



FOCUS



BOLLETTINO DI FARMACOVIGILANZA

Regione Veneto
Assessorato alla Sanità

Provincia Autonoma
di Trento

Servizio di Farmacologia Medica
WHO Reference Centre, Univ. Verona

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
Sezione Veneto

FARMACIE ALLATTAMENTO AL SENO

L'allattamento al seno comporta importanti benefici per madre e bambino e deve essere pertanto incoraggiato come la miglior scelta alimentare possibile [*Clin Perinatol* 1999; 26:447-78]. Infatti è raccomandato in tutto il mondo da varie Associazioni di Pediatri e dai Servizi di Salute Pubblica.

Particolari problemi possono però insorgere qualora la madre debba prendere dei farmaci, in quanto questi, o i loro metaboliti, possono essere escreti con il latte e quindi assunti dal bambino. Altri problemi possono naturalmente derivare dalla malattia della madre, qualora decida di rifiutare il trattamento proposto per poter continuare ad allattare senza rischi.

I problemi sono, almeno in parte, dipendenti dall'età in quanto un neonato di poche settimane viene alimentato anche 8-10 volte al giorno, e quindi non è improbabile che assuma quantitativi notevoli di farmaco. Inoltre la concentrazione del farmaco a livello del SNC del neonato può essere anche molte volte più elevata di quella dosabile nel suo sangue o nel latte materno, in quanto la barriera ematoliquorale non è ancora completamente sviluppata. Con l'età migliorano sia la capacità di metabolizzare i farmaci che la funzionalità della barriera ematoliquorale. È anche verosimile che un bambino più grande beva quantitativi minori di latte materno, dato che già assume altri alimenti o che si potranno introdurre altri alimenti, al posto del latte, in occasione della terapia materna.

Il problema potrebbe essere di poca importanza nei casi in cui la **terapia è a breve termine**, in quanto è possibile minimizzare i rischi per il neonato con qualche accorgimento, quali:

- 1) assumere i farmaci appena finito di allattare;
- 2) assumere i farmaci nel momento in cui il bambino fa la pausa di sonno più lunga;
- 3) allattare il bambino con latte di formula, mantenendo il flusso spremendo il seno e buttando via il latte, per tutta la durata della terapia;
- 4) prima di iniziare la terapia spremere quanto più latte possibile e congelarlo per utilizzarlo nei giorni in cui la mamma assume i farmaci. Anche in questo caso il

flusso va mantenuto spremendo il seno e buttando il latte.

Gli stessi accorgimenti sono da adottare nel caso in cui la madre deve eseguire un test con radiodiagnostici (ad esempio, ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$). In questo caso è anche buona norma, prima di riprendere l'allattamento, far analizzare la radioattività del latte.

Il problema diventa più complesso nei casi di **terapia a lungo termine**, ed è interessante notare che tra i medici vi sono due opposti atteggiamenti. Da una parte troviamo medici, per lo più pediatri, che, consapevoli dell'enorme importanza dell'allattamento al seno, tendono a sottovalutare il rischio che può derivare dal farmaco; dall'altra gli specialisti che prescrivono la terapia i quali, per lo più, propongono la sospensione dell'allattamento al seno, nella convinzione che sia comunque preferibile non esporre inutilmente il neonato ad un "rischio farmacologico".

Secondo l'Accademia Americana dei Pediatri [*Pediatrics* 1994; 93:137-50] in queste circostanze il medico deve porsi alcuni quesiti: a) il farmaco è veramente necessario? b) esiste una molecola altrettanto attiva ma meno pericolosa per il bambino? c) se la molecola è potenzialmente dannosa per un neonato, ho la possibilità di misurarne la concentrazione nel sangue del bambino, per valutare il reale impatto del farmaco? d) è possibile ridurre l'esposizione del lattante al farmaco con qualche accorgimento, ad esempio facendo assumere i farmaci subito dopo l'allattamento o nel periodo della giornata in cui il neonato dorme più a lungo?

