

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Studii privind siguranța utilizării unor antibiotice și vaccinuri în pediatrie

---

Doctorand **Noémi-Beátrix Bulik**

---

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Ovidiu Oniga**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	17
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Farmacovigilența la populația pediatrică</b>	21
1.1. Răspunsul copiilor la medicamente	21
1.2. Caracteristicile reacțiilor adverse la medicamente	22
1.3. Factori de risc pentru reacțiile adverse la medicamente	22
1.4. Incidența și tipul reacțiilor adverse la medicamente	22
1.5. Medicamente asociate frecvent cu reacții adverse	23
1.6. Probleme legate de siguranța medicamentelor la populația pediatrică	23
<b>2. Siguranța vaccinurilor la copii</b>	25
2.1. Clasificarea și tipul evenimentelor adverse după imunizare	25
2.1.1. Clasificarea evenimentelor adverse după imunizare	25
2.1.2. Reactogenitate	26
2.1.3. Evenimente adverse severe și evenimente adverse de interes	26
2.2. Vaccin hexavalent	27
2.2.1. Reactogenitate	27
2.2.2. Siguranță	27
2.3. Vaccinurile rujeolic-oreion-rubeolic și varicelic	28
2.3.1. Reactogenitate	28
2.3.2. Siguranță	29
2.4. Vaccinul pneumococic conjugat	29
2.4.1. Reactogenitate	29
2.4.2. Siguranță	30
2.5. Vaccinul rotavirus	30
2.5.1. Reactogenitate	31
2.5.2. Siguranță	31
2.6. Alte vaccinuri	31
2.6.1. Vaccinul papilomavirus uman	31
2.6.2. Vaccinul hepatitic A	32
2.6.3. Vaccinul gripal	32
2.7. Impactul siguranței vaccinurilor asupra programelor de imunizare	33
2.8. Caracteristicile imunizării în România	33
<b>3. Siguranța antibioticelor</b>	35
3.1. Betalactamine	35
3.1.1. Peniciline	35
3.1.2. Cefalosporine	36
3.1.3. Carbapeneme	36
3.2. Macrolide	36

3.3. Fluorochinolone	37
3.4. Alte antibiotice	38
3.4.1. Aminoglicozide	38
3.4.2. Glicopeptide	38
3.4.3. Sulfonamide	38
3.4.4. Tetraciline	38
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Obiective</b>	43
<b>2. Metodologia generală</b>	45
<b>3. Studiul 1. Reactogenitatea și evenimente adverse apărute după administrarea vaccinului hexavalent</b>	47
3.1. Introducere	47
3.2. Obiective	47
3.3. Materiale și metode	47
3.3.1. Populație și vaccinuri	47
3.3.2. Variabile	48
3.3.3. Analiza datelor	49
3.4. Rezultate	50
3.4.1. Evenimente adverse așteptate locale și generale	51
3.4.2. Evenimente adverse evaluate medical	56
3.4.3. Evenimente adverse serioase	59
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	61
<b>4. Studiul 2. Evenimente adverse apărute în urma administrării vaccinului rujeolic-oreion-rubeolic</b>	63
4.1. Introducere	63
4.2. Obiective	63
4.3. Materiale and metode	63
4.3.1. Proiectul studiului și participanții	63
4.3.2. Colectarea datelor	64
4.3.3. Analiza datelor	65
4.4. Rezultate	65
4.4.1. Evenimente adverse așteptate	66
4.4.2. Evenimente adverse evaluate medical	68
4.4.3. Cauzalitatea evenimentelor adverse evaluate medical	69
4.4.4. Evenimente adverse serioase	70
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	72
<b>5. Studiul 3. Reactogenitatea și siguranța pe termen scurt a vaccinului pneumococic conjugat</b>	73
5.1. Introducere	73
5.2. Obiective	73
5.3. Materiale and metode	74
5.3.1. Proiectul studiului și participanții	74

5.3.2. Vaccinuri și scheme de vaccinare	74
5.3.3. Variabile măsurate	75
5.3.4. Analiza datelor	76
5.4. Rezultate	76
5.4.1. Evenimente adverse locale așteptate	77
5.4.2. Evenimente adverse generale așteptate	79
5.4.3. Evenimente adverse evaluate medical	82
5.5. Discuții	84
5.6. Concluzii	85
<b>6. Studiul 4. Reactogenitatea și siguranța pe termen scurt a vaccinului rotavirus</b>	87
6.1. Introducere	87
6.2. Obiective	88
6.3. Materiale and metode	88
6.3.1. Proiectul studiului și participanții	88
6.3.2. Variabile	89
6.3.3. Analiza datelor	89
6.4. Rezultate	90
6.4.1. Evenimente adverse așteptate	91
6.4.2. Evenimente adverse evaluate medical	95
6.5. Discuții	96
6.6. Concluzii	97
<b>7. Studiul 5. Siguranța antibioticelor la copiii spitalizați</b>	99
7.1. Introducere	99
7.2. Obiective	99
7.3. Materiale and metode	99
7.3.1. Proiectul studiului și participanții	99
7.3.2. Colectarea datelor	100
7.3.3. Analiza datelor	100
7.4. Rezultate	103
7.4.1. Caracteristicile reacțiilor adverse	105
7.4.2. Cauzalitatea reacțiilor adverse	107
7.4.3. Evitabilitatea reacțiilor adverse	108
7.4.4. Severitatea reacțiilor adverse	108
7.5. Discuții	110
7.5.1. Contextul și noutatea studiului	110
7.5.2. Cauzalitatea reacțiilor adverse	111
7.5.3. Evitabilitatea reacțiilor adverse	112
7.5.4. Puncte forte și limitări	112
7.6. Concluzii	112
<b>8. Concluzii generale</b>	113
<b>9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	115
<b>REFERINȚE</b>	117

