

Grave shock dopo una dose di cefaclor per os

Fortunato Pannuti, Marco Maglione, Luciano de Seta
UOC di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale S. Paolo, Napoli

Abstract

Serious shock following an oral dose of cefaclor

A serious life threatening adverse reaction to cefaclor in a 9 year old child is described. In the last six years in Italy 103 cases have been reported: 79% of these have been serious reactions in children. Following this notice the drug's labeling has been changed and notice has been given by the manufacturers and AIFA (Italian Drug Agency). General practitioners and paediatricians are invited to carefully evaluate the benefit/risk ratio for the single patient.

Quaderni acp 2008; 15(1): 30-32

Key words Cefaclor. Serious adverse reactions. Shock

Viene descritto il caso di una grave reazione avversa al cefaclor, che ha messo a rischio la vita di un bambino di 9 anni. I casi segnalati in Italia negli ultimi sei anni sono stati 103: nel 79% dei casi si è trattato di reazioni gravi che hanno riguardato bambini. In seguito a questa rilevazione è stata modificata la scheda tecnica del farmaco e diramata, a cura della Ditta produttrice e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), una nota informativa che richiama i medici e i pediatri prescrittori a valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente.

Parole chiave Cefaclor. Reazione avverse gravi. Shock

La storia

Luca, 9 anni, viene condotto al Pronto Soccorso perché presenta angioedema al volto e orticaria diffusa, associato a prurito generalizzato. La madre riferisce che circa un'ora prima aveva assunto una dose di 10 ml di una sospensione orale di cefaclor 250 mg/5 ml (*Panacef* 250 mg granulato per sospensione orale) che aveva già assunto qualche anno prima senza problemi. Il cefaclor gli era stato prescritto dal suo pediatra curante per una faringotonsillite. Non aveva assunto altri farmaci. Luca ha goduto di buona salute, tranne qualche episodio di faringotonsillite e non presenta alcuna malattia allergica. Nel volgere di pochi minuti compaiono pallore intenso con sudorazione fredda e profusa, sonnolenza e difficoltà respiratoria.

Il decorso

Appena ricoverato, le condizioni di Luca si aggravano ulteriormente. Il bambino (peso 35 kg, Pc 90°; altezza 140 cm (Pc 90°) è intensamente pallido con cianosi periorale; presenta sudorazione profusa e sopore profondo dal quale si risveglia solo se fortemente stimolato. Notevole è la difficoltà respiratoria di tipo inspiratorio, associata a modesto tirage. Il polso è appena percettibile, la pressione arteriosa non misurabile e la saturazione di O₂ è del 75%. Si monitorizza-

no FC, Saturazione di O₂ e PA. Luca è in un grave stato di shock. Si applica maschera di Venturi con FiO₂ del 40%. Si riesce a incannulare una vena periferica attraverso la quale vengono iniettati in bolo 0,20 ml di adrenalina 1:1000 + 500 mg di idrocortisone e dopo qualche minuto 5 mg di clorfenamina (*Trimeton* fiale 10 mg) in 10 ml di soluzione fisiologica e 20 mg di ranitidina ev. Si lasciano defluire a flusso libero 250 ml di soluzione fisiologica. Dopo circa 5 minuti il quadro clinico migliora: il bambino appare più colorito; la sudorazione fredda si è notevolmente ridotta, così come lo stato di sopore e la difficoltà respiratoria. Si iniettano ancora 500 mg ev di idrocortisone. La FC arriva a 60 batt/min, la PA a 60/40 mmHg, la Sat O₂ all'89%. Dopo altri 10 minuti si assiste a un ulteriore miglioramento del quadro clinico: PA 100/60 mmHg, FC 89 batt/min, Sat. O₂ = 95%. Il bambino è perfettamente lucido, chiede di alzarsi dal lettino per andare in bagno. Si continuano a infondere altri 250 ml di soluzione fisiologica. Gli esami di laboratorio, nel frattempo praticati, si dimostrano tutti nella norma: glicemia, azotemia, elettrolitemia, creatinemia, esame emocromocitometrico con formula e piastrine, esame urine. Dopo 12 ore di degenza nella sezione di Osservazione breve, in perfette condizioni fisiche, Luca viene dimesso.

