

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

E' tempo di coinvolgere i cittadini

Secondo le raccomandazioni delle principali agenzie regolatorie (FDA, EMA e AIFA), le creme Elidel® (a base di pimecrolimus) e Protopic® (a base di tacrolimus) dovrebbero essere prescritte da centri ospedalieri o da specialisti come terapia di seconda linea nel trattamento della dermatite atopica, in adulti che non hanno risposto adeguatamente o sono risultati intolleranti ai corticosteroidi topici. Dovrebbe essere evitato l'uso continuo a lungo termine, nei bambini andrebbero usate con grande cautela e in ogni caso sopra i due anni d'età. Eppure sono prescritte come terapia di prima linea non solo per la dermatite atopica, ma anche per la vitiligine, la psoriasi e altri tipi di dermatite. Talvolta sono prescritte a bambini di pochi mesi d'età. Sono usate ininterrottamente per mesi o in alcuni casi per anni e causano effetti indesiderati tanto più gravi quanto più a lungo sono applicate. A fornire queste informazioni sono i cinquecento consumatori che hanno risposto al nostro invito pubblicato sul web: "raccontaci la tua esperienza con Elidel® e Protopic®". I dati, raccolti a partire da giugno 2006, sono stati elaborati e presentati all'EMA, al gruppo di lavoro aperto alle associazioni. Un'ottima occasione per riflettere sul valore aggiunto del coinvolgimento dei consumatori in farmacovigilanza. A oggi sono pochi i Paesi che autorizzano la segnalazione diretta dei cittadini. In Italia la legge lo consente, ma questa possibilità è poco promossa e quindi sottoutilizzata. Se a ciò si aggiunge il fatto che le segnalazioni degli operatori sanitari, pur se in aumento, sono al di sotto dello standard definito dall'OMS, si comprende che non dare voce ai cittadini sarebbe una grande occasione sprecata, soprattutto perché sono loro a utilizzare i farmaci e a farne esperienza diretta. Inoltre, se adeguatamente stimolati, i pazienti segnalano in maniera dettagliata e precisa, oltre che in gran quantità. Secondo la definizione dell'OMS, la farmacovigilanza si deve occupare di rilevare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti indesiderati e ogni altro problema correlato all'uso dei farmaci. Ed è in particolare su questi "altri problemi" che i consumatori possono offrire un contributo originale. Nelle loro testimonianze infatti non si limitano a elencare le reazioni avverse, ma ci parlano (direttamente) della carenza comunicativa con il curante e (indirettamente) ci permettono di individuare casi di prescrizioni poco appropriate, di uso *off label* e di impiego non corretto dei farmaci.

Aumentare la consapevolezza dei cittadini per aiutarli a svolgere il loro ruolo insostituibile a vantaggio di tutti per un uso più sicuro dei farmaci: su questo chi si occupa di farmacovigilanza dovrebbe iniziare a riflettere.

IL RUOLO CHIAVE DEI CONSUMATORI

Maira Stefani

Altroconsumo (associazione indipendente di consumatori)

IN PRIMO PIANO

Isotretinoina e rischio teratogeno

L'isotretinoina, indicata nel trattamento delle forme gravi di acne refrattarie alla terapia standard con antibiotici sistemici e topici, fa parte dei farmaci (circa una trentina) con un elevato rischio teratogeno. Dal 2005 il farmaco è soggetto al Programma di prevenzione del rischio teratogeno approvato dall'EMA e dall'AIFA e rivolto a medici, farmacisti e aziende farmaceutiche, in cui sono indicate le modalità di prescrizione, dispensazione, distribuzione, monitoraggio e gestione di eventuali casi di sospetta esposizione embrio-fetale al farmaco. Per rafforzare ulteriormente tale Programma è stato introdotto uno specifico modulo per la prescrizione di isotretinoina a uso sistemico, suddiviso in due parti: una per il dermatologo, che deve effettuare la prima prescrizione; l'altra per il medico di medicina generale (MMG) o per il dermatologo nel caso segua l'intera terapia. Il modulo permette di identificare il ruolo e le responsabilità del dermatologo e del MMG nelle varie fasi della terapia. Infatti, il dermatologo dovrà prescrivere per la prima volta il farmaco secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate, informare la paziente sul rischio teratogeno, consegnarle la guida alla terapia e alla contraccezione, acquisire il consenso informato e verificare che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace un mese prima dell'inizio della terapia. Il MMG o il dermatologo seguirà la paziente per l'intera durata della terapia verificando il test di gravidanza, prima dell'inizio, durante e almeno un mese dopo la fine del trattamento. Il modulo, consegnato alla paziente alla prima prescrizione, rimarrà alla paziente stessa che lo dovrà presentare al medico alle successive prescrizioni. Il modulo non deve essere compilato per i pazienti di sesso maschile per i quali la prima prescrizione deve essere comunque effettuata dal dermatologo. Il modulo non costituisce un superamento del Programma che rimane tuttora in vigore.

Immacolata Pagano
AIFA

- 3 Gli antibiotici che allungano il QT
- 4 L'antinfiammatorio topico tradisce col sole
- 7 Inibitori di pompa protonica e psiche
- 8 I dati italiani sulle reazioni da anticorpi monoclonali

REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA
SEMPRE AGGIORNATE NELLA
VERSIONE ON LINE DI REAZIONI.
BASTA REGISTRARSI NEL SITO
<http://aifa.progettoecce.it>
PER ACCEDERE GRATUITAMENTE
ALLA NEWSLETTER DELL'AIFA

Le interazioni con il sevelamer

OBIETTIVI Il sevelamer è usato correntemente per la riduzione dell'iperfosforemia nei pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi o dialisi peritoneale. La sua azione è dovuta al fatto che questo polimero non assorbibile contiene del cloro che può essere scambiato con il fosforo. In tal modo il fosforo introdotto con gli alimenti viene legato ed eliminato. Proprio l'azione legante può però interferire con l'azione o l'assorbimento di alcuni farmaci.