---

**Cuvinte cheie:** vaccin, evenimente adverse așteptate, evenimente adverse evaluate medical, vaccin hexavalent, vaccin rujeolic-oreion-rubeolic, vaccin pneumococic, vaccin rotavirus, antibiotice, reacții adverse la medicamente

## INTRODUCERE

Evaluarea siguranței medicamentelor la copii implică provocări datorită particularităților fiziologice ale acestora.

Lipsa studiilor clinice la copii a condus la prescrierea medicamentelor neautorizate la aceștia și la utilizarea în afara indicațiilor autorizate, ceea ce reprezintă un risc crescut de reacții adverse la medicamente. Sistemele de raportare spontană ar putea fi utile în detectarea semnalelor de siguranță la copii, dar rata scăzută de raportare a reacțiilor adverse este principala limitare a acestora. Deși autoritățile depun eforturi pentru a stimula cercetarea medicamentelor la copii, numărul studiilor în care s-a evaluat siguranța medicamentelor este limitată în pediatrie.

Vaccinurile sunt administrate la copii sănătoși și de aceea siguranța lor este foarte importantă. Orice problemă de siguranță conduce la reticența părinților față de vaccinare, care poate avea ca posibil rezultat izbucnirea unor epidemii de boli prevenibile prin vaccinare.

Antibioticele sunt adesea prescrise neadecvat la copii și prin urmare riscul reacțiilor adverse (RA) este crescut. Există puține studii care au evaluat siguranța antibioticelor la copii, deși acestea sunt frecvent prescrise la pacienții pediatrici.

Prezenta lucrare cuprinde patru studii concepute pentru a evalua evenimentele adverse (EA) după administrarea vaccinurilor pediatrice și un studiu pentru evaluarea tipului de RA apărute pe parcursul tratamentului cu antibiotice la copii spitalizați.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### Metodologie generală

Primele patru studii fac parte dintr-un studiu observațional prospectiv, în care au fost incluși copiii sub 7 ani vaccinați în două cabinete de medicină de familie din Cluj-Napoca, între martie 2016 și aprilie 2017. Au fost incluși toți copiii vaccinați, indiferent de vaccin sau doză, pentru care părintele/tutorele legal a semnat consimțământul informat.

Datele demografice, datele despre laptele utilizat și diversificarea la sugari, istoricul medical și EA apărute la alte vaccinuri au fost colectate la prima vizită de vaccinare. Bolile, medicamentele administrate în decurs de o lună înainte de vaccinare, schimbările în dieta sugarilor în săptămâna anterioară vaccinării și datele despre vaccinul administrat au fost înregistrate la fiecare vizită de vaccinare.

În a patra zi de vaccinare părinții au completat un chestionar on-line conținând date referitoare la EA așteptate. Intensitatea EA a fost evaluată pe o scară de la 0 la 3. EA evaluate medical (EAM) și EA grave au fost colectate timp de 6 luni după vaccinare din fișele copiilor și prin interviuarea părinților.

Al cincilea studiu a fost un studiu observațional prospectiv care a evaluat siguranța antibioticelor la copiii spitalizați. Au fost incluși copiii internați pe secția de pediatrie a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Cluj-Napoca în perioada noiembrie 2017 – aprilie 2018, cărora li s-au administrat antibiotice pe durata spitalizării. RA suspectate au fost colectate din fișele medicale și prin interviuarea copiilor și a părinților.

### **Study 1. Reactogenitatea și evenimentele adverse apărute după administrarea vaccinului hexavalent**

**Obiective:** Acest studiu a urmărit monitorizarea EA așteptate și EAM apărute în urma administrării vaccinului hexavalent în practica generală.

**Materiale și metode:** În acest studiu observațional prospectiv au fost incluși copii vaccinați cu vaccinul hexavalent, indiferent de doza de vaccin primită. Vaccinul hexavalent a fost administrat intramuscular singur (Hexa singur) sau administrat concomitent cu alte vaccinuri (Hexa co-ad) la vârsta de 2, 4 și 11 luni, conform programului național de imunizare. EA așteptate la locul administrării (durere, roșeață și inflamație) și EA generale așteptate (febră, iritabilitate, scăderea apetitului, diaree și vărsături) au fost înregistrate pentru o perioadă de 4 zile după fiecare vaccinare. EAM au fost colectate timp de 6 luni post-vaccinare.