La diagnosi

La diagnosi non presenta alcuna difficoltà: si è trattato di uno shock anafilattico. In un bambino di 9 anni una così grave crisi anafilattica può riconoscere diverse cause:

- ▶ un'allergia alimentare IgE mediata o una pseudo-allergia alimentare;
- ▶ una reazione avversa alla somministrazione di vaccini;
- ▶ un intenso e protratto sforzo fisico come dopo una corsa intensa o durante una gara sportiva;
- ▶ la reazione avversa a un farmaco;
- ▶ l'allergia a uno degli eccipienti che sono presenti nelle preparazioni farmacologiche.

Luca non aveva alcuna storia né di malattie allergiche né di allergia alimentare. Non aveva mangiato nelle ore precedenti quantità considerevoli di alimenti ricchi in istamina, tiramina o istamino-liberatori, quali cioccolato, fragole, noci, nocciole, arachidi ecc. Per questo l'anafilassi non poteva essere stata causata da un'allergia o pseudo-allergia alimentare. Così come non era stato sottoposto ad alcun intenso sforzo fisico qualche ora prima dell'anafilassi che potesse far pensare a un'anafilassi da sforzo. Era da escludere, altresì, un'anafilassi da somministrazione di vaccino perché nelle ore precedenti non era stato sottoposto ad alcuna vaccinazione.

Restano da considerare l'allergia all'antibiotico assunto un'ora prima o a un suo eccipiente, più frequentemente un colorante. Il dato anamnesticco della somministrazione di 10 ml (pari a 500 mg) di cefaclor induce a concentrarci con ragionevolezza all'allergia al cefaclor o a uno degli eccipienti che nel caso specifico del cefaclor è l'eritrosina E 127.

L'intolleranza ai coloranti, oltre a essere abbastanza rara, solo eccezionalmente dà luogo a una reazione anafilattica come quella sofferta da Luca. Nella stragrande maggioranza dei casi dà luogo a orticaria o tutt'al più all'angioedema. In conclusione, l'anafilassi sofferta da Luca è stata indotta da una reazione avversa grave al cefaclor assunto circa 60 minuti prima del ricovero in ospedale. Per questo è stata inviata

Per corrispondenza:
Luciano de Seta
e-mail: ludeseta@tin.it

il caso che insegna

scheda di segnalazione avversa a cefaclor al Ministero della Salute.

Commento

Dopo le penicilline, le cefalosporine sono gli antibiotici beta-lattamici che più frequentemente inducono reazioni IgE-mediate. In particolare le reazioni avverse al cefaclor sono state descritte dalla sua prima introduzione. Nel 1981 Kammer, in una revisione di circa 3000 adulti e bambini trattati con cefaclor, trovò un'incidenza di ipersensibilità dell'1,1% [1]. Nella maggior parte dei casi si trattava di rash e prurito dif-

fuso, comparsi entro 60 minuti dall'assunzione, verosimilmente reazioni IgE-mediate. A queste va aggiunta, più raramente, una sindrome simil-malattia da siero, più frequente nei bambini. Nel 1999 un gruppo di pediatri canadesi pubblicò un caso di reazione avversa grave di tipo anafilattico, insorta dopo pochi minuti dall'ingestione di cefaclor [2]. Da allora in tutto il mondo sono stati segnalati numerosi casi di ipersensibilità immediata al cefaclor. A differenza di altri antibiotici l'allergia al cefaclor sembra interessare maggiormente i bambini rispetto agli adulti e comporta in questi una maggiore gravità. Secondo un'analisi effettuata in aprile 2007, la Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF) del Ministero della Salute aveva registrato 103 segnalazioni di sospette reazioni avverse a cefaclor insorte tra gennaio 2001 e inizio aprile 2007 [3]. Di queste 103 segnalazioni, 83 riguardano soggetti minori di 18 anni e il 77% delle reazioni gravi è stato segnalato in questa fascia di età (tabella 1). Le reazioni avverse analizzate hanno interessato maggiormente la cute e il tessuto sottocutaneo; in particolare