METODI La redazione di *Prescrire* ha cercato di rispondere alla domanda se queste possibili interazioni farmacologiche possono avere conseguenze cliniche e come si possa prevenirle, analizzando la letteratura scientifica e le segnalazioni nelle varie banche dati.

RISULTATI Il sevelamer può legare la furosemide, riducendone l'assorbimento intestinale, causando in tal modo un'anuria. E' quanto accaduto in una donna di 64 anni in emodialisi che aveva una diuresi giornaliera di 950 ml grazie al diuretico e che è andata incontro a due episodi di anuria successivi dopo la somministrazione del sevelamer. A riprova il sevelamer è stato reintrodotta in terapia ma a distanza dalla furosemide che ha così svolto correttamente la sua azione.

Il sevelamer fissa gli acidi biliari e riduce l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K e acido folico); riduce inoltre le concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci se preso nello stesso momento: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile, ciprofloxacina e levotiroxina.

Infine il sevelamer risente degli inibitori di pompa protonica come dimostrato dal caso di una paziente che prendeva omeprazolo e sevelamer con un buon controllo della fosforemia. All'aumento però del dosaggio del protettore gastrico è comparsa una iperfosforemia. In sostanza ci sarebbe una riduzione delle capacità leganti del sevelamer se il pH gastrico è troppo elevato.

COMMENTO Se è necessario, il sevelamer va introdotto in terapia lontano dagli altri farmaci per evitare che ne possa ridurre le concentrazioni e quindi l'azione o che possa essere a sua volta influenzato negativamente.

 Anonimo. Sévelamer: diminue les effets de nombreux médicaments. *Prescrire* 2009;29:112.

L'inibitore di pompa interferisce con l'azione

OBIETTIVI Valutare se la somministrazione di un inibitore della pompa protonica a scopo protettivo gastrico in un paziente che ha avuto una sindrome coronarica acuta in terapia con clopidogrel possa influenzare l'azione dell'antiaggregante.

METODI E' stato condotto da un gruppo di cardiologi d'oltreoceano uno studio retrospettivo di coorte che ha analizzato 8.205 soggetti con una sindrome coronarica acuta trattati con clopidogrel in 127 ospedali statunitensi tra il 2003 e il 2006. L'esito combinato valutato era la mortalità da tutte le cause

e il tasso di riospedalizzazione per un nuovo evento ischemico cardiaco acuto.

RISULTATI Il 63,9% dei pazienti aveva ricevuto la doppia prescrizione (inibitore di pompa protonica più clopidogrel) al momento della dimissione o nel periodo successivo, il 36,1% era stato invece posto in terapia con il solo antiaggregante. L'esito combinato di mortalità e nuova ospedalizzazione si verificava più spesso nei soggetti trattati anche con il protettore gastrico (29,8% rispetto a 20,8% nei pazienti trattati con solo antiaggregante). All'analisi multivariata il rischio di morte o nuovo ricovero era si-

Isotretinoina in gravidanza nonostante il rischio teratogeno

OBIETTIVI L'azione teratogena dell'antiacne isotretinoina è cosa nota e dovrebbero essere prese le dovute cautele per il suo utilizzo in caso di donne in età fertile. Ciononostante può capitare che il farmaco venga preso da una donna gravida. Quanto è frequente questa situazione?

METODI Per rispondere alla domanda la Commissione nazionale di farmacovigilanza francese ha analizzato le segnalazioni di gravidanza in donne esposte all'isotretinoina raccolte dall'Agenzia stessa, dall'azienda produttrice del farmaco o dai centri di riferimento per gli agenti teratogeni.

RISULTATI Sono state raccolte in tutto 147 segnalazioni di uso di isotretinoina in gravidanza tra il 2003 e il 2006. La fascia d'età andava dai 16 anni ai 44 anni. In 89 casi la gravidanza è iniziata durante il trattamento antiacne, in 34 la gravidanza è iniziata il mese successivo alla sospensione del prodotto e nei restanti 24 casi la gravidanza era già in corso quando è stato prescritto il farmaco teratogeno. Nel 41% dei casi le donne rimaste gravide avevano usato un metodo contraccettivo, mentre nel 19% dei casi non l'avevano usato e nei restanti il dato non era noto. Solo per 103 donne era conosciuto l'esito della gravidanza: ci sono state 5 malformazioni, di cui due agenesie cerebellari vermiane. In 15 casi il farmaco era stato preso senza una prescrizione da parte del medico. D'altra parte un'inchiesta condotta oltrealpe sostiene che solo nel 15% delle pazienti trattate con isotretinoina sono state seguite alla lettera le raccomandazioni e prescrizioni d'uso.

COMMENTO Anche quando gli effetti avversi di un farmaco sono noti c'è sempre il rischio che il medico o il paziente lo utilizzino in maniera non corretta. Nel caso dei farmaci teratogeni occorre sempre pensare alla possibile gravidanza in donne in età fertile e quindi fare le dovute riflessioni prima di somministrarli. La contraccezione è in questi casi d'obbligo, deve avere una *compliance* assoluta e deve durare oltre il termine della terapia con il farmaco teratogeno. Le donne devono essere adeguatamente informate al riguardo (vedi articolo a pagina 1).