**Rezultate:** 211 de copii au fost incluși în studiu. 255 doze de vaccin hexavalent au fost administrate singure și 101 doze au fost co-administrate cu alte vaccinuri. Durerea a fost cel mai frecvent EA local așteptat. Iritabilitatea a fost cel mai frecvent raportat EA general așteptat, indiferent dacă vaccinul hexavalent a fost administrat singur (44.8%) sau co-administrat cu alte vaccinuri (57.3%). Febra a fost mai frecvent raportată în grupul Hexa co-ad (28.1%) în comparație cu grupul Hexa singur (13.7%). Febra  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  a fost raportată la un copil când vaccinul hexavalent a fost co-administrat cu alte vaccinuri. Nu a fost raportat niciun caz de convulsie febrilă. 349 de EAM au fost înregistrate pentru 143 de copii (Hexa singur: 244 EAM la 93 de copii; Hexa co-ad: 105 EAM la 50 de copii). În prima lună după vaccinare, incidența EAM a fost comparabilă în grupurile Hexa singur și Hexa co-ad (0.29 EAM/copil vs. 0.32 EAM/copil). Infecțiile au fost majoritatea EAM raportate (Hexa singur: 87.7%; Hexa co-ad: 91.4%). 13 EA grave au fost raportate (Hexa singur: 11 EA; Hexa co-ad: 2 EA) și niciun caz de deces.

**Concluzii:** Frecvența EA așteptate a fost similară la administrarea vaccinului hexavalent singur și după administrarea concomitentă cu alte vaccinuri, cu excepția febrei. Incidența MAE a fost comparabilă între grupurile Hexa singur și Hexa co-ad. Acest studiu confirmă informațiile de siguranță ale vaccinului hexavalent.

---

## Studiul 2. Evenimentele adverse apărute în urma administrării vaccinului rujeolic-oreion-rubeolic

**Obiective:** Scopul acestui studiu a fost evaluarea EA așteptate și EAM apărute după administrarea vaccinului rujeolic-oreion-rubeolic (ROR).

**Materiale și metode:** EA au fost înregistrate pe o perioadă de 6 luni la copiii vaccinați cu vaccinul ROR conform programului național de imunizare. Programul național de imunizare recomandă administrarea a două doze de vaccin ROR la vârsta de 12 luni și 5 ani. Copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 luni au fost incluși în Grupul 1 și copiii cu vârsta între 4 și 7 ani în Grupul 2. Vaccinul ROR a fost administrat intramuscular sau subcutanat singur sau concomitent cu alte vaccinuri. EA așteptate apărute la locul administrării (durere, roșeață și inflamație) și cele generale (rinită, tuse uscată și urticarie) au fost înregistrate pentru 4 zile după vaccinare. EAM și EA grave au fost colectate timp de 6 luni. Cauzalitatea EAM a fost evaluată folosind algoritmul simplificat al Organizației Mondiale a Sănătății și a fost clasificată în: probabil legată de vaccinare, posibil legată de vaccinare, probabil fără legătura cu vaccinarea și fără legătură cu vaccinarea.

**Rezultate:** 216 copii au primit 219 doze de vaccin ROR: 123 copii în Grupul 1 și 93 copii în Grupul 2. A fost raportat cel puțin un EA așteptat la 15.74% dintre copii (Grupul 1: 14.63%; Grupul 2: 17.20%). Frecvența EA locale așteptate a fost de 14.97% după administrarea intramusculară și de 9.18% după administrarea subcutanată. Nu s-au înregistrat evenimente adverse locale de gradul 3. Rinita a fost EA general așteptat cel mai frecvent raportat (17 copii, 7.87%). Urticaria a fost înregistrată la doi copii din Grupul 2.

Au fost raportate 196 de EAM în Grupul 1 și 46 în Grupul 2. Infecțiile au fost majoritatea EAM raportate în ambele grupuri. Incidența EAM a fost mai mică în Grupul 2 în comparație cu Grupul 1. Un copil a avut rujeolă post-vaccinală care a apărut în ziua 7 după vaccinare. Trei evenimente adverse au fost considerate posibil legate de vaccinare: diareea, durerea abdominală și simptomele de intestin iritabil. Cazul de rujeolă și unul de febră au fost considerate probabil legate de vaccin. Cele 5 EAM s-au rezolvat fără sechele. 12 EA grave au fost înregistrate și niciuna nu a fost asociată cu vaccinarea. Nu s-a înregistrat niciun deces.

**Concluzii:** EA așteptate și EAM au fost raportate mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 luni, comparativ cu cei cu vârsta 4–7 ani. Au fost identificate cinci evenimente adverse care au fost sau ar fi putut fi cauzate de vaccin. Nu s-au înregistrat EA grave care să fie asociate cu vaccinarea, astfel rezultând un raport beneficiu/risc pozitiv la vaccinul ROR. Nu au fost identificate noi probleme de siguranță legate de vaccinul ROR.

### **Studiul 3. Reactogenitatea și siguranța pe termen scurt a vaccinului pneumococic conjugat**

**Obiective:** Acest studiu a urmărit EA așteptate pentru o perioadă de 4 zile și EAM în decurs de 30 zile după administrarea vaccinului pneumococic conjugat (PCV).

**Materiale și metode:** Copiii sub 2 ani vaccinați PCV au fost incluși în studiu, indiferent de doza de PCV administrată. PCV a fost administrat intramuscular singur sau concomitent cu alte vaccinuri, în diferite scheme de vaccinare în funcție de vârsta copiilor. EA așteptate la locul administrării (durere, roșeață și inflamație) și EA generale așteptate (febră, iritabilitate, scăderea apetitului, diaree și vărsături) au fost înregistrate pentru o perioadă de 4 zile după fiecare vaccinare. EAM apărute în prima lună post-vaccinare sunt prezentate.

