a les diferents etapes del desenvolupament de l'infant (nونات, lactant, nen i adolescent)^{27,30,49,59,60}. En primer lloc, l'escassa informació farmacològica i toxicològica sobre alguns fàrmacs que s'utilitzen a la població pediàtrica és un problema significatiu i encara no resolt. Els infants i adolescents solen estar exclosos dels assaigs clínics previs a la comercialització, excepte si el fàrmac està específicament dirigit a tractar malalties pròpies de la població pediàtrica. Això comporta una manca d'evidència respecte a la dosificació, eficàcia i risc, accentuada encara més en algunes de les subpoblacions per edat (especialment en nونات i lactants)^{41,54}.

En segon lloc, cal tenir en compte que hi ha diferències importants en els paràmetres farmacocinètics (absorció, distribució, metabolisme i excreció) i també farmacodinàmics, que dificulta o impossibilita traslladar la informació disponible en adults a la població pediàtrica^{30,41}.

Finalment, l'ús fora de fitxa tècnica pot estar causat per l'administració d'un fàrmac en una indicació, dosi, edat o via d'administració diferent de l'aprovada per les autoritats reguladores. S'estima que l'ús de fàrmacs fora d'indicació en pediatria varia entre el 18 i el 65% en el medi hospitalari, i entre un 11% i un 31% en el medi ambulatori, i que les principals causes de l'ús fora de fitxa tècnica són l'edat (73,5%) i la indicació (11,7%)^{41,61}.

Existeixen discrepàncies en la literatura sobre si l'ús fora de fitxa tècnica suposa un risc de RAM, tot i que estudis recents indiquen que n'augmenta el risc. Un estudi no va mostrar diferències significatives en les RAM atribuïbles a fàrmacs fora d'indicació⁶². Un segon estudi suggeria un augment del risc (6% enfront al 3,9%) però sense un càlcul formal del risc, i un tercer relacionava l'ús en condicions diferents de les aprovades amb RAM que causaven discapacitat permanent, prolongació de l'estada hospitalària o mort^{63,55}. Cinc estudis sí que van demostrar un augment del risc de RAM amb l'ús de fàrmacs fora d'indicació^{58,59,61,64,65}. Els resultats d'aquests últims estudis es resumeixen en la taula 1.

Taula 1. Resultats dels estudis que van demostrar un augment del risc de RAM en relació a l'ús de fàrmacs en condicions diferents de les aprovades

Identificació de l'estudi	Resultat del càlcul del risc	Valor p
Bellis et al, 2013 ⁵⁸	RR = 1,67: IC 95% 1,38 – 2,02	p < 0,001
Horen et al, 2002 ⁵⁹	RR = 3,44: IC 95% 1,26 – 9,38	No disponible
Lee et al, 2018 ⁶¹	OR = 1,55: IC 95% 1,44 – 1,65	p < 0,001
Santos et al, 2008 ⁶⁴	RR = 2,44: IC 95% 2,12 – 2,89	No disponible
Saiyed et al, 2015 ⁶⁵	OR = 2,84: IC 95% 1,37 – 7,09	No disponible
OR = <i>odds ratio</i> ; RR = risc relatiu.		

Introducció a la oncohematologia pediàtrica

Epidemiologia:

El càncer infantil és una causa important de mortalitat en infants entre 0 i 14 anys en països desenvolupats. A Espanya és la primera causa de mort a aquesta edat, i als Estats Units d'Amèrica la segona (després dels accidents)^{66,67}.

Les neoplàsies més habituals en aquesta població són la leucèmia, els tumors del sistema nerviós central, els limfomes i els tumors sòlids (com el sarcoma d'Ewing, el tumor de Wilms, o l'osteosarcoma, entre altres)^{66,68,69}. Aquesta tendència en la freqüència dels tumors s'ha mantingut constant al llarg dels anys⁶⁶.

La freqüència d'aparició dels tumors varia segons l'edat. Mentre que el neuroblastoma i el tumor de Wilms ocorren habitualment en infants entre els 0 i els 4 anys, la leucèmia apareix més freqüentment en pacients menors de 10 anys, i el sarcoma d'Ewing i els limfomes són més habituals a partir dels 10 anys⁶⁸. La mortalitat sol ser major en nois en comparació amb les noies, i en adolescents respecte d'infants de menor edat⁶⁸.

L'any 2020 es va estimar que a Espanya es diagnosticarien 992 nous casos de neoplàsies pediàtriques, que correspon a una incidència de 14,7 casos per 100.000 habitants. L'estimació de mortalitat per càncer pediàtric l'any 2020 era de 167 èxits i una incidència de 2,5 casos per 100.000 habitants. Els principals diagnòstics oncològics de morts segueixen un patró idèntic a les neoplàsies més freqüents, amb la leucèmia en primer lloc i seguit dels tumors de sistema nerviós central i els limfomes⁶⁹.

El càncer es considera conseqüència d'una acumulació de mutacions al llarg del temps. Un 38% dels càncers en adults es consideren evitables, principalment atribuïbles al consum de tabac. No obstant, aquesta exposició mediambiental és menor en els infants. Tot i que la baixa freqüència del càncer infantil podria atribuir-se a que la seva aparició és deguda a l'atzar, el comportament diferent de determinats tumors entre infants i adults suggereix el contrari⁷⁰. De manera global, actualment no es disposa d'una clara evidència en la causa del càncer infantil, però es creu que el seu origen és multifactorial, i inclou una varietat de factors genètics, epigenètics i mediambientals (físics, químics i biològics), on la susceptibilitat individual tindria un paper important. Aproximadament un 10% dels casos tenen una predisposició de caràcter genètic en el context d'una síndrome hereditària (Li-Fraumeni, von Hippel-Lindau, neurofibromatosi tipus 1 i 2, entre moltes altres)^{67,70,71}.

Per a conèixer millor el càncer infantil, la seva epidemiologia i la resposta al tractament, als anys 70 es va crear el primer registre de pacients amb càncer als Estats Units, seguit dels primers registres a Europa als anys 80, entre els que podem trobar el d'Espanya o el de Turí. La finalitat d'aquests registres és avaluar l'efectivitat de la capacitat diagnòstica i terapèutica en diferents poblacions, fer estimacions de supervivència, identificar diferències entre poblacions, detectar poblacions amb resultats desfavorables, i aclarir les causes d'aquestes diferències. Amb aquests registres s'han dissenyat dos grans projectes col·laboratius a nivell europeu: EUROCARE estudia les variacions geogràfiques i temporals de supervivència per al càncer en totes les edats i les seves causes, i ACCIS està centrat en la infantesa i l'adolescència i inclou també anàlisis d'incidència^{71,72}.

Malgrat les dades apunten a una tendència en l'augment de la incidència del càncer infantil d'aproximadament un 1%, els avenços en els tractaments quimioteràpics, radioteràpics i quirúrgics han suposat un gran augment en les taxes de curació dels pacients: la supervivència global a 5 anys del càncer pediàtric ha augmentat del 58% entre els anys 1975 – 1979 fins al 83% entre els anys 2003 – 2009. Malgrat això, la franca milloria en la supervivència ha posat en evidència la toxicitat tardana dels tractaments. Per aquest motiu, la recerca i els tractaments actuals tenen com a objectiu millorar o mantenir la supervivència global i reduir la toxicitat, tant aguda com tardana^{66,67}.

Malauradament, les dades esperançadores presentades en els paràgrafs previs fan referència a països desenvolupats, amb un accés a serveis d'atenció integral i una disponibilitat elevada de fàrmacs enfront del càncer. Una revisió narrativa recent apunta que les desigualtats sociodemogràfiques per motius ètnics i socioeconòmics tenen un impacte important en la supervivència global d'aquests pacients als Estats Units, independentment del tipus de neoplàsia, i que probablement aquests factors estan interconnectats⁷³. Com a factors associats a un pitjor resultat en salut, citen l'ètnia negra i hispànica, la manca d'assegurança privada i l'adolescència o edat adulta jove. Com a teories possibles que permetrien explicar aquestes troballes, es mencionen la manca d'accés als serveis de salut i a assaigs clínics potencials, diferències biològiques en el càncer, la manca d'adherència al tractament, les barreres idiomàtiques o el biaix racial implícit, entre d'altres. A més, els països en vies de desenvolupament assoleixen uns resultats de curació clarament inferiors, de prop del 30%, en relació a causes relacionades entre elles: la manca de diagnòstic, el diagnòstic tardà o incorrecte, les dificultats per a accedir a l'atenció sanitària, la falta de disponibilitat del

tractament (prop del 30% enfront de més d'un 95% en països desenvolupats), i l'abandonament del tractament, la toxicitat o l'aparició de recidives⁷⁴.

Amb l'objectiu de reduir les diferències en supervivència entre països desenvolupats i en vies de desenvolupament, l'OMS, amb el suport del *St. Jude Children's Research Hospital*, va començar l'any 2018 la Iniciativa Mundial contra el Càncer Infantil, que ofereix als governs pautes i assistència tècnica per a establir programes de qualitat contra el càncer infantil dins el programa *CureAll*, que té com a objectiu assolir una taxa de supervivència mínima del 60% al 2030⁷⁵. En aquest context, s'ha creat la Plataforma Mundial per a l'Accés a Medicaments contra el Càncer Infantil amb la finalitat de procurar un subministrament ininterromput de medicaments de qualitat, així com un suport integral en relació a la selecció i administració dels fàrmacs⁷⁵.

Clínica i diagnòstic:

El càncer pediàtric és habitualment difícil de detectar en els estadis inicials ja que s'associa a signes i símptomes no específics, d'inici insidiós i poden imitar altres malalties més habituals^{66,68}. A més, el càncer infantil no es pot prevenir ni detectar per cribratge^{71,74}. Per aquest motiu, es requereix d'un alt nivell de sospita per part del pediatra d'atenció primària per a fer una derivació precoç a un oncòleg pediàtric. El diagnòstic i tractament precoç són claus per a obtenir uns millors resultats en supervivència i permeten reduir la morbiditat i les complicacions relacionades amb el tractament⁶⁸.

Hi ha una sèrie de signes i símptomes d'alarma que cal valorar en la sospita d'una malaltia neoplàsica infantil⁶⁸:

- Pal·lidesa cutània o debilitat sense causa explicable.
- Aparició d'una massa o un nòdul inflamatori no usual.
- Pèrdua de pes no explicada.
- Febre o febrícula sense causa o sensació de malaltia persistent.
- Tendència a l'aparició d'hematomes o a episodis hemorràgics.
- Dolor persistent en diferents localitzacions del cos.
- Aparició de coixesa.
- Cefalea freqüent, especialment si ocorre al matí i s'associa a vòmits.
- Canvis sobtats en l'ull i/o en la visió.

El retard en el diagnòstic s'ha relacionat amb l'edat, els símptomes de presentació de la malaltia i la localització del tumor. La mitjana de temps des de l'inici dels símptomes fins al diagnòstic varia segons el tipus de tumor: entre 2 i 5 setmanes per al neuroblastoma, entre 3 i 5 setmanes per a la leucèmia aguda, de 7 a 10 setmanes en els limfomes, i entre 8 i 20 setmanes en els tumors ossis i del sistema nerviós central⁶⁸.

Tractament:

El tractament del càncer, segons l'òrgan afectat, la seva localització i estadi, inclou quatre eines independents: la resecció quirúrgica, la immunoteràpia, la radioteràpia i la quimioteràpia^{70,76}. En aquesta tesi doctoral es farà especial menció a la quimioteràpia.

El terme quimioteràpia va ser encunyat per Paul Ehrlich a principis del segle XX i va guanyar rellevància després de la Segona Guerra Mundial, en observar que aquells soldats exposats a gas mostassa presentaven leucopènia. En base a aquestes observacions, l'any 1946, Goodman i Gilman van tractar ratolins amb tumors limfoides amb mostassa nitrogenada i van observar regressions del tumor. Un any després, Sidney Farber va tractar a Robert Sandler, un infant de 3 anys amb una leucèmia limfoblàstica aguda, amb quimioteràpia utilitzant aminopterina (àcid 4-aminopteriol glutàmic). Tot i obtenir una resposta breu, va ser el primer cas de resposta documentada a quimioteràpia, i va contribuir a la creació de xarxes de col·laboració internacionals amb l'objectiu de compartir l'evidència científica dels diferents grups de treball, inicialment en leucèmia limfoblàstica aguda, però posteriorment es va estendre en la resta de tumors pediàtrics⁷⁰.

L'arsenal terapèutic de fàrmacs quimioteràpics ha augmentat considerablement al llarg de les dècades⁷⁶. Inicialment els fàrmacs anaven dirigits a una o més fases del cicle cel·lular, i presentaven una forta correlació dosi/resposta que justificava utilitzar la màxima dosi tolerable. La recerca en la biologia del càncer ha permès identificar altres dianes terapèutiques en relació a proteïnes vitals en la proliferació cel·lular, com poden ser agents modificadors de la resposta immunitària o de la vascularització tumoral⁷⁷. Depenent de la bibliografia consultada, els fàrmacs es classifiquen de manera diferent segons la seva estructura química i/o el seu mecanisme d'acció⁷⁶⁻⁷⁸. Els principals grups farmacològics que podem trobar són:

- **Antimetabòlits:** són fàrmacs que interfereixen en una o més etapes de la síntesi d'ADN i/o ARN. En aquest grup trobem fàrmacs d'ús freqüent com metotrexat, 5-fluorouracil, 6-mercaptapurina o citarabina.
- **Agents alquilants:** produeixen enllaços covalents entre les cadenes d'ADN i impedeixen la transcripció i replicació. Inclouen les mostasses nitrogenades (com ciclofosfamida, tiotepa, dacarbazina, entre d'altres) i els derivats del platí (cisplatí, carboplatí i oxaliplatí).
- **Productes naturals:**
 - Inhibidors de la mitosi: interfereixen en la formació del fus mitòtic i provoquen la detenció del cicle cel·lular, inhibint la seva formació (alcaloids de la vinca) o estabilitzant l'estructura del fus mitòtic i anul·lant la seva funcionalitat (taxans). Com a exemples, trobem vincristina o docetaxel.
 - Inhibidors de la topoisomerasa: interfereixen en el procés de desdoblament de la cadena doble d'ADN i formen complexos ADN-topoisomerasa després de la ruptura de les cadenes d'ADN que condueixen a l'apoptosi cel·lular. En aquest grup trobem irinotecan o etopòsid, que inhibeixen els enzims topoisomerasa I i II respectivament.
 - Antibiòtics citotòxics: presenten diversos mecanismes d'acció, com la interferència en les cadenes d'ADN, la inhibició d'enzims topoisomerasa o l'alteració de la membrana cel·lular. El grup més conegut són les antraciclines com doxorubicina o daunorubicina, o mitomicina.
 - Enzims deplectius d'asparagina: asparaginasa produeix la lisi de l'aminoàcid asparagina, impedit l'acció de l'aminoàcid en la cèl·lula tumoral, que no té mecanismes per a la seva síntesi.
- **Inhibidors de proteïna cinasa:** són dianes dirigides enfront de receptors específics que poden modular o inhibir la proliferació cel·lular o la vascularització tumoral. Avui dia trobem un gran nombre de principis actius, amb accions cada cop més selectives enfront a dianes específiques. Imatinib, sorafenib i sunitinib són fàrmacs inclosos en aquest grup.
- **Anticossos monoclonals:** inclouen els anticossos monoclonals (quimèrics, humanitzats o humans) que impedeixen la unió del lligand amb el receptor i n'impedeixen l'acció en la cèl·lula tumoral. Entre l'ampli ventall d'anticossos disponibles, hi podem trobar bevacizumab (anticòs enfront del factor de creixement de l'endoteli vascular) o rituximab (anticòs enfront de la proteïna CD20 dels limfòcits B).

L'administració de quimioteràpia s'associa a RAM dosi-dependents, especialment en teixits que presenten taxes de proliferació elevades, com l'aparell gastrointestinal o els òrgans hematopoètics. Preocupa també la toxicitat tardana de determinats fàrmacs, com la cardiotoxicitat per antraciclins o l'aparició de segones neoplàsies per fàrmacs alquilants⁷⁶. S'ha estimat que entre el 60 i el 90% dels supervivents a un càncer infantil desenvoluparà alguna malaltia crònica, i que un 20 – 80% experimentarà alguna seqüela tardana greu o mortal durant l'etapa adulta⁷⁶.

Una cerca recent a clinicaltrials.gov l'any 2019 va indicar que el nombre total d'assaigs clínics específicament dissenyats per a infants (0-14 anys) o infants i adolescents (0-21 anys) ha augmentat en els últims 25 anys. No obstant, corresponen només a un 0,33% i 2,18% del total d'assaigs clínics en oncologia entre els anys 2012 i 2017. Fins i tot considerant els assaigs en adults que inclouen subgrups d'infants i adolescents, el percentatge només augmenta fins al 6,55% dels assaigs. A més, la FDA només ha aprovat 11 fàrmacs per al tractament del càncer infantil entre 1980 i 2017⁷⁰.

Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica

Els pacients diagnosticats d'una malaltia oncològica o en tractament oncològic presenten un risc augmentat de presentar RAM (OR = 1,89: IC 95% 1,36 – 2,63), independentment del nombre de fàrmacs concomitants⁴⁹.

La toxicitat per quimioteràpia és una causa freqüent de morbiditat i mortalitat en la majoria de pacients oncològics pediàtrics, i és una causa freqüent de seqüeles a mig i llarg termini⁷⁹. Tot i que els fàrmacs utilitzats en el tractament de les malalties oncològiques està descrit com a factor de risc, i les RAM són freqüents en les plantes d'oncologia i hematologia, hi ha molt pocs estudis que quantifiquin o analitzin algun d'aquestes aspectes en població pediàtrica.

En un estudi retrospectiu fet a Iran s'hi va incloure una mostra aleatòria de pacients oncològics adults i pediàtrics, i es va observar que un 22% de les RAM ocorrien en pacients menors de 20 anys⁸⁰. Els fàrmacs més freqüentment relacionats amb RAM van ser cisplatí (44%), doxorubicina (24%) i 5-fluorouracil (20%), i les principals RAM descrites van ser nàusees, vòmits, neutropènia i restrenyiment, tant en pacients pediàtrics com adults. Els autors van concloure que algunes RAM podrien ser prevenibles amb l'ús d'antiemètics o laxants.

En un altre estudi retrospectiu es van analitzar les RAM en 500 pacients en un hospital oncològic a l'Índia, dels quals un 23,5% eren menors de 20 anys⁸¹. Els fàrmacs més freqüents van ser derivats del platí, mostasses nitrogenades i taxans, i les RAM es van presentar en forma de toxicitat digestiva (nàusees, vòmits) i hematològica (anèmia, neutropènia febril). L'avaluació de causalitat va suggerir que un 30,8% podien ser prevenibles, sobretot aquells casos de nàusees, vòmits, restrenyiment, mucositis, diarrea i neutropènia febril, però no aportaven propostes per a prevenir-ne l'aparició.