Stabilito che il farmaco è veramente necessario, diventa fondamentale sapere se è utilizzabile durante l'allattamento e se vi sono alternative migliori per il lattante. Tali informazioni in realtà non sempre sono disponibili. Esistono infatti numerosi *database* internazionali, consultabili da ogni parte del mondo, che riportano esaurienti informazioni su farmaci e gravidanza, mentre quelle su farmaci ed allattamento, contenute negli stessi programmi, sono quasi sempre limitate a poche righe per lo più non conclusive.

È chiaro che in questo campo molto lavoro deve ancora essere fatto, allo scopo di raccogliere più informazioni. Anche il dosaggio ematico del farmaco non è sempre ottenibile con facilità e comunque richiede di sottoporre il lattante ad uno o più prelievi di sangue. Per quanto riguarda, infine, quest'ultimo punto la risposta non è semplice, in quanto sarebbero necessarie conoscenze di farmacocinetica che non sono alla portata di ogni medico e che spesso non sono contenute nei *database* consultabili.

Nelle Tabelle allegate a questo numero di FOCUS abbiamo riportato informazioni riguardanti alcuni farmaci assunti durante l'allattamento. Tale lista non vuole e non può essere conclusiva: come tutte le informazioni sulle reazioni avverse da farmaci deve essere continuamente aggiornata, ricordando che l'assenza di dati non indica l'assenza di effetti dannosi, ma piuttosto la necessità di ulteriori studi. Infine, anche in questo caso, vi sollecitiamo a segnalarci i vostri dati e a consultarci per eventuali dubbi.

ASSOCIAZIONE TRA INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA ED EMORRAGIA GASTROINTESTINALE SUPERIORE

Il rilascio di serotonina dalle piastrine ha un ruolo importante nel regolare la risposta emostatica ai danni vascolari. La serotonina non viene sintetizzata nelle piastrine ma viene captata nel torrente circolatorio da trasportatori piastrinici simili a quelli presenti a livello cerebrale nell'uomo. A dosi terapeutiche la fluoxetina e altri inibitori selettivi del reuptake della serotonina inibiscono considerevolmente il reuptake della stessa da parte delle piastrine portando, dopo alcune settimane, alla deplezione della serotonina piastrinica. Quindi è possibile che questi farmaci causino una disfunzione dell'emostasi ed in alcune condizioni un incremento del sanguinamento gastrointestinale.

Uno studio caso-controllo pubblicato sul *British Medical Journal* [1999; 319:1106-9] ha concluso che gli inibitori del reuptake della serotonina aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale, anche se quest'effetto è moderato e paragonabile a quello che

si avrebbe assumendo basse dosi di ibuprofene. La somministrazione contemporanea di FANS, tuttavia, aumenta di molto il rischio (vedi Tabella 1).

Data la bassa frequenza del rischio, il sanguinamento può diventare clinicamente rilevante solamente in alcune circostanze, in cui meccanismi alternativi di controllo sono incapaci di compenso.

Nella Gazzetta Ufficiale del 24/03/2000 si fa obbligo a tutte le aziende, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali appartenenti alla categoria degli inibitori della ricaptazione della serotonina, di aggiornare i foglietti illustrativi segnalando il rischio di possibile sanguinamento, ematomi e petecchie con la contemporanea assunzione di FANS, acido acetilsalicilico e inibitori dell'aggregazione piastrinica (es. ticlopidina).

Tabella 1[^]. Rischio di sanguinamento gastrointestinale superiore in pazienti che assumono inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e FANS, confronto con i non utilizzatori.

Uso di farmaci	Numero di casi (%) (N = 1.651)	Numero di controlli (%) (N = 10.000)	Rischio relativo* aggiustato [§] (95% CI)
Nessuno	1115 (67,5)	8180 (81,8)	1
FANS	295 (17,9)	652 (6,5)	3,7 (3,2 – 4,4)
SSRI	38 (2,3)	93 (0,9)	2,6 (1,7 – 3,8)
FANS + SSRI	16 (1,0)	9 (0,1)	15,6 (6,6 – 36,6)

[^]Tratta, con il permesso dell'editore, da: *F.J. de Abajo et al. British Medical Journal 1999; 319:1106-9.*

*Ricordiamo che il rischio relativo (RR) è il rapporto tra l'incidenza di un evento nel gruppo esposto ad un farmaco rispetto a quello non esposto. Un RR superiore ad 1 significa che i soggetti esposti presentano un rischio maggiore di manifestare l'evento in studio rispetto ai soggetti non esposti e quindi che l'esposizione appare essere causa dell'evento. Il grado d'incertezza che il valore misurato nel campione rispecchi il valore vero della popolazione è indicato dall'intervallo di confidenza (95% CI).