**Rezultate:** 98 de copii au primit 187 doze de PCV. 79 doze de PCV au fost administrate singure și 108 doze concomitent cu alte vaccinuri. 88.8% dintre copii au fost vaccinați conform schemei de vaccinare 3+1 (3 doze PCV în imunizarea primară și 1 doză de rapel). Durerea a fost cel mai raportat EA local așteptat, aceasta fiind raportată în 32.1% de chestionare. La vaccinarea primară, rata de durere a fost de 31.8%, roșeața de 23.2% și inflamați de 13.9%. După doza de rapel, rata de durere a fost de 33.3%, roșeața de 30.6% și inflamația de 22.2%. Nu s-a înregistrat edem difuz al membrului injectat. Iritabilitatea (49.7%) și febra (25.7%) au fost cele mai frecvente EA generale așteptate. Febra  $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$  a fost înregistrată la un copil căruia i s-a administrat PCV concomitent cu alte vaccinuri. Nu a fost raportat niciun caz de convulsie febrilă. Cu excepția vărsăturilor, EA generale așteptate au fost mai frecvente după doza de rapel în comparație cu vaccinarea primară.

29 EAM au fost înregistrate la 22 de copii în prima lună post-vaccinare. Din cele 29 EAM, două au fost grave și au condus la spitalizare. Incidența EAM a fost de 0.16 la copiii care au primit PCV singur și 0.36 la copiii care au primit cel puțin o doză PCV co-administrat cu alte vaccinuri.

**Concluzii:** Frecvența EA așteptate este mai mare după doza de rapel decât după dozele primare. Nu au fost identificate noi probleme de siguranță legate de PCV în cele 30 zile după vaccinare, acest studiu confirmând siguranța vaccinului pneumococic deja cunoscută.

### **Studiul 4. Reactogenitatea și siguranța pe termen scurt a vaccinului rotavirus**

**Obiective:** Obiectivul acestui studiu a fost de monitorizare a EA așteptate și EAM apărute în prima lună după administrarea vaccinului rotavirus (RV) la sugari.

**Materiale și metode:** Au fost incluși în studiu sugarii vaccinați cu vaccinul RV, indiferent de vârsta lor de vaccinare sau de doza de vaccin RV administrat. Vaccinul RV a fost administrat oral singur sau concomitent cu alte vaccinuri. Toți sugarii au fost



vaccinați cu vaccinul RV monovalent iar schema de vaccinare a prevăzut 2 doze de vaccin RV administrate la sugari până la 6 luni. EA așteptate au fost colectate în a patra zi de vaccinare prin intermediul unui chestionar online. Febra, iritabilitatea, scăderea apetitului, diareea, vărsăturile, tuse seacă și tulburile de somn au fost EA așteptate înregistrate. EAM apărute în prima lună după vaccinare au fost colectate din fișele sugarilor, furnizate de părinți la vizitele de vaccinare ulterioare și prin contact telefonic cu aceștia.

**Rezultate:** 68 de sugari au fost incluși și au primit 110 doze de vaccin RV. Iriritabilitatea (33.64%) și diareea (18.18%) au fost cele mai comune EA așteptate. EA așteptate au fost raportate mai frecvent după prima doză de vaccin RV în comparație cu a doua doză de vaccin RV. 3 EA așteptate severe au fost înregistrate: 2 cazuri de iritabilitate și un caz de scădere a apetitului. Nu au fost raportate cazuri severe de febră, diaree sau vărsături. Febra a fost raportată numai după prima doză de vaccin RV. 6 EAM (rinită și infecții la nivelul căilor respiratorii) au fost înregistrate la 5 sugari. Niciunul dintre aceste evenimente nu au fost serioase.

**Concluzii:** EA așteptate și EAM au fost în conformitate cu EA listate în Rezumatul Caracteristic al Produsului vaccinului RV.

## Studiul 5. Siguranța antibioticelor la copii spitalizați

**Obiective:** Acest studiu a urmărit frecvența și tipul RA apărute în timpul tratamentului cu antibiotice la copii internați la spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Cluj-Napoca.

**Materiale și metode:** În acest studiu observațional prospectiv au fost înrolați copii sub 18 ani cărora le-au fost prescrise antibiotice la internare sau pe durata spitalizării. Informațiile despre RA suspectate au fost colectate din fișele medicale și prin interviuarea copiilor și părinților. S-a evaluat cauzalitatea RA utilizând algoritmul de cauzalitate Liverpool, evitabilitatea folosind algoritmul de evitabilitate Liverpool. Scala de severitate Hartwig și Siegel adaptată a fost utilizată pentru a evalua severitatea RA.

**Rezultate:** 266 de copii au fost incluși în studiu, dintre care 25 (9.4%) au avut 30 RA asociate cu antibiotice. Copiii sub 2 ani au fost cei mai vulnerabili la apariția RA (1.4 RA/copil). 60.0% din RA au fost înregistrate la copii sub 2 ani, 36.7% la copii cu vârsta de 3–11 ani și 3.3% la copii cu vârsta de 12–17 ani. Tulburările gastrointestinale și cele hematologice au fost cel mai frecvent înregistrate, fiecare reprezentând 36.7% din RA. Ceftriaxona a fost responsabilă pentru 53.3% dintre RA, urmată de cefuroximă, ceftazidimă și azitromicină, fiecare fiind responsabilă de 10.0% din RA.