Altres estudis observacionals s'han focalitzat en algun tipus de RAM més específicament. Així, podem trobar un estudi retrospectiu en què es va analitzar 90 casos de parada cardiorespiratòria en pacients oncològics pediàtrics, dels quals només 2 presentaven una morfologia de *torsade des pointes* en l'electrocardiograma, i es van identificar com a factors de risc un interval QTc ≥ 500 msec, el sexe femení o l'ús de fàrmacs que allarguen l'interval QT⁸². En un altre estudi es van analitzar les RAM relacionades amb 269 administracions de triple teràpia intratecal amb metotrexat, citarabina i corticoides en la profilaxi o el tractament de l'afectació del sistema nerviós central en pacients oncològics pediàtrics. Es van descriure RAM en un 16,7% de les administracions, principalment en forma de cefalea i vòmits, i es van resoldre amb tractament simptomàtic⁸³.

Justificació de la tesi doctoral

Les malalties oncològiques tenen un gran impacte sobre els pacients i les seves famílies, i afecten de manera considerable la seva qualitat de vida. Millorar el coneixement de la incidència de RAM, i conèixer les seves característiques i la seva preventabilitat pot ser útil per a comparar resultats entre estudis i centres, per a així poder detectar àrees de millora, amb la finalitat de proporcionar als pacients un ús justificat i segur dels fàrmacs, en el marc d'una atenció sanitària d'alta qualitat.

Per aquest motiu, s'han dissenyat i dut a terme dos estudis independents: un primer estudi de característiques retrospectives per a analitzar l'estat de la situació de les RAM en oncohematologia pediàtrica, tot oferint una visió clínica i metodològica, i un segon estudi de treball de camp prospectiu per a conèixer les RAM en aquesta població seleccionada del nostre medi.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Hipòtesis

Les hipòtesis que es van plantejar prèviament a la realització d'aquesta tesi doctoral i que es pretenen contestar es presenten a continuació.

1. Les RAM són freqüents en pacients pediàtrics amb malalties oncològiques i hematològiques.
2. Les RAM que es presenten en pacients oncològics i hematològics pediàtrics són freqüentment greus a causa del perfil del pacient i del marge terapèutic estret que presenten els fàrmacs utilitzats habitualment.
3. La utilització de fàrmacs fora d'indicació definida per la fitxa tècnica s'associa a un augment del risc de presentar una RAM.
4. Una baixa proporció de les RAM descrites en pacients oncològics i hematològics pediàtrics són evitables.

Objectius

L'objectiu general de la present tesi doctoral és descriure la incidència i les característiques de les RAM en pacients pediàtrics amb malalties oncològiques i hematològiques. Amb aquest objectiu principal, es va decidir dissenyar dos estudis de metodologia diferent que permetessin assolir aquests objectius.

Per una banda, es va dissenyar un estudi prospectiu que permetés obtenir dades en un hospital terciari en pràctica clínica real de seguretat d'una sèrie de fàrmacs amb un especial interès en farmacovigilància postcomercialització, amb els objectius d'avaluar la incidència i característiques de les sospites de RAM atribuïbles a aquests fàrmacs seleccionats, identificar mesures possibles de prevenció, analitzar la proporció d'ús fora de fitxa tècnica en pacients amb RAM, i millorar la sospita i identificació de RAM en el Servei d'Oncohematologia pediàtrica.

D'altra banda, s'ha dut a terme una revisió sistemàtica per a descriure la incidència i/o característiques de les RAM en oncohematologia pediàtrica, descriure la metodologia utilitzada en els estudis inclosos i, si fos possible, identificar accions preventives per a reduir-ne l'aparició.

Els objectius específics de cadascun dels estudis es detallen a continuació.

Taula 2. Objectius específics de la tesi doctoral	
Estudi prospectiu	Revisió sistemàtica
Objectiu principal	
Avaluar la incidència i les característiques de les sospites de RAM amb fàrmacs d'especial interès en farmacovigilància postcomercialització que es produeixen al servei d'Oncohematologia pediàtrica, amb la finalitat de conèixer millor el perfil de seguretat en població pediàtrica en la pràctica clínica.	Descriure la incidència i/o les característiques de les RAM en Oncohematologia pediàtrica.
	Descriure la metodologia utilitzada en els estudis inclosos.
Objectius secundaris	
Conèixer la proporció de pacients amb RAM tractats amb fàrmacs en condicions diferents a les aprovades per fitxa tècnica i el motiu d'aquest ús fora de fitxa tècnica.	Descriure les mesures preventives utilitzades per a minimitzar l'aparició de RAM.
Conèixer el grau d'evitabilitat de les RAM identificades, i intentar identificar àrees de millora i prevenció de les RAM.	
Millorar la identificació de sospites de RAM en el servei d'Oncohematologia pediàtrica.	

MATERIAL I MÈTODE

La descripció de la incidència i les característiques de les RAM en pacients oncohematològics pediàtrics s'ha dut a terme mitjançant dos estudis independents mencionats prèviament. La metodologia de cadascun d'aquests estudis es detalla en les corresponents publicacions que s'adjunten en la tesi. No obstant, en aquest apartat procedirem a resumir-ne el disseny i el mètode de cadascun.

ESTUDI 1. Reaccions adverses a medicaments d'especial interès en un servei d'oncohematologia pediàtrica⁸⁴.

Es va dur a terme un estudi observacional, longitudinal i prospectiu en el Servei d'Oncohematologia pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron entre gener de 2017 i juny de 2018.

Es va identificar i acordar de manera conjunta amb els hematòlegs i oncòlegs pediàtrics un llistat de fàrmacs amb coneixement incomplet sobre el perfil de seguretat per a procedir a la seva inclusió i monitorització en l'estudi, i es va decidir prioritzar aquells fàrmacs que s'haguessin emprat l'any previ i presentessin una o més de les següents característiques: comercialització en circumstàncies especials, fàrmacs recentment autoritzats amb aprovació condicional, fàrmacs en seguiment especial per la EMA, fàrmacs no comercialitzats a Espanya, i fàrmacs freqüentment utilitzats fora d'indicació o amb escassa evidència en nens.

Així doncs, els fàrmacs seleccionats van ser: clofarabina, nelarabina, tioguanina, defibrotida, pegaspargasa, asparaginasa *E.coli*, asparaginasa *Erwinia*, infliximab, rituximab, bevacizumab, eltrombopag, romiplostim, crizotinib, imatinib, dasatinib i nilotinib.

Durant l'any 2017, el Servei de Farmàcia va identificar tots aquells pacients exposats com a mínim un dels fàrmacs seleccionats, i van ser seguits durant un mínim de 6 mesos per a detectar RAM. El seguiment es va dur a terme per part del Servei de Farmacologia Clínica mitjançant la monitorització intensiva dels cursos clínics i la comunicació directa amb el personal mèdic i d'infermeria del Servei d'Oncohematologia pediàtrica que atenia els pacients, inclòs l'Hospital de Dia.

Les sospites de RAM es van agrupar en episodis quan més d'una RAM coincidia en el temps en un pacient determinat, i els fàrmacs sospitosos i els seus mecanismes d'acció també es consideraven coincidents durant l'avaluació de la relació de causalitat utilitzant el mètode habitual del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Durant l'avaluació de causalitat de les

sospites de RAM es van incloure altres fàrmacs concomitants sospitosos, malgrat no estaven en el llistat de fàrmacs seleccionats com d'especial interès. Es va registrar el nombre i les característiques dels episodis de RAM, així com altres dades rellevants com dades demogràfiques, diagnòstics clínics, mesures de prevenció i altres variables necessàries per a l'avaluació de causalitat de les RAM.

La incidència de RAM es va calcular tenint en compte els dies d'exposició a cada fàrmac, que es va considerar tenint en compte l'interval d'administració de cada fàrmac, els seus paràmetres farmacocinètics i farmacodinàmics, i la informació disponible en les fitxes tècniques. L'exposició es va considerar contínua durant tot el tractament sempre que es mantingués l'interval habitual de l'administració del fàrmac. En cas d'interrupció o finalització del tractament, es considerava un interval de temps en risc addicional que equivalia al període de temps entre dosis. Quan un pacient estava exposat a més d'un fàrmac i els temps en risc coincidien en el mateix punt, el mateix temps en risc es va considerar per a cada fàrmac per a calcular les dades d'incidència.

ESTUDI 2. Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediàtrica: una revisió sistemàtica⁸⁵.

Es tracta d'una revisió sistemàtica d'estudis observacionals que avaluessin la prevalença, incidència i/o característiques de les RAM en població oncohematològica pediàtrica. Es va dur a terme una recerca sistemàtica de la literatura científica al cercador Pubmed mitjançant una cerca lliure, una combinació de diferents termes MeSH i la revisió de les referències bibliogràfiques dels articles elegibles. Aquesta revisió sistemàtica va ser registrada a la base de dades per a revisions sistemàtiques PROSPERO (CRD42018096513).

Es va realitzar un cribratge d'estudis potencialment elegibles en base als criteris d'inclusió i exclusió acordats pels membres de l'equip investigadors i especificats a la taula 3.

Taula 3. Criteris d'inclusió i exclusió utilitzats en la revisió sistemàtica

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
Estudis que descriguin la incidència i/o característiques de RAM en pacients en oncohematologia pediàtrica.	Estudis que descriguin brots d'infeccions relacionats amb la immunosupressió.
Estudis descriptius en pediatria que incloguin un subgrup diferenciat de pacients oncohematològics.	Estudis de seguiment de la toxicitat d'un únic fàrmac o una única RAM.
	Estudis amb bases de dades de sistemes de notificació espontània.

Posteriorment, es va dur a terme l'extracció de les dades seguint un model prèviament definit i una anàlisi crítica de la qualitat dels articles, seguint el *checklist* utilitzat per Laatikainen et al, 2017⁴⁷. La selecció d'estudis, extracció de dades i anàlisi crítica es van fer per parelles (KAH, ID), actuant un tercer investigador (AA) en cas de discrepància.

ESTUDI 1

Reaccions adverses a medicaments d'especial interès en un servei d'oncohematologia pediàtrica⁸⁴

Amaro-Hosey K, Danés I, Vendrell L, Alonso L, Renedo B, Gros L, Vidal X, Cereza G, Agustí A. Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. *Front Pharmacol.* 2021;12:670945.



Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service

Kristopher Amaro-Hosey^{1,2†}, Immaculada Danés^{1,2,3*†}, Lourdes Vendrell^{1,2,3}, Laura Alonso^{3,4}, Berta Renedo⁵, Luis Gros^{3,4}, Xavier Vidal^{1,2,3}, Gloria Cereza^{2,3,6†} and Antònia Agusti^{1,2,3†}

¹Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, ²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain, ⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, ⁵Pharmacy Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, ⁶Catalan Institute of Pharmacology Foundation, Vall Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Alfredo Vannacci,
University of Florence, Italy

Reviewed by:

Georg Hempel,
University of Münster, Germany
Ashwin Karanam,
Pfizer, United States

*Correspondence:

Immaculada Danés
id@icf.uab.cat

[†]These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

[‡]These authors have contributed
equally to this work and share last
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Obstetric and Pediatric Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 22 February 2021

Accepted: 22 April 2021

Published: 05 May 2021

Citation:

Amaro-Hosey K, Danés I, Vendrell L,
Alonso L, Renedo B, Gros L, Vidal X,
Cereza G and Agusti A (2021) Adverse
Reactions to Drugs of Special Interest
in a Pediatric
Oncohematology Service.
Front. Pharmacol. 12:670945.
doi: 10.3389/fphar.2021.670945

Introduction: Drugs used in oncological diseases are frequently related to adverse drug reactions (ADR). Few studies have analyzed the toxicity of cancer treatments in children in real practice.

Methods: An observational, longitudinal and prospective study has been carried out in an Oncohematology Service of a tertiary hospital. During 2017, patients exposed to one or more drugs of a previously agreed list were identified and followed-up for at least 6 months each. Characteristics of ADR, incidence, causality and possible preventability, have been evaluated.

Results: 72 patients have been treated with at least one study drug, and 159 ADR episodes involving at least one of these drugs have been identified, with a total of 293 ADR. Most episodes required hospital admission (35.2%) or happened during the hospital stay (33%), and 91.2% were severe. Blood disorders were the most frequent ADR (96; 32.8%), related to thioguanine (42) and pegaspargase (39) mainly, followed by infections (86; 29.4%) related to thioguanine (32), pegaspargase (27), *Erwinia* asparaginase (14) and rituximab (13). Two ADR were unknown. Most ADR were dose-dependent or expectable (>90%). The global incidence of ADR was 3.1/100 days at risk (95% CI 2.7–3.5), with 3.5 ADR/100 days at risk with pegaspargase (95% CI 2.9–4.2), 1.2/100 days at risk with rituximab (95% CI 0.8–1.8) and 11.6/100 days at risk with thioguanine (95% CI 9.4–14.2). Controversial additional measures of prevention, other than those already used, were identified.

Conclusion: ADR are frequent in pediatric oncohematological patients, mainly blood disorders and infectious diseases. Findings regarding incidence and preventability may be useful to compare data between different centers and to evaluate new possibilities for action or prevention.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reactions, pediatrics, hematology, neoplasms, pegaspargase, thioguanine, incidence

INTRODUCTION

Adverse drug reactions (ADR) are a major cause of morbidity and mortality in adults and children. Between 2 and 5% of hospital admissions in children are due to ADR (Impicciatore et al., 2001), and its incidence among hospitalized pediatric population has been described as 0.6–17.7% (Gallagher et al., 2011; Stausberg and Hasford., 2011; Gallagher et al., 2012; Posthumus et al., 2012; Thiesen et al., 2013). The highest percentage was documented in a study carried out in a United Kingdom pediatric hospital, in which the oncological treatment was identified as a risk factor for ADR (HR 1.90; 95% CI 1.40–2.60) (Thiesen et al., 2013). In spite of that, there are few studies in which the impact of oncological treatments in children has been quantified or analyzed, and their methodology has varied. A retrospective study including a random sample of adult and children hospitalized at a university oncology centre showed that 22% of ADR happened in patients younger than 20 (Vaseghi et al., 2016). Cisplatin (44%), doxorubicin (24%) and 5-fluorouracil (20%) were the chemotherapeutic drugs most commonly involved and the principal symptoms were nausea, vomiting, neutropenia and constipation, both in adults and in pediatric population. With these results the authors could identify prevention strategies to reduce their incidence. Other studies have been focused on validating indirect tools or systems for detecting possible preventable unwanted effects in oncohematology services by identifying drug use (protamine, vitamin K, naloxone, flumazenil or hyaluronidase) commonly prescribed when ADR with certain medications occur (Call et al., 2014; Hébert et al., 2015). Other factors that may affect toxicity are the use of recently marketed drugs with incomplete knowledge of the toxicity profile and off-label drug use (Bellis et al., 2013; Saiyed et al., 2015).

At the end of 2013, the European Union initiated a new procedure to identify drugs undergoing particularly rigorous monitoring by health authorities (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013; European Medicines Agency, 2013). These drugs are subject to “additional monitoring”, and a black inverted triangle is displayed in their package leaflet and in the product summary, together with a short sentence explaining the triangle meaning. This is generally because there is less information available on it than on other medicines, for example because it is new to the market or there is limited data on its long-term use. This includes, for example, new active ingredients, including biological medicines, authorized for the first time in the EU after January 1, 2011, medicines to which a conditional marketing authorization has been granted, have been approved in exceptional circumstances, or have been authorized with specific obligations on the recording or suspected ADR, sometimes based on advice from the Agency’s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

For this study the knowledge of the incidence and characteristics of ADR related to medications of special interest in safety matters in a third level hospital was prioritized. The main objective of the study was to evaluate the incidence and characteristics of suspected ADR to medications of special interest, with the final purpose of

knowing better its safety profile in pediatric population in clinical practice. As secondary objectives, we wanted to identify possible preventive measures, to analyze the proportion of patients with ADR in whom the use of the drugs was off-label and to improve the identification of suspected ADR in the Pediatric Oncohematology service.

ARTICLE TYPES

Original Research.

METHODS

An observational, longitudinal and prospective study was carried out in the Pediatric Oncohematology Service of Vall d’Hebron University Hospital. After reviewing drug consumption during 2016 in the Pediatric Oncohematology Service, a list of drugs with an incomplete knowledge about their safety profile in the general population or specifically in children was identified and agreed between all researchers, and selected to be monitored. Drugs selected were those used during the previous year with one or more of the following characteristics: marketed in exceptional circumstances, newly authorized with conditional approval, subject to special follow up by the European Medicines Agency (EMA), not marketed in Spain, and drugs frequently used off-label or with little experience in children. Based on these criteria, the following drugs were selected: clofarabine, nelarabine, thioguanine, crizotinib, pegaspargase, asparaginase, defibrotide, infliximab, rituximab, bevacizumab, imatinib, dasatinib, nilotinib, eltrombopag and romiplostim. It is important to note that some drugs such as thioguanine, defibrotide and asparaginase are not marketed in Spain, and neither was pegaspargase when the study began.

During 2017, all patients exposed to at least one drug of the list were identified at the Pharmacy Service based on the prescription requests received daily, and were followed for a minimum of 6 months in order to detect possible ADR. Patients with at least one ADR suspicion were identified using different sources (notification by clinicians attending the patients and/or patients monitoring throughout the clinical records). ADR were grouped as an episode when more than one ADR coincided in time in the same patient, and the suspected drugs (even in polytherapy) and involved mechanisms were also considered coincident when assessing the causal relationship according to the pharmacovigilance methods used (detailed in the next paragraph). This allows to have detailed information according to ADR and also about events or clinical situations with ADR. For example, if a patient had thrombocytopenia and hemorrhage, or febrile neutropenia and a certain infection, two ADR were considered but only one ADR episode in each case. The number and characteristics of ADR episodes were registered. Cytopenias were only recorded if they caused some additional medical act such as tests or treatments such as antibiotics, transfusions or a delay in

chemotherapy administration. Demographic data, clinical diagnosis, preventive measures used and other variables necessary to evaluate ADR causality were also obtained from the review of the medical records. Information on prior knowledge of ADR suspicions was obtained from drug datasheets and the review of the published bibliography. Use was considered off-label if indication, population or dosage were different from the medication data sheet approved by the regulatory authority.

ADR were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA[®] (Medical Dictionary for Regulatory Activities, 2020). The plausibility of the association between the ADR and drugs has been analyzed and discussed, according to the Spanish Pharmacovigilance System algorithm, which takes into account the temporal sequence, prior knowledge of the adverse reaction to the drug, drug withdrawal effect, drug re-exposure effect (if available), and possible alternative causes of symptoms (Aguirre and García, 2016). It has also been used to classify previous knowledge of the ADR in well-known ADR, known from anecdotal reports and unknown. The seriousness of the ADR was classified in accordance with to the European Union's criteria: ADR were considered serious (when they result in death, were life-threatening, required hospitalization or prolonged an existing hospitalization, resulted in persisting disability or were important medical events) or non-serious (the remaining cases) (European Medicines Agency, 2004).