 Anonimo. Isotrétinoïne: trop de grossesses exposées. *Prescrire* 2009;29:107.

del clopidogrel

gnificativamente maggiore in caso di uso dell'inibitore di pompa (odds ratio aggiustato: 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,41). Anche le procedure di rivascolarizzazione erano più frequenti in questi pazienti (15,5% rispetto a 11,9% nei pazienti in monoterapia, odds ratio aggiustato: 1,49, limiti di confidenza al 95% da 1,30 a 1,71). Nell'esito combinato il maggior peso era dato comunque dai nuovi ricoveri più che dalla mortalità.

COMMENTO E' frequente la prescrizione di un inibitore di pompa in un soggetto posto in terapia preventiva con

clopidogrel e acido acetilsalicilico. L'interazione tra antiaggregante e inibitore di pompa riduce però l'azione del primo riducendone parallelamente l'efficacia. I due farmaci d'altra parte sono metabolizzati entrambi a livello epatico dal citocromo p450. Il consiglio è quindi di valutare con cura il rischio di ulcera peptica prima di somministrare di routine l'inibitore di pompa protonica, facendo una corretta analisi rischio-beneficio.

 Ho M, Maddox T, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.

I farmaci per la fertilità non mettono a rischio l'ovaio

OBIETTIVI I risultati di alcuni studi hanno creato una certa preoccupazione sui farmaci usati per stimolare la fertilità e il rischio di cancro dell'ovaio. Per chiarire questa relazione alcuni epidemiologi danesi hanno condotto un ampio studio di popolazione.

METODI Sono state seguite 54.362 donne con problemi di infertilità in tutti i centri specializzati danesi tra il 1963 e il 1998; l'età media delle donne alla prima valutazione per l'infertilità era trent'anni, mentre al termine del follow up era di 47 anni. Sono stati valutati, dopo correzione per i fattori di confondimento, gli effetti dei quattro gruppi di farmaci usati per l'infertilità (gonadotropine, clomifene, coriogonadotropina umana, ormone di rilascio delle gonadotropine) sul rischio di cancro dell'ovaio.

RISULTATI All'analisi non emergeva alcun aumento di rischio di cancro dell'ovaio con le gonadotropine (rapporto di rischio 0,83, limiti di confidenza al 95% da 0,50 a 1,37), il clomifene (rapporto di rischio 1,14, limiti di confidenza al 95% da 0,79 a 1,64), la coriogonadotropina umana (rapporto di rischio 0,89, limiti di confidenza al 95% da 0,62 a 1,29) o l'ormone di rilascio delle gonadotropine (rapporto di rischio 0,80, limiti di confidenza al 95% da 0,42 a 1,51). Non si è neppure osservata una relazione tra cancro dell'ovaio e numero di cicli delle varie terapie o lunghezza del follow up.

COMMENTO A oggi non ci sono prove convincenti di un aumento del rischio di cancro dell'ovaio in donne stimulate per aumentare la fertilità anche se occorre attendere i dati di questa coorte danese tra un po' di anni quando la maggior parte delle donne avrà raggiunto l'età di maggior rischio per la comparsa di cancro dell'ovaio.

 Jensen A, Sharif H, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *Brit Med J* 2009;338:b249.

Fluorochinoloni e macrolidi associati all'allungamento del QT

OBIETTIVI Tra i farmaci non cardiovascolari che possono causare un allungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma gli antibiotici ricoprono un ruolo rilevante visto il loro ampio uso. Capire quali molecole abbiano un maggior rischio e quanto vengano usate era l'obiettivo di uno studio condotto in 14 paesi europei (Italia compresa).

METODI Anzitutto sono stati classificati i diversi antibiotici in base alla loro influenza sul QT utilizzando come riferimento le prove pubblicate in letteratura, dalla classe meno rischiosa (nessuna segnalazione) a quella a maggior rischio (segnalazioni di torsioni di punta). Questi dati sono stati poi incrociati con i dati di utilizzo di questi farmaci a distanza di otto anni, cioè nel 1998 e nel 2005, nei vari paesi europei. Il consumo era indicato come dosi giornaliere per mille abitanti al giorno (DID).

RISULTATI Su 21 principi attivi valutati, nove appartenevano alla classe a maggior rischio, e in particolare si trattava di sei fluorochinoloni (ciprofloxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e sparfloxacina) e di tre macrolidi (azitromicina, claritromicina ed eritromicina). Il loro consumo è aumentato significativamente negli otto anni studiati in molti paesi europei, ma soprattutto in Italia (passando da 4,1 DID del 1998 a 6,5 nel 2005, tenendo presente per esempio che in Svezia i dati per i medesimi periodi erano 1,3 e 1,2 rispettivamente). Se si analizzano poi i dati specifici per singolo farmaco emerge che il più usato tra quelli a rischio era la claritromicina (3 DID in Italia).

COMMENTO Nonostante le avvertenze dei possibili rischi di torsioni di punta con alcuni antibiotici, specie fluorochinoloni e macrolidi che in alcuni casi hanno portato anche al ritiro dal commercio, l'uso di queste molecole è ancora ampio, specie per alcune. Ciò è vero ancor più in Italia rispetto agli altri paesi europei tanto da suggerire un'analisi separata dei dati per capire se l'appropriatezza prescrittiva nel nostro paese è rispettata e se c'è conoscenza tra i prescrittori del rischio di aritmie. Occorre sempre evitare la somministrazione di questi farmaci in soggetti con altri fattori di rischio per torsioni di punta.