În urma evaluării cauzalității, 6.7% dintre RA au fost considerate certe, 40.0% probabile și 53.3% posibile. Majoritatea RA (93.3%) au fost considerate inevitabile. Un caz de diaree a fost considerat definitiv evitabil, întrucât antibioticul a fost administrat într-o infecție virală confirmată. Un caz de erupție maculopapulară a fost considerat

posibil evitabil din cauza istoricului alergic cunoscut la antibioticul administrat. 66.6% din RA au fost ușoare și 33.4% moderate ca severitate. Nicio RA nu a fost severă.

**Concluzii:** RA cauzate de antibiotice continuă să fie o problemă de sănătate și afectează în principal copiii mai mici. Tulburările gastrointestinale și hematologice au fost înregistrate cel mai frecvent, iar cefalosporinele din generația a treia au fost responsabile pentru majoritatea RA.

### **Concluzii generale**

Studiile din această lucrare contribuie la completarea profilului de siguranță al vaccinurilor și antibioticelor pediatrice disponibile în România, care deși sunt utilizate pe scară largă la copii din întreaga lume, nu este suficient caracterizat.

Primele patru studii au fost realizate pentru a caracteriza reactogenitatea și siguranța vaccinurilor care sunt incluse în programul național de imunizare din România sau sunt recomandate la sugari și copii mici. EA colectate pentru vaccinurile hexavalent, ROR, PCV și RV sunt în concordanță cu informațiile din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și nu au fost identificate probleme de siguranță, rezultând un raport beneficiu/risc pozitiv al acestor vaccinuri.

Având în vedere diferențele în ceea ce privește disponibilitatea antibioticelor în diferite țări și obiceiurile de prescriere ale acestora, al cincilea studiu oferă informații despre siguranța antibioticelor prescrise la copii spitalizați din România.

---

PHD THESIS - ABSTRACT

# Safety research of some antibiotics and vaccines in pediatrics

---

PhD Student **Noémi-Beátrix Bulik**

---

Scientific supervisor Prof. **Ovidiu Oniga**, PhD

---



**UMF**

UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	17
<b>REVIEW OF THE LITERATURE</b>	
<b>1. Pharmacovigilance in pediatric population</b>	21
1.1. Medicine response in children	21
1.2. Characteristics of adverse drug reactions	22
1.3. Risk factors for adverse drug reactions	22
1.4. Incidence and type of adverse drug reactions	22
1.5. Medicines frequently associated with adverse drug reactions	23
1.6. Issues related to drug safety in pediatric population	23
<b>2. Safety of pediatric vaccines</b>	25
2.1. Classification and type of adverse events following immunization	25
2.1.1. Classification of adverse events following immunization	25
2.1.2. Reactogenicity	26
2.1.3. Severe adverse events and adverse events of interest	26
2.2. Hexavalent vaccine	27
2.2.1. Reactogenicity	27
2.2.2. Safety	27
2.3. Measles-mumps-rubella and varicella vaccines	28
2.3.1. Reactogenicity	28
2.3.2. Safety	29
2.4. Pneumococcal conjugate vaccine	29
2.4.1. Reactogenicity	29
2.4.2. Safety	30
2.5. Rotavirus vaccine	30
2.5.1. Reactogenicity	31
2.5.2. Safety	31
2.6. Other pediatric vaccines	31
2.6.1. Human papillomavirus vaccine	31
2.6.2. Hepatitis A vaccine	32
2.6.3. Influenza vaccine	32
2.7. The impact of vaccines safety on immunization programmes	33
2.8. Characteristics of immunization in Romania	33
<b>3. Safety of antibiotics</b>	35
3.1. Beta-lactam antibiotics	35
3.1.1. Penicillins	35
3.1.2. Cephalosporins	36
3.1.3. Carbapenems	36
3.2. Macrolides	36

---

3.3. Fluoroquinolones	37
3.4. Other antibiotics	38
3.4.1. Aminoglycosides	38
3.4.2. Glycopeptides	38
3.4.3. Sulfonamides	38
3.4.4. Tetracyclines	38
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Main objectives</b>	43
<b>2. General methodology</b>	45
<b>3. Study 1. Reactogenicity and adverse events following hexavalent vaccination</b>	47
3.1. Introduction	47
3.2. Objectives	47
3.3. Materials and methods	47
3.3.1. Study population and vaccines	47
3.3.2. Outcome measures	48
3.3.3. Statistical analysis	49
3.4. Results	50
3.4.1. Solicited local and general adverse events	51
3.4.2. Medically attended adverse events	56
3.4.3. Serious adverse events	59
3.5. Discussion	59
3.6. Conclusions	61
<b>4. Study 2. Adverse events following measles-mumps-rubella vaccination</b>	63
4.1. Introduction	63
4.2. Objectives	63
4.3. Materials and methods	63
4.3.1. Study design and population	63
4.3.2. Data collection	64
4.3.3. Data evaluation	65
4.4. Results	65
4.4.1. Solicited adverse events	66
4.4.2. Medically attended adverse events	68
4.4.3. Causality of medically attended adverse events	69
4.4.4. Serious adverse events	70
4.5. Discussion	70
4.6. Conclusions	72
<b>5. Study 3. Reactogenicity and short-term safety of pneumococcal conjugate vaccine</b>	73
5.1. Introduction	73
5.2. Objectives	73