[§]Aggiustato per sesso, età, anno d'assunzione, pregressi disturbi gastrointestinali, fumo, utilizzo di aspirina, anticoagulanti o corticosteroidi.



Case Report

2 CASI DI PUSTOLOSI ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA DA FARMACI

Dr. **Giovanni Recchia**

Dermatologia, P.O. "Santa Chiara", Trento

1° Caso Clinico

Donna di anni 59 proveniente dalla Medicina, II° Divisione, ove era degente dal 03.02.00 per "episodio di insufficienza respiratoria in corso di BCPO, in grave obesa con epatopatia cronica cirrogena e cardiopatia sclero-ipertensiva".

Giunge nel reparto di dermatologia l'11/2/00 in quanto già dall'08/02/00, dopo alcune ore dal trattamento orale con ciprofloxacina, accusò eritrodermia diffusa, edema del volto e prurito diffuso rapidamente ingravescenti, con successiva formazione di pustolazione superficiale agli arti, tronco, addome e pieghe cutanee con tendenza allo sfaldamento di larghi strati di epidermide (segno di Nikolsky positivo).

Lo stato generale era compromesso con febbre (37,8°C), malessere generale, VES aumentata (68), lieve iperazotemia, PCR 8,1, $\uparrow \alpha_1$ e α_2 globuline, leucocitosi neutrofila, piastrinopenia (88.000/mm³) con presenza di Ab anti-piastrine positivi.

La paziente era in trattamento da tempo con Lasix, Enapren e Zyloric 300. Da 5 giorni eseguiva aerosol con Clenil A e Breva. All'anamnesi la paziente riferiva altri due episodi analoghi, ma meno gravi, sempre in concomitanza con l'assunzione di ciprofloxacina e affermava di aver sempre detto ai medici di essere allergica a tale farmaco (a quanto pare senza essere creduta).

In base al tipico caso clinico e alle indagini diagnostiche viene posta diagnosi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) con piastrinopenia immunologica da ciprofloxacina.

Trattata prontamente con alte dosi di steroidi per e.v., soluzioni reidratanti e terapia topica, come nel caso di grandi ustioni, la paziente ha potuto essere dimessa il 03/03/00, con prescrizione di prednisone per os a basse dosi da proseguire per una settimana. Nel frattempo gli esami ematochimici si erano normalizzati.

2° Caso Clinico

Donna di anni 63 ricoverata in Dermatologia, dal 18/02/00, perchè da tre giorni accusava eruzione cutanea ingravescente di tipo polimorfo con lesioni a coccarda che tendevano alla confluenza, poco pruriginosa, preceduta e accompagnata da grave malessere generale, astenia e anoressia, non febbre, presenza di manifestazioni erosive alla mucosa orale e genitale. Tale manifestazione seguiva, in 10ª giornata, l'assunzione per la prima volta di Plaquenil, prescritto nell'ambito di una sindrome di Sjögren primitiva dallo specialista reumatologo. La paziente assumeva da

tempo anche Eutirox 100 mg e Norvasc 10 mg per ipotiroidismo post tiroiditico e ipertensione arteriosa. Nel contesto della lesione cutanea si evidenziarono rapidamente delle micropustole, a disposizione prevalentemente periferica, non follicolari e scollamento epidermico (segno di Nikolsky positivo), interessamento delle pieghe cutanee. Gli esami ematochimici evidenziarono leucocitosi neutrofila, Ab anti-Ro positivi, esame urine: leucociti ++, VES normale. Dal quadro clinico e dalle risultanze della biopsia cutanea con istologia, nel frattempo eseguita, si poneva diagnosi di AGEP variante polimorfa atipica da reazione avversa ad idrossiclorochina.