il 38% delle reazioni è rappresentato da orticarie, il 13% da eruzioni cutanee e il 9% da edema angioneurotico. A queste vanno aggiunte le reazioni organico-sistemiche riportate nella tabella 2. Molto recentemente, a seguito di una segnalazione di sospetta reazione avversa a esito fatale in una bambina di sei anni dopo somministrazione di cefaclor, è stato rivisto il profilo di sicurezza del medicinale nei bambini, sulla base di dati nazionali e internazionali. Questi hanno messo in evidenza che le reazioni avverse al cefaclor sono particolarmente frequenti nei bambini in Italia, a differenza che negli USA e negli altri Paesi europei, forse anche per il largo consumo di questo farmaco nel nostro Paese. La situazione venutasi a creare, dovuta sia a una specificità della molecola (causata dalle reazioni allergiche) sia alla maggiore esposizione al farmaco dei bambini in Italia, ha determinato la necessità di un intervento regolatorio che ha portato all'aggiornamento delle schede tecniche delle specialità medicinali contenenti cefaclor, con rafforzamento delle informazioni già presenti, e nella diffusione a tutti i

TABELLA 1: SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE A CEFACLOR: GRAVITÀ ED ETÀ DI INSORGENZA

| N. segnalazioni | gravi | totali |
|----------------------------|-------|--------|
| Pazienti minori di 18 anni | 33 | 83 |
| Adulti | 10 | 20 |
| Totale | 43 | 103 |

TABELLA 2: classi organico-sistemiche coinvolte dalle reazioni avverse

| Classe organico-sistemica | Decessi | Gravi | Non gravi | Non indicato | Totale (%) |
|--|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 1 | 33 | 32 | 16 | 82 (79,6) |
| Patologie gastrointestinali | 1 | 5 | 5 | 1 | 12 (11,7) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 0 | 6 | 1 | 1 | 8 (7,8) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1 | 5 | 0 | 0 | 6 (5,8) |
| Disturbi del sistema immunitario | 1 | 3 | 0 | 1 | 5 (4,9) |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1 | 1 | 3 | 0 | 5 (4,9) |
| Patologie del sistema nervoso | 0 | 2 | 2 | 1 | 5 (4,9) |
| Disturbi psichiatrici | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 (3,9) |
| Patologie dell'occhio | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 (3,9) |
| Patologie vascolari | 0 | 3 | 0 | 1 | 4 (3,9) |
| Patologie cardiache | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 (1,9) |
| Esami diagnostici | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Patologie epatobiliari | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (1) |
| TOTALE (%) | 4 (3,9) | 39 (37,9) | 38 (36,9) | 22 (21,4) | 103 (100) |

medici e pediatri di una nota informativa AIFA-Valeas, il cui testo è qui riprodotto.

NOTA AIFA-VALEAS

Con una nota informativa del 12 aprile 2007, concordata con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la ditta Valeas, produttrice della specialità medicinale **Panacef®**, a base dell'antibatterico β -lattamico cefaclor, ha comunicato le modifiche apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in seguito ad alcune segnalazioni di **reazioni indesiderate gravi di tipo allergico** in bambini in terapia con il farmaco. Nel comunicato si legge che "una maggiore frequenza di episodi di orticaria, angioedema e shock anafilattico è stata segnalata a seguito dell'uso di cefaclor nei bambini rispetto ad altri antibiotici somministrati per via orale". Considerato che le reazioni da ipersensibilità sono reazioni IgE mediate, che si manifestano solitamente a livello cutaneo, gastroenterico, respiratorio e cardiocircolatorio, viene raccomandato di "effettuare un'accurata anamnesi familiare e individuale in merito alla comparsa di reazioni da ipersensibilità e un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo presente che vi sono prove di allergicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine. I derivati della cefalosporina C dovrebbero essere somministrati con prudenza ai pazienti penicillino-sensibili". I sintomi si possono presentare come: ipotensione grave e improvvisa, accelerazione e rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, vertigine, perdita di coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito generalizzato specialmente alle piante dei piedi e alle palme delle mani, orticaria con o senza angioedema, arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, cianosi, sudorazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea. Reazioni da ipersensibilità più severe, comprese la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi tossica epidermica e l'anafilassi sono state raramente osservate.