 Raschi E, Poluzzi E, et al. Exposure to antibacterial agents with QT liability in 14 European countries: trends over an 8-year period. *Brit J Clin Pharmacol* 2009;67:88-98.

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente. Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Laura Sottosanti

Agenzia Italiana del Farmaco

Quando il gel

La storia

Federica è una ragazza di 26 anni che si infortuna procurandosi una leggera contusione al braccio sinistro giocando a pallavolo. A causa del dolore applica un leggero strato di un gel a base di ketoprofene sulla parte contusa. Qualche giorno dopo Federica va al mare e la sera comincia ad avvertire prurito sulla parte su cui ha spalmato il gel che nel frattempo è diventata rossa fino a scatenare una reazione simil ustione con vesciche su tutto il braccio.

Il giorno dopo la reazione si estende anche all'avambraccio tanto che Federica decide di andare al Pronto soccorso dove le viene diagnosticata una grave dermatite bollosa allergica da fotosensibilizzazione (ustione di I e II grado) con danno funzionale.

Dopo una infusione di steroide e la prescrizione di un antistaminico, Federica viene inviata nel Reparto di dermatologia dove viene sottoposta a ripetute medicazioni, a una terapia a base di cortisone, di antibiotico e di antistaminico e al divieto assoluto di esposizione al sole. La situazione con il passare del tempo migliora, lasciando comunque un danno estetico alla donna.

FOTOSENSIBILIZZAZIONE DA KETOPROFENE

Che cosa dice la letteratura

In letteratura internazionale sono riportati numerosi casi di reazioni di fotosensibilizzazione da ketoprofene.

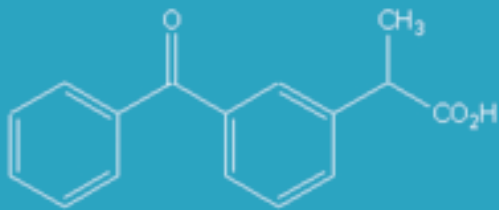
Uno studio francese di sorveglianza, condotto sulle segnalazioni spontanee inviate al sistema nazionale di farmacovigilanza dal settembre 1996 all'agosto 2000, ha raccolto 770 reazioni cutanee conseguenti all'uso di ketoprofene topico. I farmaci cosomministrati erano nella maggior parte dei casi antinfiammatori non steroidei topici e sistemici o fibrati e questo aumentava la gravità della condizione. Il 75% dei casi si era verificato in estate e nel 50% dei casi la diagnosi riguardava reazioni di fotosensibilizzazione. L'esito era favorevole e la durata dell'evoluzione dipendeva dal trattamento corticosteroidico sistemico o topico messo in atto. Le reazioni erano gravi per il 30% dei casi e più dell'80% era esteso oltre la zona di applicazione. Nel 23% dei casi i *photopatch*

test avevano mostrato prove di fotoallergia a ketoprofene e fotoallergia crociata con acido tiaprofenico, fenofibrati, oxibenzone e benzofenone. Gli autori concludevano lo studio affermando che la fotoallergia era dovuta alla struttura comune benzoilchetonica e non alla funzione arilpropionica del ketoprofene.¹

Uno studio condotto dalla Università di Lund, in Svezia, ha registrato in due anni 35 casi di sospette reazioni allergiche o fotoallergiche conseguenti all'uso di gel contenenti ketoprofene visitati presso il Dipartimento di dermatologia ambientale e occupazionale. Il gruppo di ricerca ha eseguito *photopatch test* nei 35 soggetti: 33 erano allergici al ketoprofene e due anche ad altri componenti del gel (per esempio essenza di olio di lavanda).² Uno studio retrospettivo su reazioni allergiche da FANS per uso topico è stato eseguito in due ospedali spagnoli, relativamente al periodo 1996-2001. Dall'analisi dei dati, il ketoprofene era il farmaco antinfiammatorio non steroideo più allergenico, essendo responsabile del 28% dei casi di allergia e dell'82% dei casi di fotoallergia, nonostante non fosse il FANS topico più usato.³

Un gruppo di ricercatori francesi ha eseguito su 20 pazienti con dermatite attribuita al ketoprofene test sia con ketoprofene sia con altri componenti del gel. La reazione era stata grave nel 47% dei casi tanto da dover ricorrere alla terapia corticosteroidica sistemica. Dall'analisi degli esami eseguiti il ketoprofene era responsabile dell'allergia in tutti i casi (17 casi di fotoallergia, un caso di dermatite da contatto senza fotoallergia e due casi di fotoallergia aggravata). Cinque pazienti erano reattivi anche ad altri componenti del gel usati per la loro fragranza come *Lavandula augustifolia* e *Citrus aurantium dulcis*.⁴

In più studi è stato confermato il ruolo di alcuni eccipienti sulla comparsa delle dermatiti da contatto. In uno studio è emerso che su 33 pazienti 11 erano positivi all'olio di lavanda e di neroli.⁵ In un altro studio, utilizzando *photopatch test*, gli autori hanno anche dimostrato la frequente reazione crociata del ketoprofene con l'aldeide cinnamica e il balsamo del Perù usati per la loro



I MEDICINALI CONTENENTI IL PRINCIPIO ATTIVO KETOPROFENE:

Alket, Artrosilene, Dolgosin, Euketos, Fastum, Flexen, Ibifen, Isofenal, Keplat, Ketartrium, Ketofarm, Ketodol, Ketoplus, Ketoprofene

Almus, Ketoprofene Doc Generici, Ketoprofene Eurogenerici, Ketoprofene Sandoz, Ketoprofene Teva, Ketoprofene Union Health, Ketoselect, Ketum, Lasoartro, Lasonil, Liotondol, Meprofen, Oki, Orudis, Reuprofen

lascia il segno

fragranza.⁶ In una revisione, infine, *Aurantii amari floris etheroleum* e *Lavandulae etheroleum* (presenti in alcuni medicinali a base di ketoprofene) sono stati indicati come agenti scatenanti reazioni fotoallergiche o fototossiche.⁷

Il commento

L'uso del ketoprofene non è esente da effetti indesiderati che riguardano soprattutto la cute e sono principalmente dovuti a fenomeni di fotosensibilizzazione che, in linea di massima, possono verificarsi anche con altri FANS, anche se per il ketoprofene la frequenza sembra più alta. Questo tipo di reazioni sono più comunemente riportate con le formulazioni topiche a causa della più alta concentrazione di farmaco a livello della cute.

Le reazioni cutanee da ketoprofene sono da attribuire alla sua struttura chimica (funzione carbolinica) che, in seguito a fotoesposizione subisce una degradazione chimica che

porta alla formazione di radicali e di specie ossigenate reattive responsabili dei fenomeni fototossici.⁹ Studi di spettroscopia hanno infatti dimostrato che in seguito a esposizione alla luce il ketoprofene subisce un processo di

decarbossilazione, dal quale si originano radicali (il principale è il benzofenone) che provocano un'azione litica a livello delle membrane cellulari, spiegando così gli effetti collaterali associati all'assunzione del ketoprofene, in particolar modo quando questa è accompagnata da esposizione ai raggi ultravioletti.^{8,9}

Il ketoprofene può dare anche dermatiti da contatto di natura fotoallergica alla base delle quali vi è una risposta di ipersensibilità ritardata mediata dai linfociti T. Dal 1989, diversi casi di questo tipo di reazione avversa sono stati riportati con ketoprofene, soprattutto in paesi mediterranei come la Spagna e l'Italia con una alta esposizione al sole. Questo tipo di reazione si verifica in soggetti precedentemente sensibilizzati e richiede un periodo di latenza. Le lesioni sono polimorfe, eczematose e contrariamente a quelle da fototossicità sono dose dipendenti e possono estendersi anche ad aree non irradiate.⁸

I risultati di alcuni studi di fotoallergenicità condotti nelle cavie suggeriscono che uno dei fattori importanti per l'induzione della fotoallergia sia la struttura chimica del benzofenone cromoforo nella molecola del ketoprofene. Tale ipotesi si basa sul fatto che gli enantiomeri del ketoprofene (loxoprofene e flurbiprofene) non possiedono questa struttura e, di conseguenza, non hanno questo potenziale fotoallergenico.¹⁰

Il ketoprofene, essendo un derivato del benzofenone, è strutturalmente simile al fenofibrato e agli agenti benzofenone-derivati che proteggono dal sole ed è per questo motivo che possono anche occorrere reazioni di sensibilizzazione crociata.² La fotosensibilizzazione cutanea da ketoprofene è presente nelle avvertenze specifiche del farmaco. Nonostante ciò molto spesso i pazienti non sono adeguatamente informati, come nel caso di Federica, ed è per questo che i medici e i farmacisti devono avvisare i pazienti che durante il trattamento e nelle due settimane successive è controindicato esporsi alla luce solare, compreso il solarium.

CON KETOPROFENE E' CONTROINDICATO ESPORSI AL SOLE

BIBLIOGRAFIA

1. Veyrac G, Paulin M, et al. Results of a French nationwide survey of cutaneous side effects of ketoprofen gel reported between september 1996 and august 2000. *Thérapie* 2002;57:55-64.
2. Hindsen M, Zimerson E, et al. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen in southern Sweden. *Contact Dermatitis* 2006;54:150-7.
3. Diaz R, Gardezabal J, et al. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 2006;54:239-43.
4. Matthieu L, Meuleman L, et al. Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. *Contact Dermatitis* 2004;50:238-41.
5. Baudot S, Milpied B, et al. Kétoprofène gel et effets secondaires cutanés: bilan d'une enquête sur 337 notifications. *Thérapie* 1998;53:137-44.
6. Pigatto P, Bigardi A, et al. Cross-reactions in patch testing and photopatch testing with ketoprofen, thiaprofenic acid, and cinnamic aldehyde. *Am J Contact Dermatitis* 1996;4:220-3.
7. Schempp C, Schopf E, et al. Plant-induced toxic and allergic dermatitis (phytocontact dermatitis). *Hautarzt* 53:93-7.
8. Bagheri H, Liaubet V, et al. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Safety* 2000;5:339-49.
9. Klefah A, Musa K, et al. Mechanism of photoinduced decomposition of ketoprofen. *J Medicinal Chemistry* 2007;50:1735-43.
10. Nakazawa T, Shimo T, et al. Study on the mechanism of photosensitive dermatitis caused by ketoprofen in the guinea pig. *Arch Toxicology* 2006;80:442-8.

Ceftriaxone e convulsioni

COME SI E' SCOPERTO

Sebbene gli eventi avversi che insorgono più frequentemente con l'impiego di antibiotici betalattamici siano reazioni di ipersensibilità, è possibile che si manifestino anche effetti tossici a carico del sistema nervoso centrale, quali disturbi dell'eloquio, tremore, encefalopatia e convulsioni, responsabili di una significativa morbidità e mortalità.