Prontamente trattata con steroidi ad alte dosi per via endovenosa, l'evoluzione della malattia è stata particolarmente lenta, con riaccensione della dermatite ai cali troppo rapidi dello steroide. La paziente infine è stata dimessa il 14/03/00 con prescrizione di prednisone 25 mg al dì a scalare.

Commento

(Dr. L. Naldi, GISED, Ospedali Riuniti di Bergamo)

La pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) è stata descritta per la prima volta da Claire Beylot nel 1980 e per lungo tempo è stata confusa con quadri di psoriasi pustolosa. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di una reazione a farmaci assunti per via sistemica anche se sono state descritte reazioni a farmaci per via topica od insorte dopo contatto con sostanze chimiche (mercurio). I criteri diagnostici della sindrome, definiti nell'ambito del programma di studio europeo EuroSCAR (*European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions*), comprendono:

1. un esordio acuto. La reazione insorge entro alcune ore o pochi giorni dall'assunzione del farmaco;
2. una rapida risoluzione. Le lesioni recedono, in genere, entro 15 giorni dall'esordio;
3. un eritema diffuso con interessamento prevalente delle aree di piega;
4. la comparsa di numerose piccole pustole non follicolari;
5. la presenza di sintomi sistemici come febbre e neutrofilia;
6. la documentazione all'esame istologico di pustole subcornee associate talora a vasculite dei piccoli vasi del derma e presenza di eosinofili.

Sono descritte varianti atipiche caratterizzate da lesioni a bersaglio simili a quelle presenti nell'eritema polimorfo. La diagnosi differenziale si pone, in primo luogo, con la psoriasi pustolosa che è caratterizzata da lesioni più persistenti e da una storia personale di psoriasi. Tra i farmaci più frequentemente associati alla AGEP vanno ricordati antibiotici beta-lattamici, macrolidi, antimicotici (come la terbinafina) e antivirali. La prognosi della AGEP è generalmente buona con risoluzione spontanea delle lesioni dopo alcuni giorni dalla sospensione del farmaco.

**CISAPRIDE (Alimix[®], Cipril[®], Prepulsid[®]):
DIFFERENZE GEOGRAFICHE!**

Gli USA

Dal 14 luglio 2000 la ditta produttrice ha sospeso la commercializzazione della cisapride negli Stati Uniti (stesso provvedimento è stato preso in Canada e Germania), dove il farmaco è in commercio dal 1993 per i sintomi notturni gravi in pazienti con reflusso gastro-esofageo che non rispondono ad altre terapie.

Alla base di questa decisione sono le 341 segnalazioni di alterazioni del ritmo cardiaco con 80 casi di morte (alcuni in bambini, anche se il farmaco non è autorizzato per l'uso pediatrico negli USA) pervenute alla data del 31 dicembre 1999. In molti casi i pazienti assumevano altri farmaci, noti per interagire con la cisapride, o presentavano altre condizioni note per aumentare il rischio di aritmie legate al farmaco. Rischio conosciuto che negli ultimi anni ha indotto la FDA a scrivere alcune "dear doctor" e a revisionare il foglietto illustrativo.

L'Italia

La cisapride è in commercio dal 1990 con indicazioni ampie (disturbi dispeptici post-prandiali, gastroparesi di varia origine) e anche per uso pediatrico. Nella Regione Veneto la spesa per la cisapride nel 1999 è stata di circa 8,5 miliardi di lire.

Il Ministero della Sanità ha pubblicato sul Bollettino Informazione Farmaci del maggio/giugno 1998 alcune avvertenze sul rischio di aritmie, e dal dicembre 1999 è stata chiesta l'integrazione dei foglietti illustrativi del farmaco, con l'inserimento di avvertenze e interazioni (vedi Dialogo sui Farmaci N. 2, 2000). Le ditte non hanno ancora preso decisioni sul ritiro e si attendono le risultanze della commissione di farmacovigilanza dell'EMA che deciderà la posizione dell'Europa.