Incidence of ADR was calculated taking into account the number of days of exposure to each drug. Time at risk with each drug was considered taking into account the interval for drug administration (related to pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters) of drug as the main guide. Exposure was considered continued during all treatment as long as the normal interval of drug administration was maintained, and when a longer interruption happened or the treatment ended, the same number of days after the last dose were considered as a time at risk. Normal interval for administration is 14 days for pegaspargase, 2 days for *Erwinia* asparaginase, seven for romiplostim, twenty-one for nelarabine (with a short half-life but high intracellular accumulation of ara-GTP), 8 weeks (60 days) for infliximab and 6 months for rituximab (the interval of administration in some indications, when the CD20 cells recovery starts) (Yun et al., 2015; Aaltonen et al., 2015; European Medicines Agency, 2021). For the rest of drugs, administered daily, the treatment period was considered. When one patient was exposed to more than one study drug and time at risk coincided at some point, the same time at risk was considered for each drug to calculate incidence data. An electronic database was set up and analyzed with the statistical package SAS[®] 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, United States). Continuous and count variables were summarized using medians with 25th and 75th percentiles, and categorical factors were reported using frequencies and percentages. Incidence rates were calculated by dividing the number of ADR by the corresponding time at risk, and expressed for 100 days at

TABLE 1 | Baseline characteristics of the cohort of patients exposed to study drugs.

	Patients (n = 72)
Age (median [IQR]) years	6 (3.1–10.2)
<2 years, n (%)	9 (12.5%)
2–12 years, n (%)	50 (69.4%)
>12 years, n (%)	13 (18.1)
Gender	
Female, n (%)	29 (40.3%)
Male, n (%)	43 (59.7%)
Exposition to study drugs ^a	
1 drug, n (%)	27 (37.5)
2 drugs, n (%)	37 (51.4)
3 drugs, n (%)	8 (11.1)
Indication of study drugs (n)	
Acute lymphoblastic leukemia	43
Hepatic veno-occlusive disease	12
Epstein-Barr virus infection	7
Idiopathic thrombocytopenic purpura	5
Lymphoblastic lymphoma	3
Autoimmune hemolytic anemia	3
Chronic graft-versus-host disease	2
Chronic myeloid leukemia	1
Dermatofibrosarcoma protuberans	1
Aplastic anemia	1

^aFourteen out of 37 patients exposed to 2 study drugs (pegaspargase and thioguanine in eight patients) had some period of coincidence of risk time.

risk. 95% confidence intervals were estimated from Poisson distribution.

The study was conducted according to international ethical recommendations and was approved by the local Research Ethics Committee following the national directives related to post-authorization studies.

RESULTS

A total of 72 patients treated with at least one study drug were identified. Demographic characteristics of these patients and medical conditions for which study drugs were used are shown in Table 1. Patients were followed for a median of 388.5 days (IQR 252–483.5). Table 2 shows the distribution of drugs and data of exposure. Forty-five patients (62.5%) were exposed to more than one study drug. There were no cases exposed to nilotinib, crizotinib, dofarrabine or bevacizumab. The drugs with a longer total time at risk were pegaspargase (3,539 days), rituximab (2,051), thioguanine (794), eltrombopag (768) and imatinib (597). Study drugs were used to treat 10 different diseases; the most frequent were acute lymphoblastic leukemia (43), hepatic veno-occlusive disease (12) and Epstein-Barr virus infection (7). Thirty-three percent of patients with leukemia had a high-risk disease.

Fifty-two out of 72 patients (72.2%) presented some ADR in which a study drug was considered suspicious. Median age of these patients was 6.8 years (IQR 3.4–11.5) and 58% were male. The total number of ADR episodes was 159, with a median of two episodes per patient (IQR 0–3), and 3 (IQR 2–6) when analysis was performed only in patients with high-risk leukemia. Most

TABLE 2 | Exposure to study drugs.

Drugs	Time at risk considered ^a	Number of exposed patients	Total number of days of exposure	Median number of days of exposure (IQR)
Pegaspargase	During treatment at normal interval +14 days	38	3,539	63 (42–240)
Thioguanine	During treatment at normal interval	37	794	15 (14–25)
Defibrotide	During treatment at normal interval	12	320	25.5 (18.5–31.5)
<i>Erwinia</i> asparaginase	During treatment at normal interval +2 days	11	384	24 (24–36)
Rituximab	During treatment at normal interval +180 days	10	2,051	194 (188–201)
Eltrombopag	During treatment at normal interval	5	768	113 (67–178)
Romiplostim	During treatment at normal interval +7 days	3	346	62 (56–228)
Nelarabine	During treatment at normal interval +21 days	2	102	51 (50–52)
<i>E. coli</i> asparaginase	During treatment at normal interval	2	16	8 (4–12)
Imatinib	During treatment at normal interval	2	597	298.5 (113–484)
Infliximab	During treatment at normal interval +80 days	2	168	84 (60–108)
Dasatinib	During treatment at normal interval	1	402	402 (402–402)

^aAdditional days were considered when treatment ended or an interruption longer than the interval of administration happened.

TABLE 3 | Number of ADR with study drugs as suspects.

Drugs	Number of ADR
Pegaspargase	124 (39.2)
Thioguanine	92 (29.2)
<i>Erwinia</i> asparaginase	47 (14.9)
Rituximab	25 (7.9)
Defibrotide	9 (2.9)
<i>E. coli</i> asparaginase	6 (1.9)
Eltrombopag	4 (1.3)
Dasatinib	3 (1.0)
Nelarabine	2 (0.6)
Imatinib	2 (0.6)
Infliximab	1 (0.3)
Romiplostim	0

episodes (90.5%) were identified by monitoring clinical records. Fifty-six episodes required hospital admission (35.2%), 33.3% happened during the hospital stay, and 31.5% were managed on an outpatient basis. The majority of episodes of ADR were serious (145; 91.2%); the principal reasons for severity were the requirement of hospitalization or prolongation of an existing hospitalization (60; 37.7% of episodes) and the consideration of the episode medically important (60; 37.7% of episodes). Eight episodes were life-threatening, but no deaths due to adverse effects were registered.

Two-hundred ninety-three ADR were described in the 159 episodes. Patients were receiving a median of seven drugs per episode (IQR 6–9) and were considered suspicious a median of 3 (IQR 2–4). At least one drug of the study list was involved in these reactions, being pegaspargase and thioguanine the most frequent (Table 3). Fifteen percent of suspicious study drugs had been given off-label, mainly rituximab for Epstein-Barr virus infection (on 12 different occasions) or for autoimmune hemolytic anemia (4). As shown in Table 4, the principal ADR with study drugs were blood disorders related to thioguanine, pegaspargase and *Erwinia* asparaginase, infections with thioguanine, pegaspargase, *Erwinia* asparaginase and rituximab, and gastrointestinal or metabolic disorders with pegaspargase (additional information

is available as **Supplementary Material**). Specifically, the most reported ADR (accounting for almost 40% of ADR) were febrile neutropenia, pancytopenia, thrombocytopenia, fever, hypertriglyceridemia and agranulocytosis. Suspicious drugs considered possibly involved in these ADR are detailed in Table 5.

Hypersensitivity/allergic reactions accounted for 9.5% of the episodes, while the rest of ADRs (90.5%) were considered dose-related or due to mechanisms other than hypersensitivity. For cytopenias and infections, the mechanism is well known; however, for other common complications such as hypertriglyceridemia or pancreatitis with pegaspargase, the mechanism is not fully established (genetic predisposition has been suggested) but hypersensitivity is highly unlikely (Zhang et al., 2020). The incidence of ADR was 3.1/100 days at risk (95% CI 2.7–3.5), and for episodes of ADR incidence was 1.7/100 days at risk (95% CI 1.4–2). The incidence of ADR with the drugs with a longer total time at risk in this study was: 3.5 ADR/100 days at risk with pegaspargase (95% CI 2.9–4.2), 1.2/100 days at risk with rituximab (95% CI 0.8–1.8) and 11.6/100 days at risk with thioguanine (95% CI 9.4–14.2). More specifically, the most frequent ADR with pegaspargase were blood disorders (1.1/100 days at risk; 95% CI 0.8–1.5) and infections (0.8/100 days at risk; 95% CI 0.5–1.1); with rituximab ADR were mainly infections (0.6/100 days at risk; 95% CI 0.4–1.1), and with thioguanine, blood disorders (5.3/100 days at risk; 95% CI 3.9–7.2) and infections (4/100 days at risk; 95% CI 2.9–5.7).

There were five episodes of ADR despite using specific prophylaxis to prevent them: three patients with herpes infection were receiving acyclovir and two patients with rituximab infusion-related disorders had received premedication with antihistamines and analgesics. No other prophylactic methods were applied in the rest of patients with ADR. The prevention of ADR according to individual susceptibility could have been carried out in 30 episodes of hematological adverse reactions to thioguanine by phenotyping of thiopurine methyltransferase. In eight episodes of ADR consisting of neutropenia/agranulocytosis in patients with high risk leukemia during high-risk blocks, prophylaxis with

TABLE 4 | Principal ADR according to the affected system and suspicious study drugs^a.

ADR	n (%)	Suspicious study drugs	Other suspicious drugs in ≥5 ADR
Blood and lymphatic system disorders	96 (32.8)	Thioguanine (42), pegaspargase (39), <i>Erwinia</i> asparaginase (19), defibrotide (3), rituximab (3), dasatinib (2), <i>E. coli</i> asparaginase (2)	Cytarabine (53), cyclophosphamide (37), vincristine (38), dexamethasone (36), methotrexate (20), mercaptopurine (15), doxorubicin (16), daunorubicin (8), etoposide (8), methylprednisolone (6)
Infections and infestations	86 (29.4)	Thioguanine (32), pegaspargase (27), <i>Erwinia</i> asparaginase (14), rituximab (13), <i>E. coli</i> asparaginase (2), defibrotide (1), eltrombopag (1), infliximab (1)	Cytarabine (38), vincristine (29), cyclophosphamide (24), dexamethasone (23), methotrexate (18), mercaptopurine (13), daunorubicin (10), methylprednisolone (10), doxorubicin (9), mycophenolic acid (6)
Gastrointestinal disorders	23 (7.8)	Pegaspargase (11), thioguanine (6), <i>Erwinia</i> asparaginase (5), <i>E. coli</i> asparaginase (1)	Cytarabine (11), dexamethasone (11), vincristine (11), methotrexate (10), cyclophosphamide (7), mercaptopurine (6)
Metabolism and nutrition disorders	22 (7.5)	Pegaspargase (21), <i>Erwinia</i> asparaginase (1)	Dexamethasone (11)
General disorders and administration site conditions	16 (5.5)	Thioguanine (7), pegaspargase (6), rituximab (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1), <i>E. coli</i> asparaginase (1), imatinib (1)	Cyclophosphamide (6), cytarabine (6), vincristine (6), dexamethasone (5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (4.4)	Pegaspargase (9), <i>Erwinia</i> asparaginase (2), defibrotide (1), thioguanine (1)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (3.4)	Rituximab (4), thioguanine (3), pegaspargase (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1), nelarabine (1)	
Other	27 (9.2)		

^aMore than one drug could be involved in an ADR.

TABLE 5 | ADR and suspicious drugs^a.

ADR according to the affected system	n (%)	Suspicious study drugs	Other suspicious drugs in ≥5 ADR
Febrile neutropenia	27 (9.2)	Thioguanine (11), pegaspargase (9), <i>Erwinia</i> asparaginase (8), <i>E. coli</i> asparaginase (1)	Vincristine (16), cytarabine (15), dexamethasone (13), cyclophosphamide (8), daunorubicin (6), doxorubicin (6), methylprednisolone (5)
Pancytopenia	25 (8.6)	Thioguanine (13), pegaspargase (12), <i>Erwinia</i> asparaginase (4)	Cytarabine (19), cyclophosphamide (14), dexamethasone (13), vincristine (10), methotrexate (6), doxorubicin (5)
Thrombocytopenia	22 (7.5)	Pegaspargase (10), thioguanine (9), <i>Erwinia</i> asparaginase (4), defibrotide (2), dasatinib (1), rituximab (1)	Cytarabine (12), cyclophosphamide (8), methotrexate (6), mercaptopurine (5)
Fever	13 (4.4)	Thioguanine (7), pegaspargase (4), rituximab (2), <i>E. coli</i> asparaginase (1), <i>Erwinia</i> asparaginase (1)	Cyclophosphamide (8), cytarabine (8), vincristine (6), dexamethasone (5)
Hypertriglyceridemia	13 (4.4)	Pegaspargase (13)	
Agranulocytosis	12 (4.1)	Thioguanine (8), <i>Erwinia</i> asparaginase (3), pegaspargase (3)	Cyclophosphamide (7), cytarabine (6)
Respiratory tract infection	7 (2.4)	Pegaspargase (5), thioguanine (2), rituximab (1)	
Anemia	5 (1.7)	Pegaspargase (3), defibrotide (1), rituximab (1), thioguanine (1)	
Stomatitis	5 (1.7)	<i>Erwinia</i> asparaginase (2), pegaspargase (2), thioguanine (1)	
Respiratory tract viral infection	5 (1.7)	Pegaspargase (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1), rituximab (1), thioguanine (1)	
Rhinovirus infection	5 (1.7)	Thioguanine (3), pegaspargase (2), rituximab (1)	
Mucosal inflammation	5 (1.7)	Pegaspargase (2), thioguanine (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1)	
Other	149 (50.9)		

^aMore than one drug could be involved in an ADR.

granulocyte colony-stimulating factor could have been considered.

ADR with drugs of the list were previously unknown or poorly known: papular acne related to *Erwinia* asparaginase and pneumatosis intestinalis related to pegaspargase. Additionally, during the follow-up of the global cohort of 72 patients exposed to some study drug, 179 episodes involving drugs different from

study drugs were detected, with a median number of two episodes per patient (IQR 1–4). One-hundred forty-three (80%) were considered serious, mainly because hospitalization was required or were considered medically important (110; 61.5%). Two-hundred and ninety-five ADR were described in these episodes, all of them previously known. The principal ADR according to the affected system were infections and infestations (80; 27.1%), blood

and lymphatic system disorders (73; 24.7%), gastrointestinal disorders (34; 11.5%), general disorders and administration site conditions (18; 6.1%), hepatobiliary disorders (17; 5.8%), and skin and subcutaneous tissue disorders (14; 4.7%). The most reported ADR were pancytopenia (56), anemia (46), stomatitis (38), thrombocytopenia (36), and hepatitis (35). Median number of suspicious drugs per episode was 2 (IQR 1–3). The drugs more commonly involved as suspicious were mercaptopurine (in 115 ADR), cytarabine (85), methotrexate (76), cyclophosphamide (51), dexamethasone (49), and cyclosporine (41). Additional information on the most frequent ADR and suspicious drugs is provided as **Supplementary Material**.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first prospective study in pediatric oncohematological population assessing the incidence and characteristics of ADR in real practice to specific drugs of interest in pharmacovigilance. This intensive 18 months follow-up study has shown that three out of four patients treated had at least one ADR to a study drug considered suspicious, with a mean number of two episodes per patient. Pegaspargase and thioguanine have been the drugs most frequently involved (68%), and blood disorders and infections were the most frequently reported ADR (78%).

Drugs used in cancer diseases are described as a risk factor of ADR occurrence, but only very few pharmacovigilance studies have assessed ADR in oncohematological pediatric patients. Methodology used in these studies is very heterogeneous and therefore, the results are also highly variable. Barret et al. described a 14.4–23.5% annual rate incidence of adverse events in a 7 years retrospective study by using databases (Barrett et al., 2013). Queuille et al., in a prospective 50 days study in inpatients, described at least one ADR in 65% of inpatients (Queuille et al., 2001). In a retrospective study carried out in pediatric cancer patients admitted at two hospitals in Ethiopia during a 2 years period, ADR were described in 41.5% of patients, with a higher risk in patients taking four or more chemotherapy agents and regimens based on etoposide, mercaptopurine, and doxorubicin (Workalemahu et al., 2020). In our study, a 72.2% (52 out of 72) ADR incidence was described, however our population was limited to a list of specific drugs and follow-up time was different. Also, we have been able to assess incidence rates during time at risk of significant blood disorders or infections in clinical practice during treatment with specific drugs such as pegaspargase, rituximab, and thioguanine even though, like in a clinical trial context, these drugs were not given alone and other drugs can have contributed to these incidence data.

Fifteen percent of the study drug treatments were used off-label, a smaller proportion than expected. The drugs administered off-label were different from the drugs used according to the labeling. For both reasons, the comparison of the incidence of ADR between the use of off-label and on-label drugs was considered inappropriate. A similar trend was documented in the study of Mascolo et al., which aimed to assess off-label use of

Individual Case Safety Reports concerning antineoplastic drugs in children and found that only 18 (7.6%) out of 236 were classified as off-label cases (Mascolo et al., 2020). These authors considered the low number of cases were due to underreporting.

Rituximab was the most frequently drug used off-label. In children, rituximab has been used in a wide range of autoimmune diseases that require lymphocyte B depletion, and observational studies have been published in patients with immune thrombocytopenia, hemolytic anemia, multiple sclerosis or nephrotic syndrome (Zecca et al., 2003; O'Connor et al., 2013; Maratea et al., 2016; Makis et al., 2018). The main indications for rituximab in our cohort were the treatment of Epstein-Barr virus infection and hemolytic anemia. Weekly administrations of 1–3 doses were used and the principal ADR described during the follow-up were infections. In studies published with rituximab use to prevent Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorders in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, little information is provided on specific side-effects of rituximab (Lindsay et al., 2020; Kiskaddon et al., 2021). In one study with 78 patients with Epstein-Barr virus reactivation treated with rituximab, a higher 36-month cumulative incidence of bacterial, viral, and fungal infections was described compared to a control group of patients not treated with rituximab, and a slower reconstitution of B cells was observed (Petropoulou et al., 2012). In other series of patients with autoimmune hemolytic anemia, infective complications were unusual, probably because patients were less exposed to concomitant cytotoxic drugs than those with hematological malignancies in whom Epstein-Barr virus was detected, and possibly because immunoglobulin replacement therapy was administered. In a cohort of 61 children with autoimmune hemolytic anemia treated with weekly infusions of rituximab for four weeks, two cases of allergic reactions were described, one patient died due to agranulocytosis and sepsis probably related with rituximab treatment, and 16 cases of hypogammaglobulinemia were identified, and partially treated with immunoglobulin replacement in 13 of them for at least 5 months (Ducassou et al., 2017). In another prospective study in 15 children with autoimmune hemolytic anemia, three moderate side effects during rituximab infusion and one case of varicella zoster infection 2 months after treatment were described (Zecca et al., 2003). In this study, although benefits and risks of this practice have not been proven, all children received intravenous immunoglobulin for 6 months to prevent hypogammaglobulinemia after completing treatment.

Nine out of ten ADR episodes were considered severe; no other study has evaluated the severity of ADRs in pediatric oncohematological patients taking into account current criteria of severity (European Medicines Agency, 2004). The proportion of episodes that required hospital admission, occurred during the hospital stay, or on an outpatient basis was similar. In studies with a different approach including only children with oncohematological diseases admitted to the hospital, the proportion of ADR that caused admission during a specific period was 41% compared to 59% that occurred during hospitalization (Collins et al., 1974). If in our study we exclude patients managed on an outpatient basis, these percentages are quite similar: 51 and 49%, respectively. Only

9.5% of episodes of ADR were considered due to hypersensitivity in our study compared to nearly 20% of hospital-acquired ADR in the study by Collins et al., with different drugs and methods.