I primi casi segnalati riguardanti convulsioni indotte da cefalosporine risalgono agli anni settanta.¹ Una revisione sistematica del 2003 ha analizzato tutti i casi presenti in letteratura relativi a effetti neurologici indotti da cefepime e ceftazidime.² Le caratteristiche cliniche più comuni di tali effetti erano confusione con disorientamento temporo-spaziale (96% dei pazienti), mioclono (33%) e convulsioni (13%). E' stato osservato che in molti casi la diagnosi veniva effettuata con un certo ritardo, probabilmente a causa della mancata conoscenza da parte degli operatori sanitari della potenziale neurotossicità delle cefalosporine.

I DATI SUCCESSIVI

La neurotossicità da cefalosporine è stata ormai definita,³ sebbene non vi siano articoli specifici in riferimento al ceftriaxone. La reazione avversa non è infatti riportata nel foglietto illustrativo delle varie specialità del

farmaco. Essa può manifestarsi in svariate forme cliniche, che vanno da encefalopatia o cambiamenti dello stato mentale a mioclono, convulsioni, stato epilettico non convulsivo, fino al coma. I pazienti più a rischio di effetti neurotossici sono gli anziani, quelli affetti da insufficienza renale o con pregresse malattie neurologiche.

La frequenza degli eventi neurologici da cefalosporine non è stata ancora determinata. Sono stati pubblicati alcuni *case report* su cefalosporine di prima generazione come la cefazolina, di seconda generazione come la cefuroxima, di terza e quarta generazione, quali, rispettivamente, ceftazidime e cefepime.

PERCHE' ACCADE

Da molto tempo è stata dimostrata l'azione convulsivante della somministrazione cerebrale intraventricolare dei betalattamici negli animali.^{4,5} Relativamente alle cefalosporine è stato ipotizzato che l'effetto si basi sulla similitudine strutturale di queste molecole con la bicucullina, un potente inibitore del GABA. Si ritiene che le cefalosporine possano causare una riduzione del rilascio del GABA dalle terminazioni nervose con un incremento parallelo di aminoacidi eccitatori, quali il glutammato. La presenza di sepsi o altre infezioni del sistema nervoso centrale rappresentano fattori di rischio addizionali a causa dell'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti sei segnalazioni di convulsioni da ceftriaxone, di cui due ricevute nel secondo semestre 2008 dalla Campania e riferite a bambini. Due pazienti di due e cinque anni, entrambi di sesso maschile, avevano assunto ceftriaxone per una gastroenterite e per una tonsillite, manifestando dopo un giorno di terapia una crisi convulsiva risoltasi alla sospensione del farmaco. In due casi, un uomo di 44 anni e una donna di 72 anni, le convulsioni non erano l'unico sintomo osservato, ma erano comprese in un quadro di anafilassi.

Farmaco e reazione avversa

Il ceftriaxone è una cefalosporina di terza generazione indicata per le infezioni batteriche gravi da Gram negativi difficili o da flora mista con presenza di Gram negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati o immunodepressi. Il ceftriaxone viene inoltre utilizzato per la profilassi delle infezioni chirurgiche. Numerose prove suggeriscono una potenziale neurotossicità delle cefalosporine, incluso il ceftriaxone. Le caratteristiche cliniche più comuni della tossicità neurologica da cefalosporine sono rappresentate da confusione, mioclono e convulsioni. I pazienti maggiormente a rischio di effetti neurotossici sono gli anziani, quelli affetti da insufficienza renale o con pregresse malattie neurologiche. La presenza di sepsi o altre infezioni del sistema nervoso centrale sono fattori di rischio addizionali a causa dell'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica ai farmaci.

Una segnalazione si riferiva a una donna anziana affetta da Alzheimer. Le convulsioni sono comparse dopo nove giorni di terapia con ceftriaxone in un caso ed entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco nelle rimanenti cinque segnalazioni.

COME COMPORTARSI

La neurotossicità indotta da cefalosporine, potenzialmente fatale, è generalmente reversibile con la sospensione del farmaco e richiede la sostituzione con un altro trattamento antibiotico. In alcuni casi potrebbe rendersi necessaria l'adozione di appropriate strategie di trattamento (uso di antiepilettici in soggetti con stato epilettico, emodialisi in pazienti con insufficienza renale eccetera). La neurotossicità può essere evitata nei pazienti ad alto rischio tramite adeguati aggiustamenti di dosaggio e monitoraggio delle concentrazioni sieriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Yost R, Lee J, et al. Convulsions associated with sodium cefazolin: a case report. *Am Surg* 1977;43:417-20.
2. Chow K, Szeto C, et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003;23:369-73.
3. Grill M, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008;42:1843-50.
4. De Sarro D, Ammendola D, et al. Relationship between structure and convulsant properties of some betalactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:232-7.
5. Schliamser S. Neurotoxicity of betalactam antibiotics: experimental kinetic and neurophysiological studies. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988;55:1-61.