Dal Veneto-TN sono pervenute 39 segnalazioni spontanee per un totale di 72 reazioni. Le più frequenti sono quelle gastrointestinali e cutanee. Sono riferiti 4 casi di palpitazioni e tachicardia in un quadro sintomatologico comprendente anche altri sintomi generali (malessere, vertigini, cefalea, agitazione).

In attesa di decisioni si raccomandano i medici di valutare la reale necessità di somministrare questo farmaco dal profilo rischio/beneficio problematico e con possibili alternative terapeutiche.

**DOXICILINA (Doxina[®], Gramval[®] Bassado[®],
Miraclin[®], Unacil[®]) E LESIONI ESOFAGEE**

Nel febbraio di quest'anno sono state ritirate dal mercato in Francia le specialità contenenti doxiciclina in capsule mentre le altre formulazioni orali rimangono in commercio con la raccomandazione di assumerle "al momento del pasto, con un gran bicchiere d'acqua e un'ora prima di coricarsi". Questa decisione è stata presa in seguito ad una ricerca dell'Agenzia Francese secondo la quale l'80% delle prescrizioni erano assunte in modo non corretto. Sempre in febbraio il Centro Neozelandese di Farmacovigilanza ha reso noto di aver ricevuto 34 segnalazioni di esofagite da doxiciclina, 13 delle quali hanno richiesto il ricovero. I sintomi si manifestano come bruciore, generalmente dopo pochi minuti dall'ingestione, talvolta associati alla sensazione di "qualcosa d'impigliato" nell'esofago. Si risolvono, in genere, in pochi giorni ma in alcuni casi la completa guarigione può richiedere più di due settimane. Dal Centro Portoghese di Farmacovigilanza sono state divulgate raccomandazioni analoghe, anche se è stato notificato solo un caso di ulcerazione esofagea. L'EMA sta valutando la questione tuttavia non sono finora state comunicate avvertenze o decisioni.

L'associazione tra doxiciclina e lesioni esofagee è nota da tempo e appare più frequente con la formulazione in capsule, probabilmente per la maggiore aderenza alla mucosa dell'esofago, anche se non vi sono studi comparativi tra questa forma farmaceutica e le compresse rivestite, messe in commercio in Francia. Una review di 81 segnalazioni di lesioni esofagee da tetracicline indica che il 96% dei casi era legato alla doxiciclina e che nell'80% i pazienti usavano capsule.

Nella banca dati Veneto-TN sono presenti 20 segnalazioni di reazioni avverse da doxiciclina tra cui 3 gravi reazioni esofagee pervenute dall'ospedale di Vicenza (documentate endoscopicamente) nel 1999 e 1 esofagite erosiva con ulcera dall'ALS 8 nel 1995.

Si raccomanda ai medici che prescrivono doxiciclina di fornire ai pazienti le seguenti informazioni:

- assumere il farmaco con un bicchiere colmo di acqua in posizione eretta e non coricarsi per almeno 30 minuti;
- riferire al medico se compaiono dolori retrosternali o disfagia o qualsiasi fastidio a livello dell'esofago.

Redazione di Focus

c/o Servizio di Farmacologia Medica, WHO Reference Centre for Education and Communication in International Drug Monitoring, Policlinico B.go Roma, 37134 Verona ☎ 045/8098611-8074244, Fax 045/581111

✉ e-mail focus@sfm.univr.it WEB site <http://www.sfm.univr.it/focus.htm>

Direttore responsabile: G.P. Velo

Comitato di redazione: V. Albanese, F. Bano, O. Basadonna, C. Bellantuono, S. Belli, F. Binetti, A. Conforti, F. Del Zotti, R. Fratton, E. Ghiotto, M. Giacomazzi, S. Giroto, F. Guerrini, L. Guglielmo, R. Leone, U. Moretti, F. Mozzo, M. Osti, G. Pilastro, M. Ragazzi, B. Rambaldi, C. Sartori, A. Spezia, L. Vettore