The ADR profile identified indicates a clear predominance of hematologic and infectious reactions; also, some characteristic ADR such as hypertriglyceridemia due to pegaspargase has been registered frequently. Gastrointestinal disorders have been less frequent with mucositis being the most common one (oral or anal mucositis accounted for 61% of gastrointestinal disorders). Only two cases of vomiting were identified (and no cases of nausea). Neutrophil count decreases and alanine aminotransferase increases represented the most frequently identified ADR in a study focused on the identification of ADR with drug combinations (Barrett et al., 2013). In an old study, Collins et al. reported vomiting as the principal ADR (Collins et al., 1974). Drug characteristics can be in part responsible for this difference, but also the fact that chemotherapy-related nausea and vomiting prevention has improved substantially. On the other hand, prevention of hematological toxicity and infections are now goals not fully addressed. Some thioguanine-related hematological ADR could possibly have been prevented by implementing thiopurine methyltransferase testing (TMPT) in patients with leukemia (Lennard, 2014; Lennard et al., 2015). This test for now is not performed in our center and when the results sent to other centers are available the dose has already been adjusted. Regarding bacterial infections, different antibiotic prophylaxis schemes (including ciprofloxacin, levofloxacin or amoxicillin-clavulanate) have shown in clinical trials a reduction of episodes of fever and infections compared to placebo, but a significant reduction of mortality has not been achieved (Castagnola et al., 2003; Laoprasopwattana et al., 2013; Alexander et al., 2018). The expected risk of an increase of resistant strains prevents their recommendation as a routine. For this reason, antimicrobial prophylaxis (other than trimethoprim/sulphamethoxazole to prevent *Pneumocystis jirovecii* infection, acyclovir for herpes zoster prevention and antifungal in high-risk patients) is not used in our center either. Granulocyte colony-stimulating factor is only used prophylactically in high-risk blocks (SEHOP/PETHEMA, 2013).

One limitation of our study is the selection of patients treated with specific drugs. This has allowed a more intensive follow-up of treated patients and the possibility to assess incidence data of patients treated with these drugs, but prevents a fair comparison with other studies. In order to improve the drug safety analysis in children with oncohematological diseases, guidelines would be a good tool not only to assess ADR but also to compare incidence and prevalence of ADR between centers to identify areas for improvement. During and after the study, the identification of adverse reactions in general in the pediatric oncohematology service has increased compared to previous years. Although the effect is expected to be temporary, we believe that more awareness has been raised about ADR and the desirability of looking for the most appropriate way to make their identification useful. Multidisciplinary management and constant communication between teams should be encouraged in order to provide high quality health assistance. On the other hand, the study was not designed to assess the effect of measures of prevention but can be

useful to discuss the convenience to review protocols for most risky patients and the possibility to include new techniques such TMPT testing in our hospital.

In conclusion, the main ADRs related to the study drugs in our study are blood disorders and infections related to treatments that include pegaspargase and thioguanine. The incidence data described can be useful to compare toxicity between different centers and to assess new possibilities for action or prevention, in order to reduce these risks and improve quality of life, always maintaining efficacy.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Vall d'Hebron Ethics Committee. Written informed consent from the participants' legal guardian/next of kin was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ID, LV, GC and AA contributed to conception and design of the study. KA-H, LV, ID and GC organized the database. KA-H, LV, BR, LA and LG contributed to the recording of the data. Substantial contributions to the analysis or interpretation of data for the work were made by KA-H, LV, GC, ID, and AA. XV performed the statistical analysis. ID, KA-H, LV and GC wrote the first draft of the manuscript. All authors substantially contributed to the manuscript revision, read, and approved the submitted version.

FUNDING

Project PI16/02018, funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF/ESF).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Xavier Barroso (Catalan Institute of Pharmacology Foundation) for his technical support with the database.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.670945/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Aaltonen, K. J., Joensuu, J. T., Virkki, L., Sokka, T., Aronen, P., Relas, H., et al. (2015). Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. *J. Rheumatol.* 42, 372–378. doi:10.3899/jrheum.140853
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2013). Medicamentos Sujetos a Un Seguimiento Adicional. Available at http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#med_ssa (Accessed December 4, 2020).
- Aguirre, C., and García, M. (2016). Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med. Clin. (Barc.)* 147, 461–464. doi:10.1016/j.medcli.2016.06.012
- Alexander, S., Fisher, B. T., Gaur, A. H., Dvorak, C. C., Villa Luna, D., Dang, H., et al. (2018). Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children with Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA* 320, 995–1004. doi:10.1001/jama.2018.12512
- Barrett, J. S., Patel, D., Dombrowsky, E., Bajaj, G., and Skolnik, J. M. (2013). Risk Assessment of Drug Interaction Potential and Concomitant Dosing Pattern on Targeted Toxicities in Pediatric Cancer Patients. *AAPS J.* 15, 775–786. doi:10.1208/s12248-013-9489-z
- Bellis, J. R., Kirkham, J. J., Thiesen, S., Conroy, E. J., Bracken, L. E., Mannix, H. L., et al. (2013). Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: a Nested Case-control Study of Inpatients in a Pediatric Hospital. *BMC Med.* 11, 238. doi:10.1186/1741-7015-11-238
- Call, R. J., Burlison, J. D., Robertson, J. J., Scott, J. R., Baker, D. K., Rossi, M. G., et al. (2014). Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population. *J. Pediatr.* 165, 447–452 e4. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.033
- Castagnola, E., Boni, L., Giacchino, M., Cesaro, S., De Sio, L., Garaventa, A., et al. (2003). Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. A Multicenter, Randomized, Double Blind Placebo-Controlled Trial of Amoxicillin/clavulanate for the Prophylaxis of Fever and Infection in Neutropenic Children with Cancer. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22, 359–365. doi:10.1097/01.inf.00000061014.97037.a8
- Collins, G. E., Clay, M. M., and Palletta, J. M. (1974). A Prospective Study of the Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Pediatric Hematology and Oncology Patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 31, 968–975. doi:10.1093/ajhp/31.10.968
- Ducassou, S., Leverger, G., Fernandes, H., Chambost, H., Bertrand, Y., Armari-Alla, C., et al. (2017). Benefits of Rituximab as a Second-Line Treatment for Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: a Prospective French Cohort Study. *Br. J. Haematol.* 177, 751–758. doi:10.1111/bjh.14627
- European Medicines Agency (2004). Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. CPMP/ICH/3945/03. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-en-12.pdf> (Accessed December 4, 2020)
- European Medicines Agency (2021). MabThera: Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf (Accessed April 13, 2021).
- European Medicines Agency (2013). Medicines under Additional Monitoring. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> (Accessed December 4, 2020).
- Gallagher, R. M., Bird, K. A., Mason, J. R., Peak, M., Williamson, P. R., Nunn, A. J., et al. (2011). Adverse Drug Reactions Causing Admission to a Paediatric Hospital: a Pilot Study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 36, 194–199. doi:10.1111/j.1365-2710.2010.01194.x
- Gallagher, R. M., Mason, J. R., Bird, K. A., Kirkham, J. J., Peak, M., Williamson, P. R., et al. (2012). Adverse Drug Reactions Causing Admission to a Paediatric Hospital. *PLoS One* 7, e50127. doi:10.1371/journal.pone.0050127
- Hébert, G., Netzer, F., Ferrua, M., Ducreux, M., Lemare, P., and Minvielle, E. (2015). Evaluating Iatrogenic Prescribing: Development of an Oncology-Focused Trigger Tool. *Eur. J. Cancer* 51, 427–435. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.002
- Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C., and Bonati, M. (2001). Incidence of Adverse Drug Reactions in Paediatric In/out-Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 77–83. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x
- Kiskaddon, A. L., Landmesser, K., Carapellucci, J., Wisotzkey, B., and Asante-Korang, A. (2021). Expanded Utilization of Rituximab in Paediatric Cardiac Transplant Patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* doi:10.1111/jcpt.13346
- Laoprasopwattana, K., Khwanna, T., Suwankeeree, P., Sujjanunt, T., Tunyapanit, W., and Chelae, S. (2013). Ciprofloxacin Reduces Occurrence of Fever in Children with Acute Leukemia Who Develop Neutropenia during Chemotherapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32, e94–8. doi:10.1097/INF.0b013e3182793610
- Lennard, L., Cartwright, C. S., Wade, R., and Vora, A. (2015). Thiopurine Methyltransferase and Treatment Outcome in the UK Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial ALL 2003. *Br. J. Haematol.* 170, 550–558. doi:10.1111/bjh.13469
- Lennard, L. (2014). Implementation of TPMT Testing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 704–714. doi:10.1111/bcp.12226
- Lindsay, J., Yong, M. K., Greenwood, M., Kong, D. C. M., Chen, S. C. A., Rawlinson, W., et al. (2020). Epstein-Barr Virus Related Post-transplant Lymphoproliferative Disorder Prevention Strategies in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Rev. Med. Virol.* 30, e2108. doi:10.1002/rmv.2108
- Makis, A., Kanta, Z., Kalogeropoulos, D., and Chaliasos, N. (2018). Anti-CD20 Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Refractory to Corticosteroids and Azathioprine: A Pediatric Case Report and Mini Review. *Case Rep. Hematol.* 2018, 1–7. doi:10.1155/2018/8471073
- Maratea, D., Bettio, M., Corti, M. G., Montini, G., and Venturini, P. (2016). The Efficacy and Safety of Rituximab in Treating Childhood Nephrotic Syndrome: an Italian Perspective. *Ital. J. Pediatr.* 42, 63. doi:10.1186/s13052-016-0271-6
- Mascolo, A., Scavone, C., Bertini, M., Brusco, S., Punzo, F., Pota, E., et al. (2020). Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use through Data from the Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.* 11, 621. doi:10.3389/fphar.2020.00621
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (2020). Available at: <https://www.meddra.org/> (accessed September 22, 2020).
- O'Connor, K., and Liddle, C. (2013). Prospective Data Collection of Off-Label Use of Rituximab in Australian Public Hospitals. *Intern. Med. J.* 43, 863–870. doi:10.1111/imj.12206.Petropoulou
- Petropoulou, A. D., Porcher, R., Peffault de Latour, R., Xhaard, A., Weisdorf, D., Ribaud, P., et al. (2012). Increased Infection Rate after Preemptive Rituximab Treatment for Epstein-Barr Virus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation* 94, 879–883. doi:10.1097/TP.0b013e3182664042
- Posthumus, A. A. G., Alingh, C. C. W., Zwaan, C. C. M., van Grootheest, K. K., Hanif, L. L. M., Witjes, B. B. C. M., et al. (2012). Adverse Drug Reaction-Related Admissions in Paediatrics, a Prospective Single-Centre Study. *BMJ Open* 2, e000934. doi:10.1136/bmjopen-2012-000934
- Queuille, E., Bleyzac, N., Auray, J. P., Bertrand, Y., Souillet, G., Philippe, N., et al. (2001). [A New Tool for Evaluation of Medication Errors Applied to Pediatric Hematology]. *Thérapie* 56, 775–783.
- Saiyed, M. M., Lalwani, T., and Rana, D. (2015). Is Off-Label Use a Risk Factor for Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients? A Prospective Study in an Indian Tertiary Care Hospital. *Int. J. Risk Saf. Med.* 27, 45–53. doi:10.3233/JRS-150642
- SEHOP/PETHEMA (2013). Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Available at: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf (Accessed November 17 2020).
- Stausberg, J., and Hasford, J. (2011). Drug-related Admissions and Hospital-Acquired Adverse Drug Events in Germany: a Longitudinal Analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-Coded Routine Data. *BMC Health Serv. Res.* 11, 134. doi:10.1186/1472-6963-11-134
- Thiesen, S., Conroy, E. J., Bellis, J. R., Bracken, L. E., Mannix, H. L., Bird, K. A., et al. (2013). Incidence, Characteristics and Risk Factors of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children - a Prospective Observational Cohort Study of 6,601 Admissions. *BMC Med.* 11, 237. doi:10.1186/1741-7015-11-237

- Vaseghi, G., Abed, A., Jafari, E., Eslami, N., and Eshraghi, A. (2016). Assessment of Adverse Drug Reaction Due to Cancer Chemotherapy in a Teaching Oncology Hospital in Isfahan, Central of Iran. *Rvct* 11, 266–272. doi:10.2174/1574887110666150818112648
- Workalemahu, G., Abdela, O. A., and Yenit, M. K. (2020). Chemotherapy-Related Adverse Drug Reaction and Associated Factors Among Hospitalized Paediatric Cancer Patients at Hospitals in North-West Ethiopia. *Dhps* Vol. 12, 195–205. doi:10.2147/DHPS.S254644
- Yun, H., Xie, F., Delzell, E., Chen, L., Levitan, E. B., Lewis, J. D., et al. (2015). Risk of Hospitalised Infection in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Biologics Following a Previous Infection while on Treatment with Anti-TNF Therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1065–1071. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204011
- Zecca, M., Nobili, B., Ramenghi, U., Perrotta, S., Amendola, G., Rosito, P., et al. (2003). Rituximab for the Treatment of Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia in Children. *Blood* 101, 3857–3861. doi:10.1182/blood-2002-11-3547
- Zhang, Y.-Y., Yang, Q.-S., Qing, X., Li, B.-R., Qian, J., Wang, Y., et al. (2020). Peg-Asparaginase-Associated Pancreatitis in Chemotherapy-Treated Pediatric Patients: A 5-Year Retrospective Study. *Front. Oncol.* 10, 538779. doi:10.3389/fonc.2020.538779

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Amaro-Hosey, Danés, Vendrell, Alonso, Renedo, Gros, Vidal, Cereza and Agustí. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ESTUDI 2

Reaccions adverses a medicaments en oncohematologia pediatria: una revisió sistemàtica⁸⁵

Amaro-Hosey K, Danés I, Agustí A. Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncohematology: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2022;12:777498.



Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncohematology: A Systematic Review

Kristopher Amaro-Hosey^{1,2,3}, Immaculada Danés^{2,3,4*} and Antònia Agustí^{2,3,4}

¹Clinical Pharmacology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain, ⁴Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Introduction: Adverse drug reactions (ADR) are an important cause of morbidity and mortality in pediatric patients. Due to the disease severity and chemotherapy safety profile, oncologic patients are at higher risk of ADR. However, there is little evidence on pharmacovigilance studies evaluating drug safety in this specific population.

Methods: In order to assess the incidence and characteristics of ADR in pediatric patients with oncohematological diseases and the methodology used in the studies, a systematic review was carried out using both free search and a combination of MeSH terms. Data extraction and critical appraisal were performed independently using a predefined form.

Results: Fourteen studies were included, of which eight were prospective and half focused in inpatients. Sample size and study duration varied widely. Different methods of ADR identification were detected, used alone or combined. Causality and severity were assessed frequently, whereas preventability was lacking in most studies. ADR incidence varied between 14.4 and 67% in inpatients, and 19.6–68.1% in admissions, mainly in the form of hematological, gastrointestinal and skin toxicity. Between 11 and 16.4% ADR were considered severe, and preventability ranged from 0 to 74.5%.

Conclusion: ADR in oncohematology pediatric patients are frequent. A high variability in study design and results has been found. The use of methodological standards and preventability assessment should be reinforced in order to allow results comparison between studies and centers, and to detected areas of improvement.

Systematic Review Registration: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=96513, identifier CRD42018096513.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reactions, pediatrics, hematology, oncology, neoplasms, systematic review

INTRODUCTION

Adverse drug reactions (ADR) have been defined by the World Health Organization (WHO) as “a response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for modification of physiological function” (WHO, 1972).

ADR are an important cause of morbidity and mortality in patients of all ages, including pediatric population, and are considered a public health problem worldwide (Impicciatore et al., 2001;

OPEN ACCESS

Edited by:

Eloisa Gitto,
University of Messina, Italy

Reviewed by:

Ashwin Karanam,
Pfizer, United States
Evelyne Jacqz-Aigrain,
Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM), France

*Correspondence:

Immaculada Danés
id@icf.uab.cat

Specialty section:

This article was submitted to
Obstetric and Pediatric Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 15 September 2021

Accepted: 22 December 2021

Published: 03 February 2022

Citation:

Amaro-Hosey K, Danés I and Agustí A
(2022) Adverse Drug Reactions in
Pediatric Oncohematology: A
Systematic Review.
Front. Pharmacol. 12:777498.
doi: 10.3389/fphar.2021.777498

Clavenna and Bonati, 2009; Thiesen et al., 2013; Durrieu et al., 2014; Ramos et al., 2021). Children are more susceptible to ADR owing to insufficient standardized information, unlicensed and off-label use, unavailability of pediatric formulations, and physiological peculiarities inherent to age (Ramos et al., 2021).

Different systematic reviews and meta-analysis including ADR observational studies have found an incidence of ADR in pediatric inpatients ranging 0.6–16.8%, from 1.8 to 2.09% leading to hospital admission and 1.0–1.46% in outpatient setting (Impicciatore et al., 2001; Clavenna and Bonati, 2009; Smyth et al., 2012). In addition, ADR prevention in outpatients remains a public health and a patient safety challenge (Lombardi et al., 2018). A systematic review including 102 articles assessed preventability in only 19, which ranged from 7 to 98%. This high variability was explained due to a high heterogeneity in study designs, methods and settings (Smyth et al., 2012).

Risk factors for ADR in children are poorly characterized (Bellis et al., 2013; Lombardi et al., 2018). Age on admission, number of drugs, off-label drug use, and oncology diagnosis and treatment have been described as ADR risk factors (Bellis et al., 2013; Thiesen et al., 2013). Moreover, one of these studies stated the risk in oncology patients and found an increased risk for ADR (OR = 1.89 [95% CI 1.36–2.63]) (Thiesen et al., 2013).

Chemotherapy toxicity is a common cause of morbidity and mortality in most pediatric cancer patients, and a frequent cause of mid and long term sequel (Conyers et al., 2018). Even though drugs used in cancer diseases are described as a risk factor of ADR occurrence, and that ADR are frequent in oncology and hematology hospitalization wards, there are very few studies that have quantified or analyzed any of these aspects in pediatric population.

Oncohematological diseases have a high impact on children and their families, and on their quality of life. Improving the knowledge of ADR incidence, characteristics and preventability can be useful to compare results between studies and centers and to detect improvement areas, as a way to offer quality healthcare. Our aim was to perform a systematic review in order to describe the incidence and characteristics of ADR in pediatric oncology and hematology patients, to describe the methodology used in the included studies and, if possible, to identify preventive actions in order to minimize ADR occurrence.

METHODS

Study Design

A systematic review of observational studies that evaluated the prevalence, incidence and/or characteristics of ADR in pediatric oncohematology was performed. This study was conducted in accordance with the recommendations of the Joanna Briggs Institute (Munn et al., 2015) for systematic reviews of observational epidemiologic studies that evaluate prevalence and incidence data, and the PRISMA recommendations for systematic reviews (Tricco et al., 2018). This study was registered (CRD42018096513) at PROSPERO systematic review database.

Systematic Literature Search

A systematic literature search was carried out in PubMed from inception to 31st December 2020, both using free search and the combination of different MeSH terms (“Pediatrics,” “Neoplasms,” “Hematology,” “Antineoplastic agents,” “Drug-related side effects and adverse reactions,” “Iatrogenic disease,” “Prevention and control,” “Medical oncology,” and “Primary prevention”). References of the articles assessed for eligibility were also reviewed and included if considered relevant.