Reazioni psichiatriche da inibitori di pompa protonica

COME SI E' SCOPERTO

L'associazione tra inibitori di pompa protonica e insorgenza di disturbi psichiatrici è emersa nella fase di sorveglianza *post marketing* ed è supportata dalla pubblicazione di alcuni *case report*.¹⁻⁵

Una casistica riporta tre episodi di confusione mentale dovuta a interazione tra inibitori di pompa protonica e benzodiazepine.¹ Un altro studio² descrive tre casi relativi a pazienti trattati con omeprazolo che manifestavano disturbi a carico del sistema nervoso centrale risoltisi alla sospensione del farmaco. Un *case report*³ si riferisce a un uomo di 64 anni che dopo due mesi di terapia con omeprazolo ha avuto gravi cambiamenti mentali, con scomparsa dei sintomi dopo sospensione della terapia e ricomparsa alla ripresa. Il rabeprazolo è stato inoltre associato a disturbi psicosomatici o da panico.^{4,5}

I DATI SUCCESSIVI

Le informazioni disponibili sulla possibile correlazione tra inibitori di pompa protonica ed eventi psichiatrici sono lacunose. Relativamente all'omeprazolo, vengono indicate nella banca dati Micromedex alcune alterazioni psichiatriche, quali depressione, aggressività, allucinazioni, confusione, insonnia, apatia, nervosismo, ansia, sonnolenza e incubi in meno dell'1% dei pazienti trattati con il farmaco. Per l'esomeprazolo, durante l'esperienza *post marketing* sono stati descritti eventi quali allucinazioni, aggressività e agitazione.

PERCHE' ACCADE

La relazione di causalità tra la somministrazione degli inibitori di pompa protonica e le reazioni psichiatriche non è stata ben determinata. Recenti studi hanno messo in evidenza il ruolo dei recettori del GRP (peptide di rilascio della gastrina), localizzati a livello di ippocampo e amigdala dorsale, nell'insorgenza di disturbi da panico o ansia.⁴ Un meccanismo ipotizzabile alla base di tali disturbi potrebbe essere quindi legato all'ipergastrinemia indotta dagli inibitori di pompa protonica.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Dall'analisi della Rete nazionale di farmacovigilanza emergono 74 segnalazioni di reazioni psichiatriche associate a inibitori di pompa protonica (le ADR inattese sono indicate in grassetto):

BIBLIOGRAFIA

1. Andre M, Fialip J, et al. Mental confusion from interaction of a proton-pump inhibitor with benzodiazepines: 3 cases. *Therapie* 2000;55:319-20.
2. Fireman Z, Kopelman Y, et al. Central nervous system side effects after proton pump inhibitor treatment. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:718.
3. Meeuwisse E, Groen F, et al. Lethargy with omeprazole. *Brit Med J* 1997;314:481.
4. Polimeni G, Cutroneo P, et al. Rabeprazole and psychiatric symptoms. *Ann Pharmacother* 2007;41:1315-7.
5. Alfonso C, Bobo W, et al. Not a usual suspect; rabeprazole therapy presenting as a severe neuropsychiatric illness: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:311-5.

- **Esomeprazolo** (33 segnalazioni su 317 totali, 10,4%): confusione (10 casi), sonnolenza (9), insonnia (5), allucinazioni (4), agitazione (4), aggressività (3), **agitazione psicomotoria** (2), **amnesia** (2), **ansia** (2), **difficoltà di concentrazione** (2), **perdita dell'appetito** (2), **stato mentale anormale** (2), **sopore** (1), **torpore** (1)
- **Lansoprazolo** (20 segnalazioni su 499 totali, 4%): insonnia (7 casi), agitazione/irrequietezza (5), confusione (5), disturbi del sonno (2), sonnolenza (2), depressione (1), inappetenza (1), **ipereccitabilità** (1), **irritabilità** (1)
- **Rabeprazolo** (9 segnalazioni su 121 totali, 7,4%): agitazione (3 casi), ansia, inclusi attacchi di panico (3), insonnia (2), sonnolenza (2), **amnesia** (1), **bruxismo** (1), **confusione** (1), **dislessia** (1)
- **Pantoprazolo** (8 segnalazioni su 146 totali, 5,5%): depressione (2 casi), **nervosismo** (2), **agitazione/irrequietezza** (2), allucinazioni (1), disorientamento (1), **disturbo psicomotorio** (1), **eretismo** (1), **insonnia** (1)
- **Omeprazolo** (4 segnalazioni su 148 totali, 2,7%): confusione (2 casi), insonnia (1), **irrequietezza psicomotoria** (1), **reazione paranoide** (1), **tentativo di suicidio** (1). Quest'ultima reazione si è verificata in un bambino di nove anni che dopo 10 giorni di terapia con omeprazolo 20 mg, ben tollerato in precedenza, ha sviluppato una grave depressione con tentativo di suicidio.

Farmaco e reazione avversa

Gli inibitori di pompa protonica, che includono esomeprazolo, omeprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo e lansoprazolo, sono farmaci usati per il trattamento di ulcera peptica, reflusso gastroesofageo, esofagite da reflusso, gastrite e profilassi dell'ulcera gastrointestinale. Sebbene siano generalmente considerati farmaci ben tollerati e con profilo di sicurezza favorevole, gli inibitori di pompa protonica sono stati recentemente associati a gravi sintomi psichiatrici, quali agitazione, confusione mentale, depressione, ansia e allucinazioni, soprattutto nei pazienti anziani con alterata funzionalità epatica o renale. Gli eventi avversi da inibitori di pompa protonica a carico del sistema nervoso centrale sono stati osservati raramente e sono reversibili alla sospensione della terapia.

Non avendo preso in considerazione i dati di consumo non è possibile effettuare una valutazione comparativa, sembra comunque che l'esomeprazolo abbia una maggiore tossicità a livello psichiatrico ($p < 0,001$) rispetto ad altri inibitori di pompa.

