



I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011 (II° semestre 2011)

Ceftriaxone e shock anafilattico

I dati della segnalazione

Quadro generale

Nella RNF al 31/12/2011 sono presenti 1487 segnalazioni di reazioni avverse da ceftriaxone. Le schede provengono principalmente dalle regioni Lombardia (n=454), Toscana (n=184) e Sicilia (n=158). Il 69,7% delle schede (n=1036) è stato inviato da medici ospedalieri e la restante percentuale da medici di medicina generale (n=204), specialisti (n=62), infermieri (n=42), altro (n=22), pediatri di libera scelta (n=8) e pazienti (n=1).

Le segnalazioni da ceftriaxone riguardano 219 bambini/adolescenti (0-17 anni), 577 pazienti adulti (18-64 anni) e 687 pazienti anziani (≥ 65 anni). In 4 segnalazioni, l'età non è stata riportata.

Il 53,5% delle schede è risultata grave, con una correlazione positiva all'aumentare dell'età (Tabella 1). Le segnalazioni interessano quindi soprattutto pazienti anziani, sia in termini di numerosità che di gravità. In totale sono stati registrati 48 decessi (3,2%).

Delle 1487 segnalazioni totali, 184 (12,4%) hanno riportato eventi avversi codificati come "shock anafilattico" o "reazione anafilattica", di cui 25 segnalati nell'anno 2011 (*Il valore è sicuramente sottostimato perché in molte segnalazioni di anafilassi non viene riportata la diagnosi, ma soltanto la descrizione dei sintomi*). Di questi 184 casi, 20 sono risultati fatali, incluso riferito ad un bambino di 9 anni (nel 2012 è stato segnalato un altro caso pediatrico di anafilassi ad esito fatale).

Tabella 1. Reazioni avverse da ceftriaxone: numero di casi di anafilassi, ADR gravi e schede totali suddivise per fascia d'età

Età	N. casi di anafilassi	N. casi gravi	N. schede Tot	% gravi/Tot
Bambini/adolescenti	12	82	219	37,4
Adulti	88	314	577	54,4
Anziani	83	399	687	58,1
<i>non riportata</i>	1	--	4	--
Totale	184	795	1487	53,5

Segnalazioni pediatriche

Le indicazioni d'uso riportate nelle 219 schede pediatriche per il ceftriaxone sono state: broncopolmonite (n=35), bronchite (19), tonsillite (13), polmonite (11), iperpiressia/piressia (10), appendicite (7), infezione delle vie respiratorie superiori (7), enterite (6), otite media acuta (6), infezione batterica (6), profilassi antibiotica (5), faringotonsillite (4), sepsi (4) sinusite (4), dolore addominale (3), faringite (3), infezione polmonare (3), infezione respiratoria n.s. (3), tosse (3), encefalite (2), infezione n.s. (2), leucemia (2), mastoidite (2), meningite (2), tracheobronchite (2), artrite (1), ascesso intracranico (1), ascesso oculare (1), cistite (1), convulsioni (1), diarrea ematica (1), disturbo dell'orecchio (1), infezione cutanea (1), infezione delle vie urinarie (1), leucocitosi (1), linfadenite (1), meningite (1), meningoencefalite (1), mesenterite (1), osteomielite (1), pleurite (1), pielonefrite (1), tenosinovite (1), ustione (1). In 36 casi l'indicazione non era riportata. Il caso ad esito fatale si riferisce a un bambino che aveva assunto il ceftriaxone per tonsillite acuta.

Le ADR gravi descritte più spesso nelle segnalazioni pediatriche gli eventi riportati sono stati: orticaria, anche in presenza di altri sintomi (n=22), shock anafilattico (n=12), eruzioni cutanee (n=9), angioedema (7), crisi convulsiva (2), insufficienza renale (2). Bisogna considerare che spesso le infezioni pediatriche delle alte vie respiratorie sono di origine virale; nel caso poi di sospette infezioni batteriche come ad esempio alcune otiti il trattamento preferibile in prima istanza è quello con antibiotici per via orale salvo casi particolari.

Altre fonti di informazione

Il ceftriaxone, che è una cefalosporina di terza generazione, è indicato in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

La possibilità di shock anafilattico viene riportata in scheda tecnica come un evento estremamente raro. La reazione è quindi certamente nota anche se non è chiara l'incidenza.

La frequenza elevata in Italia di segnalazioni di anafilassi da ceftriaxone potrebbe riflettere l'ampio consumo di questo farmaco, sebbene le cefalosporine iniettabili siano meno utilizzate di altri antibiotici beta-lattamici per uso sistemico ^[1].

La somministrazione parenterale di per sé rappresenta un fattore di rischio di anafilassi e sembrerebbe che le cefalosporine di terza generazione siano state associate a reazioni di ipersensibilità in maggior misura rispetto ad altre cefalosporine.

Precedenti revisioni delle segnalazioni italiane di reazioni avverse hanno mostrato un alto livello di inappropriata prescrizione del ceftriaxone nei casi segnalati. Un

commento sulle reazioni anafilattiche da ceftriaxone, ed in modo particolare su quelle legate ad uso inappropriato, è già stato effettuato nel 2003, nel 2006, nel 2008 e nel 2009 [2-5].

Perché accade

Alcuni studi hanno messo in evidenza che l'ipersensibilità da ceftriaxone è specifica per tale farmaco ed, essendo indotta da una porzione strutturale diversa dall'anello beta-lattamico, potrebbe differenziarsi da quella di altre cefalosporine [6].

La frequenza elevata di reazioni anafilattiche da ceftriaxone riscontrata nella RNF potrebbe anche essere attribuita ad un potenziale uso improprio di questo antibiotico iniettabile.

Come comportarsi

Lo shock anafilattico è una ADR imprevedibile, quindi un uso più razionale del ceftriaxone potrebbe limitare il numero delle ADR gravi. Impiegare una cefalosporina di terza generazione per via iniettiva per patologie che potrebbero essere trattate con altri antibiotici a largo spettro per via orale vuol dire esporre il paziente a un potenziale rischio di reazione allergica grave non giustificato.

Per saperne di più

1. Rapporto OSMED gennaio-settembre 2011
2. GIF (Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza). Resoconto annuale sulla segnalazione spontanea Anno 2003. disponibile su <http://www.gruppogif.org>
3. Analisi dei segnali: ceftriaxone. BIF XIII N.1 2006 disponibile su <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/bif060128.pdf>
4. Ceftriaxone e reazioni avverse nei bambini BIF XVN.4 2008 disponibile su http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/bif0804176_ceftriaxone.pdf
5. REAZIONI, bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA luglio 2009; numero 13.
6. Poston SA, et al. Cefazolin tolerance does not predict ceftriaxone hypersensitivity: unique side chains precipitate anaphylaxis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 668-72.