Inclusion and Exclusion Criteria

Studies that described the incidence and/or characteristics of ADR in pediatric oncohematology patients or in pediatric population with a differentiated oncohematology subgroup were included in this systematic review. Articles describing infectious outbreaks related to immunosuppression, data from national or international clinical databases of spontaneous pharmacovigilance reporting systems and pharmacovigilance studies including one single drug or specific ADR were excluded. No language or other search filters were applied.

Screening and Data Extraction

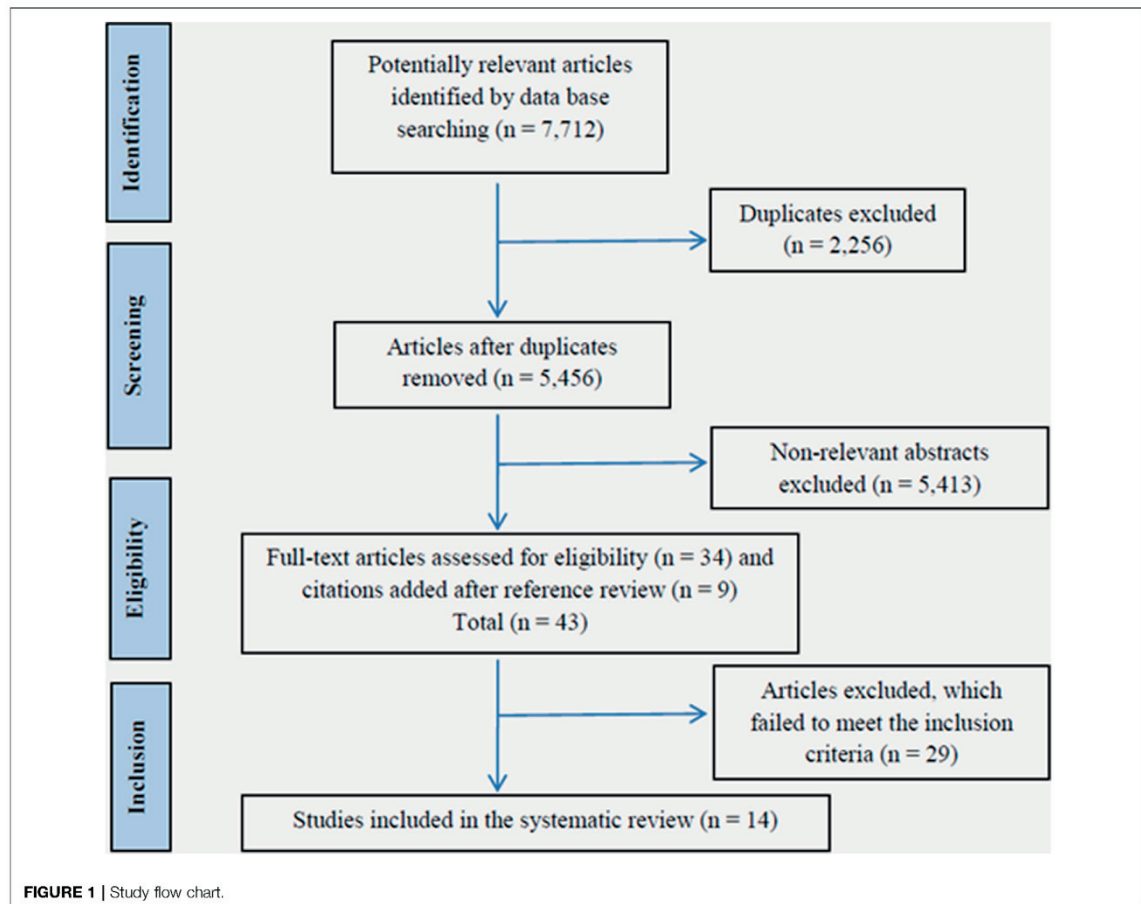
All articles were screened independently by two authors (KA-H, ID) to identify relevant studies based on titles and abstracts, and on full texts of potentially relevant papers if study relevance could not be determined from the titles and abstracts. For studies meeting inclusion criteria, data were extracted independently using a standardized data collection form defined and agreed previously. Data extracted included article identification, methodology characteristics (study design, setting, study aim, ADR definition and detection method, and causality, severity and preventability scales used), and relevant results (sample size, study duration, population characteristics, ADR frequency and description, severity and preventability). A third author (AA) participated in the review and in the data extraction in case of disagreement.

Data Analysis and Quality Assessment

This review focuses on both the incidence of ADR in a high-risk population and on the methodological characteristics of the studies included. Quality assessment was performed independently by two authors (KA-H, ID), using a scale designed and previously published (Laatikainen et al., 2017), available in the **Supplementary Material**. The scale includes six questions related to study design, study population, ADR definition and identification, causality assessment and result description. Each question can be evaluated as 0 or 1, where 0 indicates the poor quality of the study regarding that item. A third author (AA) participated in the critical appraisal in case of disagreement.

RESULTS

Using the research strategies defined previously, 7,712 studies were retrieved from PubMed database. Forty articles were considered relevant for eligibility and finally, considering inclusion and exclusion criteria, 14 studies were included in the systematic review (Collins et al., 1974; Mitchell et al., 1988; Queuille et al., 2001; Le et al., 2006; Gallagher et al., 2012; Posthumus et al., 2012;



Barrett et al., 2013; Call et al., 2014; Langerová et al., 2014; Makiwane et al., 2019; Dittrich et al., 2020; Joseph et al., 2020; Morales-Ríos et al., 2020; Workalemahu et al., 2020). Due to the characteristics of studies found, a meta-analysis was considered not feasible to be carried out. **Figure 1** shows the study flow chart.

Study characteristics and main results are summarized in **Tables 1–4**. Of the 14 studies included, six were carried out in pediatric oncology and hematology patients, and eight were carried out in general pediatrics and included a clear pediatric oncohematology subgroup. Four studies (Collins et al., 1974; Mitchell et al., 1988; Queuille et al., 2001; Le et al., 2006) were published before 2010, and 10 studies (Gallagher et al., 2012; Posthumus et al., 2012; Barrett et al., 2013; Call et al., 2014; Langerová et al., 2014; Makiwane et al., 2019; Dittrich et al., 2020; Joseph et al., 2020; Morales-Ríos et al., 2020; Workalemahu et al., 2020) were published later.

Methodological Results

Eight observational studies collected data prospectively, whereas six were performed retrospectively. Seven studies focused on

hospitalized patients, four included admissions related to ADR and three analyzed both settings. No studies assessing outpatient setting were found. Twelve studies evaluated ADR, predominantly using WHO or Edward and Aronson definitions, and two studies used adverse drug events (ADE). Causality was estimated in nine studies, using mainly Naranjo and WHO-UMC scales. Severity was assessed in 11 studies, mostly using Hartwig et al. scale and NCI CTCAE criteria. Finally, preventability was only evaluated in five studies out of 14, using Shumock and Thornton in two of them. Ten studies used a single ADR detection method, and four studies used a combination of them: intensive monitoring chart review method was used in seven studies, chart review was used in four studies, and three studies based their results in triggers.

Critical appraisal is summarized in the supplementary material. Most of the studies defined adequately the study population and stated the causality assessment tool used (questions 2 [Q2] and 5 [Q5]). In contrast, results were considered not clearly described in half of the studies (Q6), as the information provided by the original articles on number of

TABLE 1 | Methodology characteristics in pediatric oncology studies.

References	Design	Setting	Main study aim	ADR definition	Detection method	Causality scale	Severity scale	Preventability scale
Barrett et al. (2013)	Retrospective	Inpatients	Assess the diversity of toxicities, the association with drug pairs and to compare the reported incidence of specific toxicities based on differences in dosing patterns	ADR (WHO)	Single centre pharmacovigilance database	NS	NCI CTCAE v4	Not evaluated
Call et al. (2014)	Retrospective	Inpatients	Investigate the effectiveness and efficiency of the use of a trigger tool for ADE detection	ADE	Triggers + chart review	NS	NCI CTCAE v4 NCC MERP MEI	NS
Collins et al. (1974)	Prospective	Inpatients Admission	Assess the incidence and characteristics of ADR	ADR (WHO)	Intensive monitoring chart review + medical round + direct observation	NS	NS	Not evaluated
Joseph et al. (2019)	Prospective	Inpatients	Determine the incidence and characteristics of ADR, drug interactions and drugs involved	ADR (Edwards and Aronson)	Intensive monitoring chart review	Naranjo et al.	Hartwig et al.	Shumock and Thornton
Queuille et al. (2001)	Prospective	Inpatients	Evaluate ADE frequency and characteristics	ADE	Intensive monitoring chart review	Bégaud et al.	EORTC tool Hartwig et al.	FAMC
Workalemahu et al. (2020)	Retrospective	Inpatients	Evaluate ADR associated to chemotherapy and related risk factors	ADR (WHO)	Chart review	WHO-UMC	Hartwig et al.	Not evaluated

ADR, adverse drug reaction; ADE, adverse drug event; FAMC, factorial analysis of multiple correspondences; NCC MERP MEI, national coordinating council for medication error reporting and prevention medication error index; NCI CTCAE, National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events; NS, not specified; WHO, World Health Organization; WHO-UMC, World Health Organization–Uppsala Monitoring Centre.

patients or ADR was missing. In addition, study design (Q1), ADR definition (Q3), and ADR detection method (Q4) were not clearly mentioned in three studies.

Clinical Results

Sample size varied from 52 to 10,297 patients, as well as study duration, which ranged from 30 days up to 12 years. Age was expressed in means in five studies, as median in four or with percentage of patients in an age range (2–12 years old) in three; age values can be found in **Tables 3, 4**. Gender varied from 44.1 to 61.3% of males, and was not stated in four studies. Leukemia and solid tumors were the main cancer diagnosis, stated in seven studies. ADR incidence varied depending on study setting: it ranged from 14.4 to 67% in hospitalized patients, 19.6–68.1% in admissions caused by an ADR, and 2.12–71% in studies evaluating both settings. Chemotherapy toxicity described in the studies was related to hematological toxicity (anemia, febrile neutropenia), gastrointestinal toxicity (nausea, vomiting, transaminases increase), and skin (alopecia, rash). Both chemotherapy agents such as methotrexate, doxorubicin or vincristine, and antimicrobials were frequently related to ADR in oncology population. Severe ADR frequency

described was 11–16.4%, and preventability also varied from 0 to 74.5%. Only four studies reported fatal cases, shown at the results tables.

Four studies included in this systematic review also assessed risk factors for an ADR. In general pediatric studies, Langerová et al. described oncology patients as an independent risk factor (OR = 9.8 [95% CI: 5.8–16.7]), as well as Makiwane et al. (OR = 7.3 [95% CI 3.0–18.9]) and Gallagher et al., finding an even higher risk (OR = 29.7 [95% CI 17.4–50.9]). Workalemahu et al. described an increased risk for etoposide (OR = 1.99 [95% CI 0.93–4.27]), mercaptopurine (OR = 3.91 [95% CI 1.1–14.5]), doxorubicin (OR = 2.32 [95% CI 1.3–4.2]) and >4 chemotherapy agents (OR = 2.7 [95% CI 1.5–4.7]).

DISCUSSION

Even though ADR are an important cause of morbidity and mortality, are frequent in oncology and hematology, and chemotherapy is described as a risk factor, only 14 studies that assessed ADR were found. Incidence rates ranged from 14.4 to 61.3% in hospitalized patients and 19.6–68.1% in ADR leading to admission. A high heterogeneity in methodological aspects

TABLE 2 | Methodology characteristics in pediatric studies with oncohematology subpopulation.

References	Design	Setting	Main study aim	ADR definition	Detection method	Causality scale	Severity scale	Preventability scale
Dittrich et al. (2020)	Retrospective	Inpatients	Identify if ADR are adequately documented and reported to pharmacovigilance databases	ADR (WHO)	Chart review	WHO-UMC	NCI CTCAE v5.0	Not evaluated
Gallagher et al. (2012)	Prospective	Admission	Identify ADR causing admission in order to quantify and characterise them, and to determine their avoidability	ADR (Edwards and Aronson)	Intensive monitoring chart review	LCAT	Hartwig et al	Hallas et al
Langerová et al. (2014)	Prospective	Admission	Ascertain the incidence and characteristics of ADR related hospital admissions, and determine drug groups involved	ADR (Edwards and Aronson)	Intensive monitoring chart review	Naranjo et al LCAT Edwards and Aronson	Not evaluated	Not evaluated
Le et al. (2006)	Retrospective	Inpatients Admission	Evaluate the incidence and common types of ADR in hospitalized children	ADR (WHO)	Spontaneous notification + triggers + medical round + drug monitoring	NS	Hartwig et al	Not evaluated
Makiwane et al. (2019)	Prospective	Inpatients	Describe the prevalence of ADR in pediatric inpatients	ADR (WHO)	Intensive monitoring chart review	Naranjo et al	Hartwig et al	Not evaluated
Mitchell et al. (1988)	Prospective	Admission	Provide information regarding pediatric hospital admissions prompted by ADR	ADR (NS)	Intensive monitoring chart review	NS	Not evaluated	Not evaluated
Morales-Ríos et al. (2020)	Retrospective	Inpatients Admission	Estimate the frequency of ADR and their characteristics in hospitalized patients, as well as drugs related	ADR (WHO)	Single centre pharmacovigilance database	Naranjo et al	NOM-220-SSA1-2012	Not evaluated
Posthumus et al. (2012)	Prospective	Admission	Investigate the incidence and characteristics of hospital admissions related to ADR	ADR (Edwards and Aronson)	Triggers + chart review	Naranjo et al	Hartwig et al	Schumock and Thornton

Seriousness was evaluated in three studies using the following tools: ICH CIOMS definitions (Makiwane et al., 2019), ICH E2A guidelines (Dittrich et al., 2020) and NOM-220-SSA1-2012 guidelines (Morales-Ríos et al., 2020)

ADR, adverse drug reaction; ADE, adverse drug event; LCAT, Liverpool ADR, causality assessment tool; NCI CTCAE, National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events; NS, not specified; WHO, World Health Organization; WHO-UMC, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre.

reviewed was also described and has likely influenced on the observed results. To our knowledge, this is the first systematic review on pharmacovigilance regarding pediatric oncology and hematology.

As mentioned previously, a high variability regarding methodology was found in almost every aspect of study design: sample size, study duration, study setting, population of interest, ADR detection method, the assessment of severity and preventability, and the different scales used. These findings could be explained by the different aim of each study, the effort to adapt the study to each local environment and available resources, research experience of the team and the moment in which they were designed and carried out, since methodology has evolved over time. These methodological differences have probably influenced on the clinical results found. A systematic review on ADR detection methods in hospitalized children was carried out (Ramos et al., 2021) and found that methods such as intensive monitoring chart review or trigger tools are more effective but time consuming, whereas spontaneous notification showed the lowest rate of detection. They concluded that

most of the studies used a combination of methods, which might indicate a growing concern in ADR care in hospitalized children. This improvement in combined methods for ADR detection was previously suggested (Gonzalez-Gonzalez et al., 2013).

To our knowledge, there is no reference quality assessment tool for observational studies with other designs than cohort or case-control studies. A systematic review (Katrak et al., 2004) pointed out the variability in 121 published critical appraisal tools, regarding its intent, components and construction; this finding was later confirmed in another systematic review (Page et al., 2018), which concluded that there are several limitations of existing tools for assessing risk of reporting biases. STROBE statement (von Elm et al., 2007) or Johanna Briggs Institute (Munn et al., 2015) critical appraisal checklists are the most known tools, but their application was complex and troublesome. Therefore, the choice of the checklist used in this systematic review (Laatikainen et al., 2017) was agreed by the research team due to the lack of a standardized tool, its suitability to the type of studies included in the systematic review and to the aim of the critical appraisal analysis, and its easy

TABLE 3 | Clinical results in pediatric oncohematology studies.

References	Sample size	Duration	Population characteristics	ADR frequency	ADR description	Severity (%)	Preventability (%)
Barrett et al. (2013)	1,713p	6.5 y	Age: 64% (2–12 y) Gender: 53.1% male Dx: 52.1% leukemia, 28.5% neuroblastoma	Incidence per year: 14.4–23.5% 328p, ADR NS	Frequent ADR were neutropenia, increased ALT and febrile neutropenia (especially G3-4). The most toxic drug pair was methotrexate–vincristine. Twelve deaths were reported	NS	Not evaluated
Call et al. (2014)	390p	4 y	Mean age: 11 y Gender: 55% male Dx: 54% leukemia, 24% solid tumor	Incidence: NS Patients NS, 38 ADE	Sodium polystyrene sulfonate and naloxone were the triggers most frequently related to an ADE	21 ADE (G3-4)	63.6%
Collins et al. (1974)	63p	15 w	Mean age: 8.9 y Gender: 51% male Dx: 44.4% leukemia	Incidence: 71% (45p/63p) 154 ADR: 63 (admission) and 91 (during hospitalization)	CT and antimicrobials were the drugs most frequently related to ADR. Gastrointestinal and hematologic ADR were the most frequently described during hospitalization. ADR most frequent during admission were nausea and vomiting with cyclophosphamide (9), cytosine arabinoside (6) and/or vincristine (6)	11% severe during hospitalization	Not evaluated
Joseph et al. (2019)	178p	18 m	Age: 66.1% (2–12 y) Gender: 55.9% female Dx: 67.9% leukemia	Incidence: 67% (118p/176p) 131 ADR	The most frequent ADR was rash (19), itching (10), anemia and gastrointestinal complaints (8). The most frequent drugs were vincristine (19) and methotrexate (16). Rashes were related to cotrimoxazole, allopurinol, dexamethasone, methotrexate and vincristine. Cases of itching were related to dexamethasone	16.4% severe	74.5%
Queuille et al. (2001)	52p	50 d	NS	Prevalence: 65% (34p/52p) 155 ADE	Allergic reactions and medication errors were the most preventable ADE. CT was involved in >50% ADE	16% severe	53%
Workalemahu et al. (2020)	287p	25 m	Mean age: 7.1 y Gender: 61.3% male Dx: 23.3% leukemia, 22.6% Wilms tumor	Prevalence 41.5% (119p/287p) 147 ADR	Most frequent ADR were vomiting (16.3%), alopecia (15%) and febrile neutropenia (10.2%). Vincristine (85.4%), doxorubicin (61.7%) and cyclophosphamide (57.8%) were the most frequently prescribed drugs. Concomitant medication, etoposide, mercaptopurine, doxorubicin and >4 CT agents were identified as risk factors	74.1% moderate	Not evaluated

ADR, adverse drug reaction; ADE, adverse drug event; CT, chemotherapy; d, day; Dx, diagnosis; G3-4, grade 3–4; m, month; NS, not specified; p, patients; y, year.

application. The main area of improvement was the presentation of results, as results were insufficient or missing in half of the studies, and therefore it was considered to be the aspect most susceptible to introduce bias. Moreover, an adequate study design statement, ADR definition and identification clearly mentioned would likely reduce the risk of bias and improve study quality. Ten studies were published after the STROBE statement, which suggests a need to reinforce the use of these tools both during study design and manuscript drafting.

Incidence described in oncohematology pediatric patients was higher, in contrast with studies in pediatrics, which described an overall rate of ADR of 9.53 and 2.09% (hospitalized and admission, respectively) (Impicciatore et al., 2001). This finding is expectable and consistent with chemotherapy safety

profile and ADR risk factors, such as cancer diagnosis or number of concomitant drugs. Moreover, it is likely that the use of different scales in causality and severity assessment has influenced on the results observed too.