Cosa abbiamo imparato

- ▶ Che il cefaclor, tra i farmaci più largamente usati in pediatria ambulatoriale, può causare reazioni avverse gravi, da quelle cutanee a quelle sistemiche (shock anafilattico) fino a esito letale;
- ▶ che in Italia, su 103 reazioni gravi denunciate negli ultimi sei anni, ben il 77% riguardava i bambini;
- ▶ che è stata modificata la scheda tecnica del farmaco ed è stata inviata a tutti i medici e pediatri un'importante nota informativa concordata con l'AIFA che richiama alle precauzioni da usare per l'impiego del cefaclor. ♦

Bibliografia

- [1] Kammer RB. Cefaclor in management of streptococcal pharyngitis, otitis media, and skin infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1981;90:79-81.
- [2] Grouhi M, Hummel D, Rofman CM. Anaphylactic reaction to oral Cefaclor in a child. *Pediatrics.* 1999; 103:e50.
- [3] Bif 2007, XIV:74-5.

Associazione Culturale Pediatri

GLI ARGONAUTI IX IN VIAGGIO PER ITACA: RIPARTIRE DAI BAMBINI

Incontro dei pediatri delle regioni meridionali

Messina, 2-4 maggio 2008

Venerdì 2 maggio

ore 9,15-11,30 *Gruppi di lavoro*
Inquinamento e salute (E. Burgio)
Gastroenterologia (S. Guandalini)
Malattie metaboliche (A. Fiumana)
Disturbi del linguaggio (G. Gambino)
Screening FC (G. Magazzù)
 Modera G. Giunta

Ripartire dai bambini

ore 11,45-12,30 *La biblioteca di Ballarò (D. Natoli)*

Problemi emergenti

ore 12,30-13,30 *Inquinamento e patologie infantili (E. Burgio, R. La Galla)*
 ore 15-18,30 Modera T. Arrigo
 ore 15-15,20 *Il caso clinico (A. Alessi)*

Sapere di più su...

ore 15,20-16,20 *Non parla, mi devo preoccupare? (G. Gambino)*
 ore 16,20-17,20 *I meccanismi di controllo della postura (G. Anastasi)*
 Modera F. Calamoneri

Un bambino con...

ore 17,40-18,30 *Bambini da correggere o da comprendere? "Quando gli aeroplani sono arancioni" (A. Gagliano)*

Sabato 3 maggio

Modera S. Conti Nibali
 ore 9-9,20 *Il caso clinico (M. Alessi)*

Problemi emergenti

ore 9,20-10,20 *Conflitto di interessi ed ECM (A. Pisacane)*

Un bambino con...

ore 10,20-11 ... *malattia metabolica (A. Fiumana)*
 Modera M.F. Siracusanò

Sapere di più su...

ore 11,15-12,15 *La medicina che vorrei imparare (A. La Bruto, N. D'Andrea)*
 ore 12,15-13 *Se il pediatra non mi ascolta... (M. Gangemi)*
 Modera I. Crupi

Progetti in corso

ore 14,45-15,15 *A che punto siamo?*
 Modera G. Magazzù

Sapere di più su...

ore 15,15-16,15 *Le novità in gastroenterologia (S. Guandalini)*
 Modera M. Bonati

Sapere di più su...

ore 16,15-17,30 *Un neonato sano in ospedale (C. Fabris, G. Giaccone)*
 ore 17,30-18,30 *Dottore, devo vaccinare mia figlia con l'HPV? (S. Di Mario)*

Domenica 4 maggio

Modera M. Bonati

Problemi emergenti

ore 9,30-10,15 *Immigrati e "nuove malattie" (A. Tedeschi)*
 ore 10,15-11 *Reazioni avverse ai farmaci: update aprile 2008 (A. Caputi)*

Un bambino con...

ore 11-11,45 ... *malattia neurologica (M. Bonsignore)*

Ripartire dai bambini

ore 11,45-12,30 *Altri bambini invisibili (G. Schipani)*
 ore 12,30 *Il viaggio prosegue? ... arrivederci al 2009*

Concorso fotografico "Pasquale Causa" "Ripartiamo dai Bambini". Le foto, inerenti ai temi del Convegno, dovranno essere inviate alla Segreteria Organizzativa. Per il regolamento consultare www.acp.it.

Segreteria Organizzativa: Sunmeetings, Via XXVII luglio, 1 - 98123 Messina.

Tel. 09 02929379 - Mob. 349 7713672

Fax 09 06510803 - e-mail: info@sunmeeting.com