5.3. Materials and methods	74
5.3.1. Study design and population	74
5.3.2. Vaccines and vaccination schedule	74
5.3.3. Outcome measures	75
5.3.4. Data analysis	76
5.4. Results	76
5.4.1. Solicited local adverse events	77
5.4.2. Solicited general adverse events	79
5.4.3. Medically attended adverse events	82
5.5. Discussion	84
5.6. Conclusions	85
<b>6. Study 4. Reactogenicity and short-term safety of rotavirus vaccine</b>	<b>87</b>
6.1. Introduction	87
6.2. Objectives	88
6.3. Materials and methods	88
6.3.1. Study design and population	88
6.3.2. Outcome measures	89
6.3.3. Data analysis	89
6.4. Results	90
6.4.1. Solicited adverse events	91
6.4.2. Medically attended adverse events	95
6.5. Discussion	96
6.6. Conclusions	97
<b>7. Study 5. Safety of antibiotics in pediatric inpatients</b>	<b>99</b>
7.1. Introduction	99
7.2. Objectives	99
7.3. Materials and methods	99
7.3.1. Study design and participants	99
7.3.2. Data collection	100
7.3.3. Data analysis	100
7.4. Results	103
7.4.1. Characteristics of adverse drug reactions	105
7.4.2. Causality of adverse drug reactions	107
7.4.3. Avoidability of adverse drug reactions	108
7.4.4. Severity of adverse drug reactions	108
7.5. Discussion	110
7.5.1. Context and novelty of the study	110
7.5.2. Causality of adverse drug reactions	111
7.5.3. Avoidability of adverse drug reactions	112
7.5.4. Strengths and limitations	112
7.6. Conclusions	112
<b>8. General conclusions</b>	<b>113</b>
<b>9. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	<b>115</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>117</b>

---

**Keywords:** vaccines, solicited adverse events, medically attended adverse events, hexavalent vaccine, measles-mumps-rubella vaccine, pneumococcal vaccine, rotavirus vaccine, antibiotics, adverse drug reactions

## INTRODUCTION

Drug safety evaluation in the pediatric population faces challenges due to different physiology compared to adults.

The lack of pediatric clinical trials resulted in off-label and unlicensed use of medicines in children that increase the risk of adverse drug reactions (ADRs). Spontaneous reporting systems might be useful in the detection of safety signals in children, but under-reporting remains the main limitation of these sources. Despite the efforts of authorities to increase the number of pediatric researchers, evidence on the safety of medicines remained low in this population group.

Vaccines are administered to healthy children and their safety is very important. Any safety issue leads to vaccine hesitancy that results in outbreaks of vaccine-preventable diseases, negatively impacting the healthcare systems.

Antibiotics are often prescribed inappropriate in children and therefore the risk of ADRs is high. Even if antibiotics are frequently administered to pediatric patients, there exists a lack of data with regard to their safety.

The present research includes four studies designed to assess the reactogenicity and medically attended adverse events (MAEs) following administration of pediatric vaccines and one study designed to evaluate the patterns of ADRs during antibiotic treatment in pediatric inpatients.

## PERSONAL CONTRIBUTIONS

### General methodology

The first four studies were part of a large prospective observational study that enrolled children  $\leq 7$  years of age, vaccinated in two general practitioners' office from Cluj-Napoca, during March 2016 – April 2017. All children vaccinated were included, regardless of the vaccine or dose, for whom the parent/legal guardian signed the informed consent.

At the first vaccination visit, there were collected the demographic characteristics, feeding history for infants and toddlers, medical history, and adverse events (AEs) that occurred following prior vaccinations. Diseases, any drugs used within one month prior to vaccination and any changes in the diet of infants/toddlers in the week prior to vaccination were recorded during the subsequent vaccination visits. Information about vaccination was recorded at each vaccination visit as well.

An online questionnaire was sent to parents on day 4 after each vaccination to collect the solicited AEs from day 0 to day 3. The intensity of solicited AEs was graded on a scale from 0 to 3. MAEs and serious AEs (SAEs) were collected for 6 months post-vaccination from medical charts and by phone interview of the parents.

The fifth study was a prospective observational study assessing the safety of antibiotics in pediatric inpatients, between November 2017 – April 2018. Children admitted to the pediatric department of Infectious Diseases Hospital from Cluj-Napoca, who have been administered antibiotics during hospitalization, were included. The suspected ADRs were collected from the medical charts and by interviewing the children and their parents.

## **Study 1. Reactogenicity and adverse events following hexavalent vaccination**

**Objectives:** The present study aimed to assess the reactogenicity and MAEs occurring after hexavalent vaccination in real-world settings.

**Materials and methods:** This prospective observational study included all children vaccinated with the hexavalent vaccine, irrespective of the dose number. The hexavalent vaccine was administered intramuscularly alone (Hexa alone group) or together with other pediatric vaccines (Hexa co-ad group) at 2, 4 and 11 months of age according to the national immunization programme. Solicited local AEs (i.e., pain, redness and swelling) and general AEs (i.e., fever, irritability, loss of appetite, diarrhea and vomiting) were collected for four days following each vaccination. MAEs were recorded during 6 months post-vaccination.