Hematological, gastrointestinal and skin toxicities are the most frequently described ADR in the articles included, which are in tune with the expected safety profile of conventional chemotherapy. No studies with novel drugs such as monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors were found up to 2020. A recently published study (Amaro-Hosey et al., 2021) prospectively assessed drug safety with some specific therapies, including novel drugs and conventional chemotherapy. The most frequent ADR were hematological, infections and gastrointestinal. Incidence using days at risk was calculated

TABLE 4 | Clinical results in pediatric studies with oncohematology subpopulation.

References	Sample size	Duration	Population characteristics	ADR frequency	ADR description	Severity (%)	Preventability (%)
Dittrich et al. (2020)	T: 301p; POH: 31p	1 m	Median age (T): 5 y Gender (T): NS; Dx: NS	T: 26.9%; 81p; 132 ADR POH: % NS; p NS; 58 ADR	All patients suffering multiple ADRs received CT. Cytostatics was the drug group most frequently associated to ADR (28.8%). Leukopenia and febrile neutropenia were the most common ADR	T: 12.1% G3-4 POH: NS	Not evaluated
Gallagher et al. (2012)	T: 6,821p; POH: 74p	1 y	Median age (T): 3 y and 1 m (IQR: 9 m, 9 y) Gender (T): 58.1% male; Dx: NS	T: 2.9% (240adm/ 8,345adm); 178p; 249 ADR POH: NS; 41p, 120 ADR	The most common ADRs were oncology related neutropenia (89), thrombocytopenia (55) and anemia (38); and immunosuppression (74) occurring in both oncology and non-oncology patients. The most frequent drugs were dexamethasone (68), vincristine (51) and doxorubicin (38). Oncology patients were much likely to have an ADR	T: 6.8% (≥G4) POH: NS	T: 22% POH: 6.7%
Langerová et al. (2014)	T: 2,405p, 2,903adm POH: p NS, 143adm	9 m	Mean age (T): 7.1 ± 5.7 y; Gender (T): 57.1% male Dx: NS	T: 2.2% (64adm/ 2,903adm); p NS; ADR NS POH: 19.6% (28 adm/143 adm); p NS; ADR NS	The most frequent ADR were infections (16), febrile neutropenia (12) and mucositis (5). Cancer was described as a risk factor	Not evaluated	Not evaluated
Le et al. (2006)	T: NS POH: NS	9y	Mean age (T): 7.0 ± 6.2 y; Gender (T): 52% male Dx: 31.5% had hematologic malignancies or disorders, or solid tumors	T: 1.6%/10 y (per year: 0.4–2.3%); 1,009p; 1,087 ADR POH: % NS; 318p; ADR NS	ADR with antibiotics were usually mild; anticonvulsants and CT were associated more commonly with severe reactions. Asparaginase was associated with 3% of ADR. One death in an oncohematological patient was reported	T: 11% POH: NS	Not evaluated
Makiwane et al. (2019)	T: 282p POH: 23p	3 m	Median age (T): 1.4 y Gender (T): NS; Dx: NS	T: 18.4%; 52p; 61 ADR POH: 56.5%; 13p; ADR NS	ADRs were associated with CT (44.3%). ADR in POH included febrile neutropenia (6), anemia (4) and pancytopenia (3). Drugs related were doxorubicin, etoposide, vincristine, carboplatin and asparaginase. Oncology patients had an increased risk of an ADR	T: 11.5% POH: NS	Not evaluated
Mitchell et al. (1988)	T: 10,297p POH: 725p	12 y	NS	T: 2.85%; 294p; ADR NS POH: 22%; 157p; ADR NS	The most frequent ADR in POH were neutropenia (41%), fever (38%) and leukopenia (29%). CT was involved in 94% of POH admissions. Three deaths were reported in oncohematological patients	Not evaluated	Not evaluated
Morales-Ríos et al. (2020)	T: NS POH: NS	4 y	Age (T): 56.9% (2–11 y) Gender (T): 52% female; Dx (T): 72.2% neoplasms	T: 2.12–8.07% per year; 1,649p; 2,166 ADR POH: % NS; 1,190p; 1,494 ADR	91.9% ADR led to admission and 94.5% required treatment in POH. Serious ADR were frequently related to antineoplastic drugs (81.2%), being febrile neutropenia (52.4%) the most common serious ADR. Cancer patient deaths were drug-related in 1.4% cases (febrile neutropenia commonly	T: 14.4% POH: 14.2%	Not evaluated

(Continued on following page)

TABLE 4 | (Continued) Clinical results in pediatric studies with oncohematology subpopulation.

References	Sample size	Duration	Population characteristics	ADR frequency	ADR description	Severity (%)	Preventability (%)
					associated to death). Seventeen deaths were reported in oncohematological patients		
Posthumus et al. (2012)	T: 258p POH: 47p	5 m	Median age (T): 3 y and 6 m Gender (T): 56.6% male; Dx: NS	T: 18.2%; 47p; ADR NS POH: 68.1%; 32p; ADR NS	21 febrile neutropenia cases related to 20 different CT drugs (6 cases due to vincristine)	T: 0% POH: 0%	T: 13% POH: 0%

Adm, admissions; ADR, adverse drug reaction; CT, chemotherapy; d, day; Dx, diagnosis; G3-4, grade 3-4; m, month; NS, not specified; p, patients; POH, pediatric oncohematology subgroup; T, total population; y, year.

regarding novel therapies: 1.1 and 5.3 ADR/100 days at risk for blood disorders and 0.8 and four ADR/100 days at risk for infections, related to pegaspargase and thioguanine respectively; and 0.6 ADR/100 days at risk for infections attributed to rituximab. Only four out of 14 studies included in the systematic review reported fatal cases, and the global incidence of fatal cases could not be determined because the total population was not specified in two studies (Le et al., 2006; Morales-Ríos et al., 2020). This finding has been previously described and could either suggest that fatal ADR are very rare in children or are frequently underreported or not suspected (Bouvy et al., 2015).

ADR preventability is a key aspect to analyze, in order to identify areas of improvement to reduce ADR occurrence and improve patients' life quality. A systematic review (Smyth et al., 2012) identified that preventability was only assessed in 19 out of 102 studies, and ranged from 7 to 98%. This finding is similar to result obtained in the current systematic review, which evidences that it's an aspect poorly evaluated in pharmacovigilance studies and therefore should be encouraged.

This systematic review tries to add some evidence on an important health problem insufficiently studied that affects a fragile population. Summarized data on characteristics and incidence of ADR in this population is provided, as well as a methodological description in order to find areas of improvement. Defined inclusion and exclusion criteria, the selection of studies in pediatrics with an oncohematology subgroup, the lack of non-standardized critical appraisal tool that fitted the study characteristics and the use of a selected/concrete critical appraisal tool may have introduced bias, but was agreed and considered appropriate to enrich the results and the discussion. Great heterogeneity makes it difficult to compare results, but can also be interpreted as a need to establish methodology standards or to reinforce their use during study design and manuscript drafting, such as STROBE statement. Ultimately, our aim should be to provide a high quality research and healthcare to our patients and to improve their quality of life, regarding drug efficacy and safety.

REFERENCES

Amaro-Hosey, K., Danés, I., Vendrell, L., Alonso, L., Renedo, B., Gros, L., et al. (2021). Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. *Front. Pharmacol.* 12, 670945. doi:10.3389/fphar.2021.670945

In conclusion, ADR in oncohematology pediatric patients are more frequent than in general pediatric population, as expected. A high variability in study design and results has been found, which indicates a need to reinforce the use of methodological standards both in study design and manuscript drafting, in order to allow comparability between studies and to identify areas of prevention and improvement. Preventability assessment should be strongly encouraged in order to provide a high quality healthcare and to improve patients' quality of life.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

KA-H and ID contributed to the conception and design of the study, and contributed to the recording of the data. Substantial contribution to the analysis or interpretation of data for the work was made by KA-H, ID and AA. KA-H wrote the first draft of the manuscript. All authors substantially contributed to the manuscript revision, read, and approved the submitted version.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.777498/full#supplementary-material>

Barrett, J. S., Patel, D., Dombrowsky, E., Bajaj, G., and Skolnik, J. M. (2013). Risk Assessment of Drug Interaction Potential and Concomitant Dosing Pattern on Targeted Toxicities in Pediatric Cancer Patients. *AAPS J.* 15, 775-786. doi:10.1208/s12248-013-9489-z

Bellis, J. R., Kirkham, J. J., Thiesen, S., Conroy, E. J., Bracken, L. E., Mannix, H. L., et al. (2013). Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: a Nested Case-Control Study of Inpatients in a Pediatric Hospital. *BMC Med.* 11, 238. doi:10.1186/1741-7015-11-238

- Bouvy, J. C., De Bruin, M. L., and Koopmanschap, M. A. (2015). Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: a Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* 38, 437–453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0
- Call, R. J., Burlison, J. D., Robertson, J. J., Scott, J. R., Baker, D. K., Rossi, M. G., et al. (2014). Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population. *J. Pediatr.* 165, 447–e4. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.033
- Clavenna, A., and Bonati, M. (2009). Adverse Drug Reactions in Childhood: a Review of Prospective Studies and Safety Alerts. *Arch. Dis. Child.* 94, 724–728. doi:10.1136/adc.2008.154377
- Collins, G. E., Clay, M. M., and Falletta, J. M. (1974). A Prospective Study of the Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Pediatric Hematology and Oncology Patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 31, 968–975. doi:10.1093/ajhp/31.10.968
- Conyers, R., Devaraja, S., and Elliott, D. (2018). Systematic Review of Pharmacogenomics and Adverse Drug Reactions in Paediatric Oncology Patients. *Pediatr. Blood Cancer* 65. doi:10.1002/psc.26937
- Dittrich, A. T. M., Draaisma, J. M. T., van Puijenbroek, E. P., and Loo, D. M. W. M. T. (2020). Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients in a University Hospital in the Netherlands. *Paediatr. Drugs* 22, 425–432. doi:10.1007/s40272-020-00405-3
- Durrieu, G., Batz, A., Rousseau, V., Bondon-Guitton, E., Petiot, D., and Montastruc, J. L. (2014). Use of Administrative Hospital Database to Identify Adverse Drug Reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 70, 1519–1526. doi:10.1007/s00228-014-1763-1
- Gallagher, R. M., Mason, J. R., Bird, K. A., Kirkham, J. J., Peak, M., Williamson, P. R., et al. (2012). Adverse Drug Reactions Causing Admission to a Paediatric Hospital. *PLoS One* 7, e50127. doi:10.1371/journal.pone.0050127
- Gonzalez-Gonzalez, C., Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T., and Figueiras, A. (2013). Strategies to Improve Adverse Drug Reaction Reporting: a Critical and Systematic Review. *Drug Saf.* 36, 317–328. doi:10.1007/s40264-013-0058-2
- Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C., and Bonati, M. (2001). Incidence of Adverse Drug Reactions in Paediatric In/out-Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 77–83. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x
- Joseph, B., Scott, J. X., and Rajanandhi, M. G. (2020). Surveillance of Adverse Drug Reactions and Drug-Drug Interactions with Pediatric Oncology Patients in a South Indian Tertiary Care Hospital. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 26, 1103–1109. doi:10.1177/1078155219882081
- Katrak, P., Bialocerowski, A. E., Massy-Westropp, N., Kumar, S., and Grimmer, K. A. (2004). A Systematic Review of the Content of Critical Appraisal Tools. *BMC Med. Res. Methodol.* 4, 22. doi:10.1186/1471-2288-4-22
- Laatikainen, O., Miettinen, J., Sneek, S., Lehtiniemi, H., Tenhunen, O., and Turpeinen, M. (2017). The Prevalence of Medication-Related Adverse Events in Inpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73, 1539–1549. doi:10.1007/s00228-017-2330-3
- Langerová, P., Vrtal, J., and Urbánek, K. (2014). Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: a Prospective, Observational, Single-centre Study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 115, 560–564. doi:10.1111/bcpt.12264
- Le, J., Nguyen, T., Law, A. V., and Hodding, J. (2006). Adverse Drug Reactions Among Children over a 10-year Period. *Pediatrics* 118, 555–562. doi:10.1542/peds.2005-2429
- Lombardi, N., Crescioli, G., Bettioli, A., Marconi, E., Vitiello, A., Bonaiuti, R., et al. (2018). Characterization of Serious Adverse Drug Reactions as Cause of Emergency Department Visit in Children: a 5-years Active Pharmacovigilance Study. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 19, 16. doi:10.1186/s40360-018-0207-4
- Makiwane, M., Declodt, E., Chirehwa, M., Rosenkranz, B., and Kruger, M. (2019). Adverse Drug Reactions in Paediatric In-Patients in a South African Tertiary Hospital. *J. Trop. Pediatr.* 65, 389–396. doi:10.1093/tropej/ftmy067
- Mitchell, A. A., Lacouture, P. G., Sheehan, J. E., Kauffman, R. E., and Shapiro, S. (1988). Adverse Drug Reactions in Children Leading to Hospital Admission. *Pediatrics* 82, 24–29. doi:10.1542/peds.82.1.24
- Morales-Ríos, O., Cicero-Oneto, C., García-Ruiz, C., Villanueva-García, D., Hernández-Hernández, M., Olivares-López, V., et al. (2020). Descriptive Study of Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Pediatric Hospital in México from 2014 to 2017. *PLoS One* 15, e0230576. doi:10.1371/journal.pone.0230576
- Munn, Z., Moola, S., Lisy, K., Riitano, D., and Tufanaru, C. (2015). Methodological Guidance for Systematic Reviews of Observational Epidemiological Studies Reporting Prevalence and Cumulative Incidence Data. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 13, 147–153. doi:10.1097/XEB.0000000000000054
- Page, M. J., McKenzie, J. E., and Higgins, J. P. T. (2018). Tools for Assessing Risk of Reporting Biases in Studies and Syntheses of Studies: a Systematic Review. *BMJ Open* 8, e019703. doi:10.1136/bmjopen-2017-019703
- Posthumus, A. A., Alingh, C. C., Zwaan, C. C., van Groofheest, K. K., Hanff, L. L., Witjes, B. B., et al. (2012). Adverse Drug Reaction-Related Admissions in Paediatrics, a Prospective Single-centre Study. *BMJ Open* 2, e000934. doi:10.1136/bmjopen-2012-000934
- Queuille, E., Bleyzac, N., Auray, J. P., Bertrand, Y., Souillet, G., Philippe, N., et al. (2001). A New Tool for Evaluation of Medication Errors Applied to Pediatric Hematology. *Thérapie* 56, 775–783.
- Ramos, S. F., Alvarez, N. R., dos Santos Alcântara, T., Sanchez, J. M., da Costa Lima, E., and de Lyra Júnior, D. P. (2021). Methods for the Detection of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children: a Systematic Review. *Expert Opin. Drug Saf.* 20, 1225–1236. doi:10.1080/14740338.2021.1924668
- Smyth, R. M., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., et al. (2012). Adverse Drug Reactions in Children—Aa Systematic Review. *PLoS One* 7, e24061. doi:10.1371/journal.pone.0024061
- Thiesen, S., Conroy, E. J., Bellis, J. R., Bracken, L. E., Mannix, H. L., Bird, K. A., et al. (2013). Incidence, Characteristics and Risk Factors of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children - a Prospective Observational Cohort Study of 6,601 Admissions. *BMC Med.* 11, 237. doi:10.1186/1741-7015-11-237
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., et al. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann. Intern. Med.* 169, 467–473. doi:10.7326/M18-0850
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., and Vandenbroucke, J. P. STROBE Initiative. (2007). The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Epidemiology* 18, 800–804. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-0001010.1097/EDE.0b013e3181577654
- Workalemahu, G., Abdela, O. A., and Yenit, M. K. (2020). Chemotherapy-Related Adverse Drug Reaction and Associated Factors Among Hospitalized Paediatric Cancer Patients at Hospitals in North-West Ethiopia. *Drug Healthc. Patient Saf.* 12, 195–205. doi:10.2147/DHPS.S254644
- World Health Organization (WHO) (1972). International Drug Monitoring: the Role of National Centres. Report of a WHO Meeting. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 498, 1–25.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Amaro-Hosey, Danés and Agustí. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

DISCUSSIÓ

Aquesta tesi doctoral pretén oferir una visió global de les RAM en un subgrup de la població amb un elevat risc de presentar problemes de toxicitat en relació a l'ús de fàrmacs. Aquest augment del risc de RAM tant pot ser atribuïble al tipus de fàrmacs utilitzats més freqüentment, com a la gravetat de la malaltia o a ambdós factors conjuntament. A més, aquestes RAM tenen un impacte important en la qualitat de vida dels pacients i de les seves famílies.

Els estudis realitzats ens han permès avaluar el problema de les RAM des de dues perspectives diferents. Per una banda, una vessant clínica centrada en la descripció de la població, de les reaccions adverses i d'una sèrie de fàrmacs seleccionats; i per altra banda, una vessant metodològica focalitzada en el disseny dels estudis i també en els resultats que se'n deriven.

Aquest abordatge bimodal ens ha permès identificar àrees de millora tant en la recerca com en l'assistència als nostres pacients.

Perspectiva clínica

A través de l'estudi observacional prospectiu realitzat conjuntament amb els serveis d'Oncohematologia pediàtrica i Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, s'han recollit dades que ens han permès caracteritzar una mostra de població exposada a determinats fàrmacs d'especial interès, i comparar els resultats amb estudis de disseny similar però no idèntic.

La leucèmia aguda va ser el diagnòstic predominant de la nostra mostra, fet que es correlaciona amb l'epidemiologia de les neoplàsies infantils^{66,67,69}. Per contra, la presència de tumors sòlids va ser anecdòtica en la nostra mostra poblacional ja que els fàrmacs d'interès seleccionats no anaven dirigits principalment al tractament d'aquests tumors. Seguidament, hi va haver pacients amb malalties relacionades amb complicacions secundàries a tractaments quimioteràpics i immunosupressors, com serien la malaltia veno-oclusiva hepàtica i la infecció per virus Epstein-Barr, que també van rebre fàrmacs d'especial interès per al nostre estudi. La leucèmia era també el diagnòstic principal en la majoria d'estudis publicats prèviament per altres autors, amb una freqüència variable entre el 23,3% i el 67,9%^{86,87}. Per contra, la freqüència de tumors sòlids era molt major en la bibliografia (entorn del 20 – 30%) respecte de la nostra mostra^{87,88}. Finalment, només un estudi va incloure trastorns hematològics no neoplàsics i cap va incloure malalties secundàries a tractaments previs⁸⁹.

Amb els resultats obtinguts en el nostre estudi, podem afirmar que les RAM en pacients oncològics i hematològics pediàtrics són freqüents i greus, principalment perquè motiven un ingrés hospitalari, allarguen l'estada hospitalària o es consideren clínicament rellevants (per exemple, perquè requereixen suport transfusional). Malgrat les diferències metodològiques, altres estudis confirmen l'elevada freqüència d'aquestes RAM en aquesta població (superior al 40%), però no la gravetat, probablement a causa d'una diferent definició utilitzada en altres estudis^{86,87,90,91}.

