

CEFTRIAZONE ED EPATITE

Dal 2001 al 30 giugno 2010, sono stati inseriti nella banca dati GIF/AIFA 48 casi relativi a reazioni epatiche associate ad impiego di ceftriazone, che costituiscono il 4.4% delle segnalazioni totali ricevute per questo farmaco (N=1057). Le reazioni avverse riportate erano: ipertransaminasemia (10 casi), epatite acuta (7), calcoli biliari (7), aumento degli enzimi epatici (6), epatite NS (5), alterazioni nella funzionalità epatica (4), epatite colestatica (3), sabbia biliare (3), insufficienza epatica (1), ittero colestatico (1), epatite fulminante (1).

Tra i 16 casi di epatite, 10 report riguardavano reazioni gravi, inclusi 4 casi fatali. La reazione avversa si è risolta completamente in 5 pazienti ed è migliorata, ma con la presenza di postumi, in altri 5 casi; per 2 pazienti non erano riportate informazioni sull'esito.

L'età media dei pazienti era di 67,7 anni (DS \pm 18.4) ed il 56,3% di questi era di sesso femminile. Il tempo di insorgenza dell'epatite variava da 1 a 15 giorni. Diversi pazienti erano in trattamento concomitante con altri farmaci, alcuni dei quali potenzialmente epatotossici. Nelle restanti segnalazioni non sono state descritte altre possibili cause di danno epatico.

I casi di epatite segnalati sono stati riportati soprattutto in pazienti anziani trattati in multiterapia.

L'associazione tra uso di antibiotici ed aumento degli enzimi epatici o insorgenza di epatite è nota in letteratura [1]. A differenza di altri farmaci antibatterici, le cefalosporine sono state correlate a danno epatico molto raramente, in genere di tipo colestatico [2-4]. Gli eventi avversi riportati comunemente sono colelitiasi o sabbia biliare.

In letteratura sono stati pubblicati alcuni case-report di aumento degli enzimi epatici e soltanto 4 casi di epatite da ceftriazone [5-8]. È stato inoltre descritto un caso di iperbilirubinemia e sabbia biliare [9]. La scheda tecnica del ceftriazone descrive l'aumento delle transaminasi come reazione avversa rara, ma non riporta l'epatite.

Le cefalosporine non sono farmaci notoriamente epatotossici. Il meccanismo alla base della reazioni epatiche causate da cefalosporine non è quindi noto e potrebbe derivare da un effetto tossico diretto, idiosincratice o da una reazione colestatica. È stato ipotizzato che nella maggior parte dei casi si tratti di reazioni di ipersensibilità, similmente a quanto viene riscontrato per le penicilline.

È nota la possibile precipitazione di sali di ceftriaxone-calcio nella colecisti, con produzione di calcoli biliari.

Dai dati OSMED 2009, si osserva che la prescrizione sul territorio del ceftriaxone continua ad aumentare (+1,6%). Tra gli antibiotici, il ceftriaxone rappresenta la terza molecola per spesa dopo amoxiclavulanico e levofloxacina e tra i principi attivi a brevetto scaduto si colloca per spesa al 9° posto.

I professionisti sanitari dovrebbero essere consapevoli del rischio di epatotossicità, seppur raro e generalmente reversibile, in associazione ad impiego di cefalosporine. In particolare, bisognerebbe porre particolare cautela nella somministrazione concomitante del ceftriaxone e farmaci notoriamente epatotossici e considerare il farmaco come possibile causa nell'evenienza della comparsa di aumento degli enzimi epatici ed epatite.

Bibliografia

1. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg.* 1995;58(3-4):290-6.
2. Ammann R, et al. Cephalosporin-induced cholestasis jaundice. *Lancet* 1982;2:336-7.
3. Skoog SM, et al. Cephalexin-induced cholestasis hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:833.
4. Eggleston SM, Belandres MM. Jaundice associated with cephalosporin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:553
5. Bell MJ, et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:363-6.
6. Longo F, et al. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *Am J Gastroenterol* 1998;93:836-7.
7. Nadelman RB, et al. Life-threatening complications of empiric ceftriaxone therapy for 'seronegative Lyme disease'. *South Med J* 1991;84:1263-5.
8. Erdal Peker, et al. Ceftriaxone-induced toxic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:2669-71
9. Bickford CL, Spencer AP. Biliary Sludge and Hyperbilirubinemia Associated with Ceftriaxone in an Adult: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10):1389-95.