**Results:** A total of 211 children were included. The hexavalent vaccine was administered alone in 255 visits and co-administered with other pediatric vaccines in 101 visits. Pain was the most common solicited local AE. Among the solicited general AEs, irritability was most frequently reported, regardless the hexavalent vaccine was administered alone (44.8%) or co-administered with other vaccines (57.3%). Overall, the incidence of fever was higher in the Hexa co-ad group (28.1%) than in the Hexa alone group (13.7%). Fever  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  was reported for one child in the Hexa co-ad group. No febrile seizure was reported. In total, 349 AEs urged medical visits in 143 children during the 6 months follow-up period (Hexa alone group: 244 MAEs in 93 children; Hexa co-ad group: 105 MAEs in 50 children). Comparable incidence of MAEs in the Hexa alone and Hexa co-ad groups was observed for the first month following vaccination (0.29 MAEs/child vs. 0.32 MAEs/child). Infectious diseases were the most common MAEs, which occurred in 87.7% and 91.4% of children in the Hexa alone group and the Hexa co-ad group, respectively. Of all MAEs, 13 SAEs occurred in 13 children (Hexa alone group: 11 SAEs; Hexa co-ad group: 2 SAEs). No death was reported.



**Conclusions:** The overall incidence of solicited local and general AEs following hexavalent vaccination tended to be similar between administration of the hexavalent vaccine alone and administration concomitantly with other pediatric vaccines, except fever. The overall incidence of MAEs was comparable between the Hexa alone group and Hexa co-ad group. This study confirmed the known safety profile of the hexavalent vaccine.

## **Study 2. Adverse events following measles-mumps-rubella vaccination**

**Objectives:** The present study aimed to assess the solicited AEs and MAEs occurring after measles-mumps-rubella (MMR) vaccination.

**Materials and methods:** Children vaccinated with MMR vaccine according to the national immunization programme were followed up 6 months. The national immunization programme recommended two MMR vaccine doses at the ages of 12 months and 5 years, respectively. Children 8–17 months of age were included in Group 1 and those 4–7 years of age in Group 2. The MMR vaccine was administered intramuscularly (IM) or subcutaneously (SC), alone or concomitantly with other pediatric vaccines. Solicited AEs at the administration site (i.e., pain, redness and swelling) and systemic AEs (i.e., rhinitis, dry cough and urticaria) were collected for 4 days post-vaccination. MAEs and SAEs occurring post-MMR vaccination were collected up to 6 months. Causality of MAEs was evaluated using a simplified WHO algorithm and was classified as follows: probably related, possibly related, probably not related and unrelated.

**Results:** A total of 216 children received 219 MMR vaccines: 123 children in Group 1 (8–17 months of age) and 93 children in Group 2 (4–7 years of age). At least one solicited local AE was reported for 15.74% children (Group 1: 14.63%; Group 2: 17.20%). Local AEs following IM and SC administration was reported for 14.97% and 9.18% children, respectively. No Grade 3 local AE was reported in any of the groups. Among the solicited general AEs, rhinitis was most commonly reported (17 children, 7.87%). Urticaria (not medically attended) was reported in two children (Group 2).

During the 6 months follow-up period, 195 and 46 AEs urged medical visit in the Group 1 and Group 2, respectively. Infections with different localization (unspecified etiology) were the most common MAEs in both groups. The incidence of MAEs was lower in Group 2 than in the Group 1. One child had post-vaccination measles with onset at day 7 post-MMR vaccination. Of all MAEs, one case of diarrhea, one case of abdominal pain and one case of irritable bowel symptoms were assessed as possibly related to vaccination. The measles case and a fever case that occurred 14 days after vaccination were assessed as probably related to vaccination. All 5 MAEs resolved without sequelae. Twelve SAEs were recorded in 11 children. None of them were considered related to vaccination. No death was reported.

**Conclusions:** Solicited AEs and MAEs were more common in younger children (8–17 months of age), as expected. Five MAEs were/may have been related to MMR vaccination. No vaccine-related SAEs were recorded, resulting in a positive benefit/risk balance of the MMR vaccine. No new safety concerns related to the MMR vaccine were identified.

### **Study 3. Reactogenicity and short-term safety of pneumococcal conjugate vaccine**

**Objectives:** The present study evaluated the frequency of the solicited AEs for four days and MAEs for 30 days following administration of pneumococcal conjugate vaccine (PCV).

**Materials and methods:** Children  $\leq 2$  years of age vaccinated with PCV were included, regardless of the vaccine dose. PCV was administered intramuscularly alone or concomitantly with other pediatric vaccines. PCV is administered in different vaccination schedules, depending on the vaccination age. Solicited local AEs (i.e., pain, redness and swelling) and general AEs (i.e., fever, irritability, loss of appetite, diarrhea and vomiting) were collected for four days following each vaccination. MAEs occurred within the first month post-vaccination are presented here.

**Results:** A total of 98 children received 187 PCV doses. Of the total PCV doses, 79 doses were administered alone and 108 doses administered concomitantly with other pediatric vaccines. 87 (88.8%) children received the 3p+1 dose schedule (3 doses in primary immunization + 1 booster dose). Pain was the most common solicited local AE, reported following 32.1% of questionnaires. Overall, the rate of pain, redness and swelling following primary series was 31.8%, 23.2% and 13.9%, respectively. Following the booster dose, the rate of pain, redness and swelling following primary series was 33.3%, 30.6%+ and 22.2%, respectively. No large swelling was recorded. The most frequently reported solicited general AEs were irritability (49.7%) and fever (25.7%). Severe fever ( $\geq 40.0^\circ\text{C}$ ) was reported for one child when PCV was co-administered. No febrile seizure was reported. Overall, except for vomiting, the solicited general AEs tended to be higher after the booster dose compared to the primary series.