En l'estudi dut a terme en el nostre medi, els fàrmacs d'especial interès més freqüentment relacionats amb les RAM van ser pegaspargasa i tioguanina, seguits d'asparaginasa *Erwinia* i rituximab⁸⁴. A més, es va dur a terme una anàlisi d'incidència de RAM i d'episodis de RAM en base al temps d'exposició en forma de dies en risc, tant del global de fàrmacs com dels tres fàrmacs amb major temps en risc (pegaspargasa, tioguanina i rituximab). En aquesta anàlisi es va observar una incidència de 3,1 RAM per 100 dies en risc en la població global, essent similar a pegaspargasa (3,5 RAM per 100 dies) i major amb tioguanina (11,6 RAM per 100 dies). Donades les característiques dels fàrmacs seleccionats i de l'anàlisi d'incidència, no es disposa d'estudis de disseny similar que aportin dades en població oncològica i hematològica pediàtrica que permetin la comparació dels resultats obtinguts. Malgrat aquesta manca d'evidència comparativa, la troballa d'un augment del risc de RAM en relació a l'ús d'aquests fàrmacs és biològicament plausible i conegut, i ha permès quantificar la seva incidència en el context de la pràctica clínica habitual. A més, les RAM observades estan descrites en les fitxes tècniques i només es van identificar dues RAM no conegudes prèviament: un cas d'acné popular relacionat amb asparaginasa *Erwinia* i un cas de pneumatosi intestinal relacionat amb pegaspargasa. El valor afegit del nostre estudi és que aporta informació sobre el perfil de seguretat de determinats fàrmacs en pràctica clínica real i fa una estimació del risc de RAM.

Addicionalment es van identificar RAM atribuïbles a altres fàrmacs concomitants, especialment per citarabina, ciclofosfamida, vincristina i dexametasona. Aquesta troballa és similar a la bibliografia trobada, que relaciona les RAM en pacients oncohematològics pediàtrics principalment amb els fàrmacs citotòxics, com vincristina, metotrexat, ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina o doxorubicina, però també amb altres fàrmacs concomitants com poden ser els antibiòtics^{86-88,90-93}.

Les RAM més freqüentment descrites en el nostre medi van ser aquelles de tipus hematològic i infeccios, especialment en relació a tioguanina i asparaginasa; seguit de les RAM gastrointestinals i del metabolisme atribuïbles principalment a l'ús de pegaspargasa. De

manera individual, les RAM més freqüentment notificades van ser la neutropènia febril, la pancitopènia i la trombocitopènia, principalment relacionades amb l'ús de tioguanina i pegaspargasa. L'administració de vincristina, citarabina, ciclofosfamida i dexametasona també es va relacionar amb l'aparició de les RAM descrites prèviament. Malgrat no disposar de dades comparatives amb les noves teràpies, el perfil de RAM és similar al que es descriu en la bibliografia i en les fitxes tècniques dels medicaments, i inclou aquells òrgans i sistemes que presenten un recanvi cel·lular avançat. Les RAM hematològiques en forma d'anèmia i plaquetopènia que requereixen suport amb hemoderivats i de neutropènia i agranulocitosi, així com les infeccions secundàries que requereixen ingrés hospitalari han estat àmpliament descrites en la bibliografia^{87,88,90,92-98}. Contrasta també l'escassa notificació de reaccions cutànies com l'al·lopècia i les erupcions cutànies; a més, estudis previs descriuen la diarrea com una RAM gastrointestinal habitual, mentre que en la nostra mostra ha estat l'estomatitis^{84,86,87,90,95}.

En l'estudi més primerenc que data de l'any 1974 s'observa una major incidència de les nàusees i els vòmits⁹⁰. Afortunadament, el tractament profilàctic d'aquestes RAM amb l'ús d'antiemètics com els antagonistes de la dopamina D2 i dels antagonistes potents i selectius de la serotonina 5HT₃/5HT₄, predominantment amb la prescripció de metoclopramida i/o ondansetró, n'ha reduït de manera rellevant la seva aparició.

A la guia de tractament vigent del grup de treball PETHEMA (2013) es recomana la profilaxi antiinfecciosa enfront les infeccions oportunistes de *Pneumocystis jiroveci* i herpes zòster amb trimetoprim/sulfametoxazol i aciclovir, respectivament, i en alguns casos seleccionats de malaltia d'alt risc es proposa profilaxi antifúngica amb pentamidina inhalada o derivats azòlics (fluconazol o posaconazol)⁹⁹. No obstant, no es recomana la profilaxi antibiòtica generalitzada amb betalactàmics o quinolones, ja que malgrat redueixen la freqüència d'episodis de neutropènia febril, aquesta troballa no presenta impacte en la supervivència global dels pacients i suposa una pressió antibiòtica important, que pot suposar un impacte ecològic important i pot conduir a l'aparició d'infeccions per microorganismes multiresistents¹⁰⁰⁻¹⁰². Malgrat l'ús d'aciclovir per a la prevenció de l'herpes zòster o la premedicació amb paracetamol, antihistamínics i corticoides en ocasions per reduir les reaccions associades a la perfusió d'anticossos monoclonals, s'han descrit casos aïllats d'aquestes RAM.

En el nostre estudi, les RAM es van classificar en tipus A (dependents de la dosi) i tipus B (idiosincràtiques). Menys d'un 10% de les RAM es van catalogar com a tipus idiosincràtic i més d'un 90% es van considerar dependents de la dosi. Malgrat un dels objectius de la tesi consistia

en conèixer el grau d'evitabilitat de les RAM, aquest objectiu no s'ha pogut complir per les dificultats i incerteses que comporta aquesta valoració i la manca d'una eina de referència per a dur a terme aquesta anàlisi. La preventabilitat de les RAM ha estat avaluada de forma molt diversa amb resultats molt heterogenis, fet que dificulta enormement la seva comparació. La introducció recent de la farmacogenètica pot contribuir a un ús més segur dels fàrmacs, ja que permet estimar el grau de metabolisme dels fàrmacs i ajustar-ne la dosi o en contraïndica el seu ús. Més concretament, la determinació de l'enzim tiopurina metiltransferasa (TPMT) permet ajustar la dosi de fàrmacs com la tioguanina i reduir l'aparició de RAM de tipus hematològic^{103,104}. Malgrat això, els estudis identificats no mencionaven aquesta tècnica i en el nostre medi no s'aplica, ja que es tracta d'una prova diagnòstica lenta.

Malgrat que alguns estudis confirmen l'augment del risc de RAM amb fàrmacs utilitzats en indicacions fora de fitxa tècnica, i que la manca d'evidència del balanç benefici – risc genera encara més incertesa per al seu ús, una proporció baixa de tractaments presentava un ús fora d'indicació, troballa similar descrita en altres estudis^{58,59,61,64,65,105}. A causa de la baixa proporció trobada de fàrmacs utilitzats en indicacions fora de fitxa tècnica, no va ser possible fer una comparació formal entre fàrmacs amb i sense indicació per fitxa tècnica. El fàrmac més habitualment prescrit fora d'indicació en el nostre medi va ser rituximab per a la infecció per virus d'Epstein-Barr i per a l'anèmia hemolítica, amb el risc associat d'infeccions, hipogammaglobulinèmia i reaccions infusionals.

Perspectiva metodològica

La revisió sistemàtica duta a terme i publicada suposa una novetat en recerca, ja que es tracta de la primera revisió que identifica i avalua estudis observacionals sobre RAM en oncohematologia pediàtrica, i ofereix una fotografia de l'evidència disponible fins al moment actual del problema de salut que abasta aquesta tesi doctoral⁸⁵.

Sorprèn que malgrat l'elevada morbimortalitat, la rellevància clínica i l'impacte important en la qualitat de vida que tenen les RAM en el tractament de les malalties oncològiques i hematològiques pediàtriques, només 14 estudis poguessin ser inclosos segons els criteris d'inclusió i exclusió definits en la revisió sistemàtica⁸⁵.

La principal troballa a destacar de la revisió sistemàtica és la gran heterogeneïtat en la metodologia dels estudis que es van incloure⁸⁵. Abans d'interpretar els aspectes positius i

negatius d'aquesta troballa, cal tenir en consideració el gran progrés científic i tecnològic que ha ocorregut entre els anys 1975 i 2020 i que molt probablement pot haver influït en els resultats observats. Essent optimistes, l'heterogeneïtat ens demostra que els grups de recerca han aconseguit dur a terme estudis de seguretat de fàrmacs en oncohematologia pediàtrica tot adaptant els recursos disponibles en cada medi, en un intent d'oferir la millor recerca possible amb les eines i recursos que disposaven en el seu moment, i confirma la voluntat de la comunitat científica d'utilitzar la recerca com a una eina per a intentar assolir l'excel·lència en l'assistència dels pacients.

Per altra banda, la falta d'homogeneïtat dificulta la comparació entre centres i estudis per motius tan obvis com mides mostrals, temps de seguiment o mètodes de detecció de RAM diferents. Tot plegat limita la validesa externa i dificulta la seva comparabilitat, fet que reforça la idea que foren recomanables certes pautes d'harmonització per a dur a terme estudis observacionals en farmacovigilància. La declaració STROBE publicada l'any 2007 podria considerar-se un punt d'inflexió, ja que aporta una directriu sobre quins són els aspectes clau que haurien de constar en la publicació dels resultats d'un estudi¹⁰⁶. Malgrat això, no es va observar un canvi significatiu en la qualitat dels estudis publicats prèviament i posteriorment a 2007, cosa que suggereix un impacte escàs de la declaració, i fa palesa la necessitat d'una major difusió de les guies i recomanacions metodològiques actuals o una actualització de les recomanacions, ja que actualment fa 15 anys de la seva publicació. Malgrat no es va aplicar el qüestionari de la declaració STROBE prèviament a la publicació de l'estudi prospectiu inclòs en aquesta tesi, una revisió posterior no ha identificat que manquin aspectes metodològics de resultats rellevants en la publicació⁸⁴.

En relació al mètode de detecció de RAM, la major part dels estudis identificaven les RAM utilitzant un sol mètode, mentre que una minoria utilitzaven una combinació de mètodes. La literatura científica recomana utilitzar una combinació dels diferents mètodes de detecció disponibles, adaptats a cada medi, per a optimitzar els recursos disponibles i els resultats obtinguts^{26,32}. En aquest sentit, l'estudi prospectiu va utilitzar una estratègia combinada per a maximitzar les dades recollides, utilitzant la monitorització intensiva dels cursos clínics i la comunicació directa amb el personal sanitari (mèdic, d'infermeria i de farmàcia) involucrat en l'assistència dels malalts⁸⁴.

Respecte a la preventabilitat de les RAM, malgrat ser un aspecte clau i clínicament rellevant que permetria reduir la incidència i l'impacte que suposen les RAM, s'ha constatat que és un aspecte avaluat de forma heterogènia, sense una metodologia uniforme, i escassament

analitzat i mencionat en les publicacions, fet que dificulta la comparació de les dades^{22,23,53,85}. Per aquest motiu, sembla clar que l'anàlisi de preventabilitat hauria de ser un focus important dels nostres esforços per definir-ne i harmonitzar-ne el mètode. Des d'un punt de vista clínic, algunes RAM semblen inherents al propi mecanisme d'acció del fàrmac i són difícilment evitables, però s'han identificat mesures que podrien contribuir a reduir-ne l'aparició i la gravetat. No obstant, aquestes troballes generen noves hipòtesis que caldria confirmar amb la realització de nous estudis.

Pel que fa a la gravetat, en l'estudi prospectiu es va utilitzar la definició de gravetat actualment vigent per part de l'EMA^{15,84}. Per altra banda, les escales més utilitzades en els estudis identificats en la revisió sistemàtica van ser les de Hartwig et al. i NCI CTCAE^{85,107,108}. Aquesta diferència en les escales utilitzades pot ser explicada per la realització dels estudis prèviament a la definició per part de l'EMA, per experiència d'ús dels equips investigadors amb altres escales o per tractar-se d'estudis duts a terme fora de la Unió Europea. Tot i algunes similituds entre escales, les diferències en l'avaluació de la gravetat dificulten la comparació entre estudis.

La metodologia de la revisió sistemàtica obliga a realitzar una anàlisi crítica de la bibliografia en la detecció d'àrees susceptibles d'introducció de biaixos. Es disposa de diferents eines validades per a aquesta anàlisi segons el tipus d'estudi, però no es disposa de cap eina de referència per als estudis observacionals que aporten resultats de prevalença o incidència. A més, les eines disponibles són poc intuïtives i suposen una dificultat en la seva aplicabilitat. Per aquest motiu es va utilitzar una escala que es va considerar de fàcil aplicació per l'equip investigador, malgrat no estar validada⁴⁷. Es va identificar que el punt crític d'introducció de biaixos més freqüent va ser la presentació incompleta de resultats en el manuscrit final. Per aquest motiu, s'han identificat dos aspectes de millora importants: per una banda, la necessitat d'una eina validada i acceptada per a dur a terme l'anàlisi crítica dels estudis observacionals. I per altra banda, la necessitat d'estimular l'ús d'eines que permetin assegurar la qualitat dels estudis publicats, com podria ser la declaració STROBE¹⁰⁶. Malgrat la publicació de les recomanacions l'any 2007, no es van observar diferències rellevants en els períodes anterior i posterior a la publicació respecte als aspectes susceptibles d'introducció de biaixos.

Per això, concloem que cal estimular l'ús d'aquestes escales per a permetre dur a terme un control de qualitat després de la redacció d'un manuscrit per a publicació, abans del seu enviament a una revista científica.

Perspectiva social

Malgrat ser una tesi doctoral fonamentada en dues publicacions dirigides a un públic científic molt específic (farmacòlegs clínics especialitzats en farmacovigilància i en pediatria, i oncòlegs i hematòlegs pediàtrics), m'agradaria pensar que aquesta tesi doctoral ajuda a visibilitzar un problema tan poc conegut com el que s'ha tractat en aquestes pàgines, que suposi un avenç en aquest camp de coneixement, i que es tradueixi en una assistència sanitària encara millor del que ja es dispensa actualment. Sempre hi ha un cert marge de millora que hem de desitjar i encoratjar-nos a assolir, i mai oblidar que els beneficiaris finals de tota la nostra tasca assistencial i investigadora són els pacients.

CONCLUSIONS

A continuació s'exposaran les conclusions finals d'aquesta tesi doctoral:

- ❖ La població estudiada en el nostre medi va incloure una mostra heterogènia de pacients amb neoplàsies hematològiques (essent la leucèmia limfoblàstica aguda el principal diagnòstic), complicacions relacionades amb el trasplantament de progenitors hematopoiètics, discràsies hematològiques no neoplàsiques i altres neoplàsies pediàtriques.
- ❖ Un 72,2% dels pacients exposats a un fàrmac d'especial interès van presentar una RAM. Més d'un 90% dels episodis de RAM es van considerar greus, principalment perquè van motivar o allargar un ingrés hospitalari, o perquè es van considerar clínicament rellevants.
- ❖ Les RAM observades més freqüentment van ser els trastorns hematològics (32,8%) en relació a tioguanina i pegaspargasa, i les infeccions (29,4%) relacionades amb l'ús de tioguanina, pegaspargasa, asparaginasa *Erwinia* i rituximab. Més d'un 90% de les RAM van estar relacionades amb la dosi o van ser esperables pel mecanisme d'acció dels fàrmacs relacionats.
- ❖ La incidència global de RAM va ser de 3,1 episodis per 100 dies en risc, d'11,6 RAM per 100 dies en risc per a tioguanina i de 3,5 RAM per 100 dies en risc per a pegaspargasa.
- ❖ Addicionalment es van identificar RAM de tipus hematològic i infeccions en relació a l'ús d'altres fàrmacs concomitants, especialment fàrmacs citotòxics i corticoides.
- ❖ En relació a la revisió sistemàtica, es van identificar pocs estudis observacionals publicats que aportessin dades d'incidència, prevalença o de descripció de RAM en pacients oncològics i hematològics pediàtrics.
- ❖ Els estudis identificats presentaven una molt àmplia heterogeneïtat metodològica, en pràcticament tots els aspectes relacionats amb el disseny, fet que redueix la validesa externa i en dificulta la comparació.
- ❖ El disseny més habitual va ser prospectiu, principalment en pacients hospitalitzats, i el mètode d'identificació de RAM més freqüentment utilitzat va ser la monitorització intensiva de la història clínica. Les mides mostrals i els temps de seguiment van variar molt entre estudis, amb rangs de mostra i temps molt amplis. La incidència de les RAM va variar segons el medi on es va dur a terme l'estudi, entre el 14,4% i el 67% en pacients ingressats, i entre el 19,6% i el 68,1% en pacients com a motiu d'ingrés.
- ❖ Un 10 – 15% de les RAM descrites en la bibliografia van ser considerades greus, probablement en relació a la definició de gravetat utilitzada. La preventabilitat es va avaluar només en 5 estudis i oscil·lava entre el 0% i el 74,5%, fet que demostra que es

tracta d'un aspecte escassament avaluat i de forma heterogènia. Són necessaris més esforços per a unificar la definició, l'avaluació i les implicacions clíniques d'aquesta anàlisi.

- ❖ La redacció dels resultats va ser l'aspecte que es va valorar com el de major risc d'introducció de biaixos, ja que en alguns estudis mancaven dades suficients per a la correcta interpretació dels resultats. Per aquest motiu cal estimular l'ús d'eines de control de qualitat dels manuscrits abans de la seva sol·licitud de publicació.
- ❖ Malgrat l'escassa recerca en aquest camp, les RAM en pacients hematològics i oncològics pediàtrics són freqüents, greus i poc prevenibles.
- ❖ Es fa pal·lesa la necessitat d'unificar la metodologia de la recerca en farmacovigilància per a permetre la comparació entre estudis, especialment en relació a l'anàlisi de preventabilitat. Són necessaris esforços i recursos per a incentivar la recerca en poblacions infrarepresentades en la literatura científica, especialment si es troben en situacions de vulnerabilitat. L'excel·lència en l'assistència sanitària va lligada a una recerca rigorosa i de qualitat.

BIBLIOGRAFIA

1. Organització Mundial de la Salut. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products, 2002. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>.
2. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:743-52.
3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm. 2018;40:744-7.
4. J.R. Laporte, G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento, 2ª edición.
5. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. Therapie. 2016;71:129-34.
6. European Medicines Agency. History of EMA. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema#:~:text=Founded%20in%201995%2C%20the%20European,science%2Dbased%20information%20on%20medicines>.
7. Boletín Oficial del Estado (BOE), número 287, publicat el 30 de novembre de 1973. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.boe.es/boe/dias/1973/11/30/pdfs/A23190-23191.pdf>.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/#comite_Seg_MUH.
9. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med. 2004;140:795-801.
10. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356:1255-9.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.
12. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clin (Barc). 2016;147:461-4.
13. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. Therapie. 1985;40:111-8.
14. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions.