COME COMPORTARSI

Gli eventi avversi da inibitori di pompa a carico del sistema nervoso sono stati osservati raramente e sono reversibili alla sospensione della terapia. Il processo di diagnosi differenziale di tali eventi, di nuova insorgenza o risultanti nell'esacerbazione di patologie preesistenti e che possono comparire anche in pazienti con anamnesi negativa per disturbi psichiatrici, è quindi determinante al fine di evitare terapie con psicofarmaci non appropriate.

Segnalazioni di reazioni avverse da anticorpi monoclonali

Dal 2001 fino al 2009 (16 aprile) nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono state inserite 664 segnalazioni di sospette reazioni avverse da anticorpi monoclonali (vedi tabella 1): cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, rituximab e alemtuzumab.

Di queste cinque molecole tre sono inserite nei registri di monitoraggio AIFA e delle altre due l'alemtuzumab è poco usato.

Negli anni il numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per questi farmaci è notevolmente aumentato registrando nel 2008 un incremento di quasi 2,5 volte il valore dell'anno precedente. Questo aumento è dovuto ad almeno due fattori: l'incremento generale

TABELLA 1 – LE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA ANTICORPI MONOCLONALI

Principio attivo	Numero segnalazioni	
Bevacizumab (Avastin®)	217	(33%)
Cetuximab (Erbitux®)	213	(32%)
Trastuzumab (Herceptin®)	117	(18%)
Rituximab (Mabthera®)	110	(17%)
Alemtuzumab (Mabcampath®)	7	(1%)
Totale	664	(100%)

zioni avverse sospette da farmaci. Calcolando i tassi di segnalazioni (vedi tabella 2), cioè rapportando il numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse al numero delle confezioni vendute (fonte Sirio) si osserva una situazione simile poiché per il cetuximab e il trastuzumab nel 2008 si registra pressapoco lo stesso incremento pari al 374% e al 355%, mentre per il bevacizumab l'aumento del valore del tasso è pari al 179%.

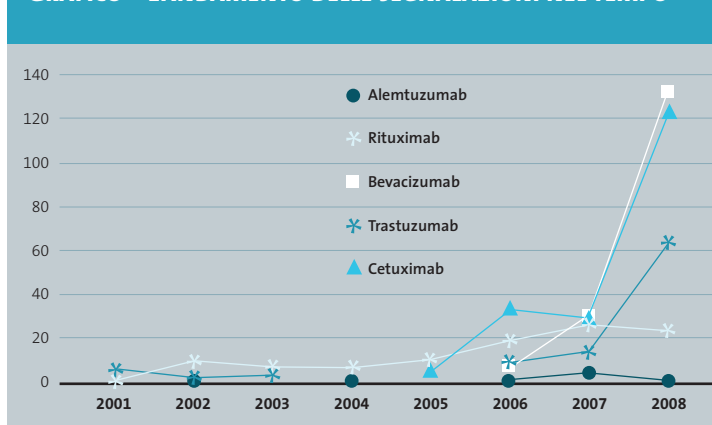
Nel 12% delle segnalazioni da bevacizumab, il farmaco è stato usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e, in particolare, nel trattamento della maculopatia essudativa e del glaucoma ai sensi della legge n. 648/1996.

Relativamente alla gravità il 33% delle reazioni avverse verificatesi erano gravi, il 66% non gravi, mentre nell'1% dei casi il livello di gravità non era definito.

La maggior parte delle reazioni riguarda l'apparato gastrointestinale, patologie sistemiche, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, patologie dell'apparato respiratorio e condizioni relative alla sede di somministrazione: con il trastuzumab il più alto numero di reazioni avverse è a carico dell'apparato cardiaco, con il bevacizumab al primo posto ci sono le patologie gastrointestinali seguite da quelle vascolari e del sistema emolinfopoietico.

L'incremento osservato è particolarmente evidente per i farmaci sottoposti ai progetti di monitoraggio AIFA confermando come l'introduzione dei registri favorisca anche la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci.

GRAFICO – L'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI NEL TEMPO



delle segnalazioni (100% negli ultimi due anni) e la modifica dei registri di monitoraggio AIFA, che ha portato a un incremento delle segnalazioni dei farmaci sottoposti a registro. Infatti, l'aumento delle segnalazioni è particolarmente evidente per i farmaci sottoposti ai progetti di monitoraggio AIFA ossia per bevacizumab, cetuximab e trastuzumab per i quali, sempre nel 2008, si registrano rispettivamente aumenti del 340%, 324% e 392% (vedi grafico). Ciò conferma che l'introduzione dei registri favorisce anche la segnalazione di rea-

TABELLA 2 – IL TASSO DI SEGNALAZIONI (PER 100.000)

Anno	Cetuximab	Bevacizumab	Trastuzumab	Rituximab	Alemtuzumab
2002			2,30	11,93	96,71
2003			3,56	4,98	
2004				5,21	51,84
2005	7,23			5,10	
2006	17,50	14,15	4,19	8,40	60,90
2007	12,73	31,18	4,40	11,31	87,60
2008	60,39	87,09	20,03	8,17	47,78

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 11 - aprile 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Centro regionale di farmacovigilanza della Sicilia, Paola Cutroneo, Moira Stefani

Editore: Agenzia Italiana del Farmaco

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa.

Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma. La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito www.agenziafarmaco.it.

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da Zadig srl per la pubblicazione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, via Ravenna 34, 00161 Roma.