A total of 29 MAEs were collected for 22 children during the first month following vaccination. Of these, two were SAEs (i.e., gastroenterocolitis) and both resulted in hospitalization. The incidence MAEs was 0.16 in children who received PCV alone and 0.36 in children who received at least one PCV dose concomitantly with other pediatric vaccines.

**Conclusions:** Solicited general AEs were more common following the booster dose than primary series. No safety concerns were identified within 30 days following PCV vaccination and the presented data confirmed the known reactogenicity and safety evidence for PCV.

---

## Study 4. Reactogenicity and short-term safety of rotavirus vaccine

**Objectives:** The present study aimed to evaluate the solicited AEs and MAEs occurring within four and 30 days, respectively, after RV vaccination in infants.

**Materials and methods:** Infants vaccinated with RV vaccine were included, regardless their age at vaccination or administered RV vaccine dose. RV vaccine was administered orally alone or concomitantly with other pediatric vaccines. The mono-valent RV vaccine was administered to all infants and two doses are recommended in infants up to 6 months of age. The reactogenicity of RV vaccine was assessed within four days following each vaccination *via* an online questionnaire. The requested solicited AEs were fever, irritability, loss of appetite, diarrhea, vomiting, rhinitis, dry cough and sleep disturbances (falling asleep hard/sleeping more or less than usual). MAEs occurring during the first month post-vaccination were collected from the medical charts and provided by parents on subsequent vaccination visits/phone interviews.

**Results:** A total of 68 infants were included and received 110 RV vaccine doses. Overall, irritability (33.64%) and diarrhea (18.18%) were the most common AEs. The solicited AEs were reported more frequently following the first RV vaccine dose compared to the second RV vaccine dose. A total of three severe solicited AEs were reported: two cases of irritability and one case of loss of appetite. No severe diarrhea, vomiting and fever were reported within the four days following RV vaccination. Fever was reported after the first RV vaccine dose only. During the first 30 days following vaccination, six MAEs (i.e., rhinitis and respiratory tract infection) occurred in five infants. None of MAEs were serious.

**Conclusions:** The observed solicited AEs and MAEs were in line with the AEs listed in the Summary of Product Characteristics of RV vaccines.

## Study 5. Safety of antibiotics in pediatric inpatients

**Objectives:** The objective of the present study was to evaluate the frequency and type of ADRs during antibiotic treatment in children hospitalized at the pediatric department of Infectious Diseases Hospital from Cluj-Napoca.

**Materials and methods:** Children up to 18 years of age who have been administered antibiotic treatment at admission or during hospitalization were consecutively enrolled in this prospective observational study. Information on suspected ADRs were collected from the medical records and by interviews with children and their parents. The causality and avoidability of ADRs was evaluated using the Liverpool ADR causality assessment tool and the Liverpool ADR avoidability assessment tool, respectively. Severity of the ADRs was assessed using the Modified Hartwig and Siegel severity scale.

**Results:** 266 children were included in the study. Totally, there were recorded 30 ADRs related to antibiotics in 25 (9.4%) children. Children up to 2 years of age were most susceptible to ADRs (1.4 ADRs/child). 60.0% of ADRs were recorded in children aged  $\leq 2$  years, 36.7% in children aged 3–11 years and 3.3% in children aged 12–17 years. The most frequently recorded ADRs were gastrointestinal disorders and hematological disorders (for both 36.7%). Ceftriaxone was most commonly involved (53.3%), followed by cefuroxime, ceftazidime and azithromycin (for each 10.0%).

Out of 30 ADRs, 6.7% of ADRs were deemed definite, 40.0% probable and 53.3% possible. Almost all ADRs (93.3%) were deemed not avoidable. One ADR (diarrhea) was assessed as definitely avoidable due to administration of antibiotic in confirmed viral infection. One of the erythematous maculopapular eruption was deemed possible avoidable due to known history of allergy to the administered antibiotic. The overall severity assessment was found mild in most of ADRs (66.6%), followed by moderate (33.4%). No severe ADR was recorded.

**Conclusions:** Antibiotic-induced ADRs continue to represent a threat to the health of pediatric patients, mainly affecting younger children. Gastrointestinal and hematological disorders were most commonly recorded and third-generation cephalosporins were responsible for most ADRs. Most of ADRs were unavoidable and the avoidable ADRs were associated with inappropriate prescribing.

## General conclusions

The studies from this work provided insight into the safety profile of pediatric vaccines and antibiotics available in Romania, which are extensively used in the pediatric population worldwide, but the pattern of adverse events associated with these medicines was not completely characterized.

The first four studies were developed to outline the reactogenicity and safety of vaccines that are included in the Romanian national immunization programme or recommended in infants and young children. The AEs collected for the four vaccines are in line with the information from the Summary of Product Characteristics and no safety concerns were identified, resulting in a positive benefit-risk balance of these vaccines.

Considering the differences regarding the availability and prescription patterns of antibiotics in the European countries, the fifth study yielded information on the antibiotics' safety in the pediatric patients from Romania.