- Clin Pharmacol Ther. 1977;21:247-54.
15. European Medicines Agency (2004). Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. CPMP/ICH/3945/03. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponíble a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/international-conference-harmonisation-technical-requirementsregistration-pharmaceuticals-human-use_en-12.pdf.
 16. Keche Y, Gaikwad N, Dhaneria S. Preventability, predictability, severity and causality assessment of adverse drug reactions reported from a teaching hospital in chhattisgarh: A retrospective analysis. J Family Med Prim Care 2021;10:2541-5.
 17. Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms - part I: a systematic review. Drug Saf. 2010;33:985-94.
 18. Bracken LE, Nunn AJ, Kirkham JJ, Peak M, Arnott J, Smyth RL, et al. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. PLoS One. 2017;12:e0169393.
 19. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. PLoS One. 2018;13:e0205426.
 20. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992;27:538.
 21. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med. 1990;228:83-90.
 22. Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. Drug Saf. 2002;25:1035-44.
 23. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e33236.
 24. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:743-52.
 25. Ramos SF, Alvarez NR, Dos Santos Alcântara T, Sanchez JM, da Costa Lima E, de Lyra Júnior DP. Methods for the detection of adverse drug reactions in hospitalized children: a systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2021;20:1225-36.

26. European Medicines Agency (2005). ICH Topic E 2 E, Pharmacovigilance Planning (Pvp). Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-25.pdf.
27. Black C, Tagiyeva-Milne N, Helms P, Moir D. Pharmacovigilance in children: detecting adverse drug reactions in routine electronic healthcare records. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:844-54.
28. Torre C, Cary M, Borges FC, Ferreira PS, Alarcão J, Leufkens HG, et al. Intensive Monitoring Studies for Assessing Medicines: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:147.
29. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:134.
30. Khan LM, Al-Harhi SE, Saadah OI. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. *Saudi Pharm J*. 2013;21:261-6.
31. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32:19-31.
32. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf*. 2013;36:317-28.
33. Ribeiro-Vaz I, Silva AM, Costa Santos C, Cruz-Correia R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:27.
34. European Medicines Agency (2013). Medicines under Additional Monitoring. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>.
35. Organització Mundial de la Salut (2007). Better medicines for children. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA60/A60_25-en.pdf.
36. European Commission (2013). Better medicines for children: from concept to reality. Progress report on the paediatric regulation (EC) N° 1901/2006. Consultat el 16 d'agost

- de 2022. Disponible a: <https://www.san.gva.es/documents/152919/2206024/INFORME+EMEA+2003>.
37. European Medicines Agency. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/networks/european-network-paediatric-research-european-medicines-agency-enpr-ema>.
 38. EUR-Lex. Access to European Union law. Medicines for rare diseases – orphan drugs. Summary of Regulation EC Nº 141/2000 on orphan medicinal products. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/EN/legal-content/summary/medicines-for-rare-diseases-orphan-drugs.html>.
 39. European Medicines Agency. Orphan designation. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
 40. Osokogu OU, Dukanovic J, Ferrajolo C, Dodd C, Pacurariu AC, Bramer WM, et al. Pharmacoepidemiological safety studies in children: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:861-70.
 41. Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Beretta S, Sullo MG, Capuano A, et al.; MEAP Group. 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 Suppl 1:S1-8.
 42. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015;38:437-53.
 43. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1139-54.
 44. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200-5.
 45. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother.* 2018;52:829-37.
 46. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18:275-80.
 47. Laatikainen O, Miettunen J, Sneck S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1539-49.

48. Martins AC, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:609-20.
49. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, 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.
50. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1519-26.
51. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child.* 2009;94:724-8.
52. 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.
53. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e24061.
54. Rosli R, Ming LC, Abd Aziz N, Manan MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS One.* 2016;11:e0155385.
55. Vieira JML, de Matos GC, da Silva FAB, Bracken LE, Peak M, Lima EDC. Serious Adverse Drug Reactions and Safety Signals in Children: A Nationwide Database Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:964.
56. Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1321-8.
57. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018 ;19:16.
58. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013;11:238.
59. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:665-70.
60. Impicciatore P, Mohn A, Chiarelli F, Pandolfini C, Bonati M. Adverse drug reactions to

- off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2002; 5: 19–24.
61. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e227.
 62. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:1059-67.
 63. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999;88:965-8.
 64. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:1111-8.
 65. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27:45-53.
 66. Baliga S, Yock TI. *Pediatric Cancer. Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34:143-59.
 67. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>.
 68. Steuber C.P. Overview of common presenting signs and symptoms of childhood cancer. Uptodate. Última revisió: abril de 2022.
 69. Organització Mundial de la Salut. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://gco.iarc.fr/>.
 70. Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, Grunert M, Bartholomae S, Pruss M, et al. Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38:673-82.
 71. Fundación Neuroblastoma. Datos del cáncer infantil en España. Consultat el 16 d'agost de 2022. Notícia disponible a: <https://www.fneuroblastoma.org/datos-cancer-infanti-espana/#:~:text=La%20incidencia%20del%20c%C3%A1ncer%20infantil%20en%20Espa%C3%B1a%20es%20de%20155,ambos%20perfiles%20son%20muy%20similares>.
 72. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:277-85.
 73. Beltrami A, Hilliard A, Green AL. Demographic and socioeconomic disparities in pediatric cancer in the United States: Current knowledge, deepening understanding, and expanding intervention. *Cancer Epidemiol.* 2022;76:102082.
 74. Organització Mundial de la Salut (2021). El càncer infantil. Consultat el 16 d'agost de 2022. Notícia disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact->

[sheets/detail/cancer-in-children.](#)

75. Organització Mundial de la Salut (2021). CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lifes. Consultat el 16 d'agost de 2022. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>.
76. Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2607.
77. Farmacología Humana. Jesús Flórez, 6a edición. Capítulo 59: quimioterapia antineoplásica. Páginas 907 – 941.
78. Farmacología Rang y Dale, 6a edición. Capítulo 51: quimioterapia antineoplásica. Páginas 718 – 735.
79. Conyers R, Devaraja S, Elliott D. Systematic review of pharmacogenomics and adverse drug reactions in paediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65.
80. Vaseghi G, Abed A, Jafari E, Eslami N, Eshraghi A. Assessment of Adverse Drug Reaction Due to Cancer Chemotherapy in a Teaching Oncology Hospital in Isfahan, Central of Iran. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11:266-72.
81. Sharma A, Kumari KM, Manohar HD, Bairy KL, Thomas J. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in South India. *Perspect Clin Res*. 2015;6:109-15.
82. Lim TR, Rangaswami AA, Dubin AM, Kappahn KI, Sakarovitch C, Long J, et al. QTc Prolongation and Risk of Torsades de Pointes in Hospitalized Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr*. 2020;217:33-8.
83. Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Galera-Miñarro A, Pascual-Gazquez JF, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:126-32.
84. Amaro-Hosey K, Danés I, Vendrell L, Alonso L, Renedo B, Gros L, et al. Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. *Front Pharmacol*. 2021;12:670945.
85. Amaro-Hosey K, Danés I, Agustí A. Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncohematology: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;12:777498.
86. Joseph B, Scott JX, Rajanandh MG. Surveillance of adverse drug reactions and drug-drug interactions with pediatric oncology patients in a south Indian tertiary care hospital. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26:1103-9.
87. Workalemahu G, Abdela OA, Yenit MK. Chemotherapy-Related Adverse Drug Reaction and Associated Factors Among Hospitalized Paediatric Cancer Patients at Hospitals in

- North-West Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2020;12:195-205.
88. Barrett JS, Patel D, Dombrowsky E, Bajaj G, Skolnik JM. Risk assessment of drug interaction potential and concomitant dosing pattern on targeted toxicities in pediatric cancer patients. *AAPS J* 2013;15:775-86.
 89. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics.* 2006;118:555-62.
 90. Collins GE, Clay MM, Falletta JM. A prospective study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric hematology and oncology patients. *Am J Hosp Pharm* 1974;31:968-75.
 91. Queuille E, Bleyzac N, Auray JP, Bertrand Y, Souillet G, Philippe N, Duru G, et al. A new tool for evaluation of medication errors applied to pediatric hematology. *Therapie* 2001;56:775-83.
 92. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One.* 2012;7:e50127.
 93. Makiwane M, Decloedt E, Chirehwa M, Rosenkranz B, Kruger M. Adverse Drug Reactions in Paediatric In-Patients in a South African Tertiary Hospital. *J Trop Pediatr.* 2019;65:389-96.
 94. Dittrich ATM, Draaisma JMT, van Puijenbroek EP, Loo DMWMT. Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients in a University Hospital in the Netherlands. *Paediatr Drugs.* 2020 ;22:425-32.
 95. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 ;115:560-4.
 96. Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics.* 1988;82:24-9.
 97. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivar-López V, et al. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. *PLoS One.* 2020;15:e0230576.
 98. Posthumus AA, Alingh CC, Zwaan CC, van Grootheest KK, Hanff LL, Witjes BB, et al. Adverse drug reaction-related admissions in paediatrics, a prospective single-centre study. *BMJ Open.* 2012;2:e000934.
 99. SEHOP/PETHEMA (2013) Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Consultat el 16

d'agost de 2022. Disponible a:
https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf.

100. Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De Sio L, Garaventa A, et al.; Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:359-65.
101. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e94-8.
102. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, et al.; Children's Oncology Group. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:995-1004.
103. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:704-1.
104. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003. *Br J Haematol*. 2015;170:550-8.
105. Mascolo A, Scavone C, Bertini M, Brusco S, Punzo F, Pota E, et al. Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol*. 2020;11:621.
106. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147:573-7.
107. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:2229-32.
108. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5.0. Publicat el 27 de novembre de 2017. Consultat el 16 d'agost de 2022., Disponible a:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf.

ANNEXES

ANNEX I

Material suplementari de la publicació: Amaro-Hosey K, Danés I, Vendrell L, Alonso L, Renedo B, Gros L, Vidal X, Cereza G, Agustí A. Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. Front Pharmacol. 2021;12:670945. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.670945/full#supplementary-material>

Taula 4. RAM segons el sistema afectat i fàrmacs sospitosos			
ADR according to the affected system	n (%)	Suspicious study drugs*	Other suspicious drugs*
Blood and lymphatic system disorders	96 (32.8)	Thioguanine (42), pegaspargase (39), <i>Erwinia</i> asparaginase (19), defibrotide (3), rituximab (3), dasatinib (2), <i>E. coli</i> asparaginase (2)	Cytarabine (53), cyclophosphamide (37), vincristine (38), dexamethasone (36), methotrexate (20), mercaptopurine (15), doxorubicin (16), daunorubicin (8), etoposide (8), methylprednisolone (6), cyclosporine (4), mycophenolic acid (2), trimethoprim/sulfamethoxazole (2), busulfan (1), daunoblastin (1), fludarabine (1), hydrocortisone (1), mitoxantrone (1), piperacillin/tazobactam (1), prednisone (1), thiotepa (1)
Infections and infestations	86 (29.4)	Thioguanine (32), pegaspargase (27), <i>Erwinia</i> asparaginase (14), rituximab (13), <i>E. coli</i> asparaginase (2), defibrotide (1), eltrombopag (1), infliximab (1)	Cytarabine (38), vincristine (29), cyclophosphamide (24), dexamethasone (23), methotrexate (18), mercaptopurine (13), daunorubicin (10), methylprednisolone (10), doxorubicin (9), mycophenolic acid (6), cyclosporine (4), hydrocortisone (3), etoposide (2), piperacillin/tazobactam (2), prednisone (2), ifosfamide (1), ruxolitinib (1), vindesine (1)
Gastrointestinal disorders	23 (7.8)	Pegaspargase (11), thioguanine (6), <i>Erwinia</i> asparaginase (5), <i>E. coli</i> asparaginase (1)	Cytarabine (11), dexamethasone (11), vincristine (11), methotrexate (10), cyclophosphamide (7), mercaptopurine (6), doxorubicin (4), daunorubicin (2), ifosfamide (1), vindesine (1)
Metabolism and nutrition disorders	22 (7.5)	Pegaspargase (21), <i>Erwinia</i> asparaginase (1)	Dexamethasone (11), methotrexate (2), methylprednisolone (2), daunorubicin (1), mercaptopurine (1), vincristine (1)
General disorders and administration site conditions	16 (5.5)	Thioguanine (7), pegaspargase (6), rituximab (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1), <i>E. coli</i> asparaginase (1), imatinib (1)	Cyclophosphamide (8), cytarabine (8), vincristine (6), dexamethasone (5), doxorubicin (4), methotrexate (2), mycophenolic acid (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (4.4)	Pegaspargase (9), <i>Erwinia</i> asparaginase (2), defibrotide (1), thioguanine (1)	Cytarabine (2), dexamethasone (2), mercaptopurine (2), methotrexate (2), vincristine (2), cyclophosphamide (1), heparin (1), mitoxantrone (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (3.4)	Rituximab (4), thioguanine (3), pegaspargase (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1), nelarabine (1)	Cyclophosphamide (4), cytarabine (2), etoposide (1), mercaptopurine (1), methotrexate (1), cyclosporine (1)

Taula 4. RAM segons el sistema afectat i fàrmacs sospitosos			
ADR according to the affected system	n (%)	Suspicious study drugs*	Other suspicious drugs*
Hepatobiliary disorders	8 (2.7)	Pegaspargase (3), eltrombopag (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (2), thioguanine (1)	Fluconazole (3), methotrexate (3), vincristine (2), amphotericin B (1), cyclophosphamide (1), cytarabine (1), daunorubicin (1), dexamethasone (1), doxorubicin (1), mercaptopurine (1), mesna (1), mycophenolic acid (1), posaconazole (1)
Nervous system disorders	5 (1.7)	Pegaspargase (3), nelarabine (1), dasatinib (1)	Daunorubicin (3), vincristine (3), cyclophosphamide (1), etoposide (1), methylprednisolone (1)
Immune system disorders	3 (1.0)	Rituximab (2), pegaspargase (1)	Mycophenolic acid (1)
Renal and urinary disorders	3 (1.0)	Defibrotide (2), <i>Erwinia</i> asparaginase (1)	Cyclosporine (2), cytarabine (1), dexamethasone (1), etoposide (1), mycophenolic acid (1)
Vascular disorders	3 (1.0)	Pegaspargase (2), rituximab (1)	Cytarabine (1), dexamethasone (1), etoposide (1), hydrocortisone (1), mercaptopurine (1), methotrexate (1)
Eye disorders	2 (0.7)	Defibrotide (2)	Heparin (2)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.3)	<i>Erwinia</i> asparaginase (1)	Dexamethasone (1), methotrexate (1), vincristine (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.3)	Imatinib (1)	
Psychiatric disorders	1 (0.3)	Eltrombopag (1)	
Blood and lymphatic system disorders	96 (32.8)	Thioguanine (42), pegaspargase (39), <i>Erwinia</i> asparaginase (19), defibrotide (3), rituximab (3), dasatinib (2), <i>E. coli</i> asparaginase (2)	Cytarabine (53), cyclophosphamide (37), vincristine (38), dexamethasone (36), methotrexate (20), mercaptopurine (15), doxorubicin (16), daunorubicin (8), etoposide (8), methylprednisolone (6), cyclosporine (4), mycophenolic acid (2), trimethoprim/sulfamethoxazole (2), busulfan (1), daunoblastin (1), fludarabine (1), hydrocortisone (1), mitoxantrone (1), piperacillin/tazobactam (1), prednisone (1), thiotepa (1)

*More than one drug could be involved in an ADR.

Taula 5. RAM identificades per fàrmacs no inclosos en la llista de fàrmacs d'especial interès		
ADR according to the affected system	n (%)	Suspicious drugs in ≥2 ADR*
Pancytopenia	20 (6.8)	Cytarabine (15), mercaptopurine (13), cyclophosphamide (7), dexamethasone (7), methotrexate (5), vincristine (4), doxorubicin (2)
Anemia	18 (6.1)	Cytarabine (12), mercaptopurine (12), vincristine (5), cyclophosphamide (4), dexamethasone (4), doxorubicin (4)
Thrombocytopenia	15 (5.1)	Cytarabine (10), mercaptopurine (10), cyclophosphamide (3), dexamethasone (2), doxorubicin (2), vincristine (2)
Stomatitis	12 (4.1)	Dexamethasone (6), methotrexate (6), mercaptopurine (5), vindesine (5), doxorubicin (3), busulfan (2), cytarabine (2), fludarabine (2)
Hepatitis	10 (3.4)	Cytarabine (6), methotrexate (6), dexamethasone (5), cyclophosphamide (4), mercaptopurine (3), mesna (3), vincristine (3)
Rhinovirus infection	10 (3.4)	Dexamethasone (5), cytarabine (4), cyclosporine (3), methotrexate (3)
Vomiting	10 (3.4)	Cyclophosphamide (5), mesna (4), mercaptopurine (2), methotrexate (2), pentamidine (2)
Febrile neutropenia	9 (3.0)	Mercaptopurine (5), dexamethasone (3), doxorubicin (3), methotrexate (3), vincristine (3), cytarabine (2)
Acute renal failure	8 (2.7)	Methotrexate (3), acyclovir (2), amlodipine (2), spironolactone (2), furosemide (2)
Agranulocytosis	7 (2.4)	Cyclophosphamide (3), mercaptopurine (3), cytarabine (2), fludarabine (2)
Fever	7 (2.4)	Mercaptopurine (6), cytarabine (5), methotrexate (3), cyclophosphamide (2), anti-thymocyte globulin (2)
Respiratory tract viral infection	7 (2.4)	Mercaptopurine (5), methotrexate (4), cytarabine (2)
Other	162 (54.8)	

*More than one drug could be involved in an ADR.

ANNEX II

Material suplementari de la publicació: Amaro-Hosey K, Danés I, Agustí A. Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncohematology: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;12:777498. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.777498/full#supplementary-material>

Taula 6. Qüestionari de l'anàlisi crítica (adaptat de Laatikainen et al., 2017)⁴⁷	
Items	Quality score
Q1: Study design Prospective (real time data collection) Retrospective (data extraction from inpatients treated in the past) Unclear or poorly described	1 1 0
Q2: Study population Study population is a comprehensive take of patients and eligible for study question Patients population is biased toward specific variables and therefore provides unreliable answers to study questions	1 0
Q3: ADR definition Definition similar to commonly used definitions (WHO, Edwards & Aronson) No definition or definition deviating significantly from commonly used definitions	1 0
Q4: Methods to identify ADR Explicitly described identification method by expert panel or existing standardized method No description or poor description of method used	1 0
Q5: Causality assessment Case-by-case causality assessment based on standardized criteria or expert review No causality assessment for each individual case	1 0
Q6: Results Frequency of studied ADR and the amount of patients included in the study clearly stated No clear description of the amount of ADR or number of patients	1 0

Taula 7. Resultats de l'anàlisi crítica dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica							
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6
Pediatric oncohematology	Barrett et al., 2013	0	1	1	0	0	0
	Call et al., 2014	0	1	0	1	1	0
	Collins et al., 1974	1	1	1	1	1	1
	Joseph et al., 2019	1	1	1	1	1	1
	Queuille et al., 2001	0	1	0	0	1	1
	Workalemahu et al., 2020	1	1	1	1	1	1
General pediatrics	Dittrich et al., 2020	1	1	1	1	1	1
	Gallagher et al., 2012	1	1	1	1	1	1
	Langerová et al., 2014	1	1	1	1	1	0
	Le et al., 2006	1	0	1	1	1	0
	Makiwane et al., 2019	1	1	1	0	1	1
	Mitchell et al., 1988	0	1	0	1	1	0
	Morales-Ríos et al., 2020	1	1	1	1	1	0
	Posthumus et al., 2012	1	1	1	1	1	0