



REAZIONI AVVERSE DERMATOLOGICHE

Dott.ssa Anna Marra

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016 E 2015

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

ESTRAZIONE DALLA RNF DI ADR DERMATOLOGICHE NEL 2017

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Data Reazione: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
AMOXICILLINA TRIIDRATA/POTASSIO CLAVULANATO	0	161	328	5	494	4,9%
ACIDO CLAVULANICO	0	155	216	5	376	3,7%
AMOXICILLINA	0	122	225	4	351	3,5%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	0	62	261	4	327	3,2%
AMOXICILLINA TRIIDRATO	0	133	148	3	284	2,8%
IOMEPROLO	1	35	235	6	277	2,7%
AMOXICILLINA SODICA/POTASSIO CLAVULANATO	0	90	169	4	263	2,6%
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	0	26	220	2	248	2,5%
PARACETAMOLO	1	74	129	0	204	2%
CLOPIDOGREL	0	27	160	9	195	1,9%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	0	20	170	2	192	1,9%
IBUPROFENE	0	80	89	0	169	1,7%
KETOPROFENE SALE DI LISINA	0	64	97	3	164	1,6%
IOPROMIDE	0	37	126	1	164	1,6%
VACCINO PNEUMOCOCCICO SACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	1	24	127	0	152	1,5%
ALLOPURINOLO	3	61	82	1	147	1,5%
LEVOFLOXACINA	0	51	94	2	147	1,5%
VACCINO EPATITICO A	0	14	133	0	147	1,5%

ADR DERMATOLOGICHE: FORME CLINICHE E FATTORI DI RISCHIO

La cute è uno dei principali bersagli della tossicità da farmaci e le ADR dermatologiche, tutti i farmaci possono provocare, con maggiore o minore frequenza, una ADR cutanea.

I quadri clinici sono molteplici e variano da reazioni di lieve entità, come orticaria e gli esantemi, a reazioni gravissime con elevata mortalità come la Sindrome di Lyell o Sindrome Epidermica Tossica (TEN).

Solo occasionalmente, nel caso dell'eritema fisso da medicinali, della «hand and foot syndrome» e della TEN, le manifestazioni cliniche hanno una causa farmacologica. Più frequentemente i quadri clinici, quali orticaria o gli esantemi, possono essere ricondotti a un'ampia rosa di agenti causali, della quale i farmaci sono una possibile componente.

Fattori di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse cutanee sono:

- *Trattamenti intermittenti o ripetuti del farmaco;*
- *Somministrazioni per via parenterale;*
- *Alcune condizioni patologiche, come infezioni da HIV e altre infezioni virali, malattie immunomediate (Lupus Eritematoso Sistemico, LES)*

PRINCIPALI QUADRI CLINICI

- **ORTICARIA –ANGIOEDEMA** insorgenza rapida e spesso associata ad angioedema, può essere isolata o combinata con broncospasmo, anafilassi e ipotensione o parte del quadro clinico di malattia da siero. Può essere di natura ALLERGICA, (compare entro pochi minuti dalla somministrazione in paziente già sensibilizzato ed è dose indipendente) o di natura ANAFILATTICA, (compare alla prima somministrazione ed è dose-dipendente);
- **REAZIONI ESANTEMATICHE** sono le più comuni manifestazioni cliniche di modesta gravità, che si risolvono spontaneamente nel giro di alcuni giorni dopo la sospensione del farmaco responsabile. Qualsiasi farmaco può esserne responsabile.
- **ERITEMA FISSO** sono lesioni ben marcate che compaiono sempre nella stessa sede ogni volta che il farmaco responsabile viene assunto. Sospendendo il farmaco la lesione regredisce dando luogo ad esiti pigmentosi;
- **ERUZIONI ECZEMATOSE** insorgono frequentemente a seguito dell'applicazione topica di un farmaco, ma in soggetti sensibilizzati per via topica può comparire dopo somministrazione per via sistemica;
- **REAZIONI DA FOTOSENSIBILITA'** la luce solare può amplificare le reazioni cutanee, inducendo la comparsa di lesioni in seguito all'esposizione solare, come meccanismo allergico (fotoallergia) o non (fototossicità). Le sedi maggiormente esposte sono viso ed arti;

PRINCIPALI QUADRI CLINICI

- **DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** quadro clinico con eruzione cutanea persistente con febbre e interessamento degli organi interni (cuore, rene e fegato). Ad esempio «sindrome da dapsons», «ipersensibilità alla fenitoina». I primi sintomi compaiono dopo 2-6 settimane dall'inizio della terapia;
- **DERMATITE ESFOLIATIVA** può essere l'evoluzione di un esantema o di una reazione eczematosa sistemica, quando il farmaco responsabile non sia stato sospeso tempestivamente. Si ha eritema generalizzato, perdita della termoregolazione, alopecia, pigmentazione cutanea, desquamazione;
- **PUSTOLOSI ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA** insorge acutamente ed in breve tempo dall'assunzione del farmaco responsabile, associata a febbre, esantema e pustole diffuse soprattutto nelle aree a maggior pigmentazione;
- **NECROSI CUTANEA DA ANTICOAGULANTI** lesioni necrotiche da formazione di trombi nei piccoli vasi del derma. La necrosi cutanea da warfarin compare dopo 4-5 giorni dall'inizio della terapia. Trombosi e necrosi al sito di iniezione possono comparire dopo somministrazione di eparina, più spesso in associazione a piastrinopenia, nella sindrome definita «piastrinopenia indotta da eparina con trombosi o HITT (heparin induced thrombocytopenia with thrombosis);
- **SINDROME DI STEVEN JOHNSON E SINDROME DI LYELL** sono tra loro correlate, caratterizzate da eritema, lesioni bollose, aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose. L'esordio è acuto con alta morbilità e, nella Sindrome di Lyell, alta mortalità.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE ADR DERMATOLOGICHE

Le classi di farmaci maggiormente segnalate come responsabili di reazioni avverse cutanee sono: gli antibatterici, i FANS, gli analgesici, i mezzi di contrasto, gli ACE inibitori, gli antiepilettici.

Le ADR dermatologiche possono essere suddivise, *in base alla natura del meccanismo patogenetico*, in:

- *Immunomediata*, nella maggioranza dei casi. Sono indipendenti dalla dose e dalla via di somministrazione e la sintomatologia può persistere a lungo anche dopo l'interruzione del farmaco.
- *Tossiche* (come necrosi cutanea da anticoagulanti o da chemioterapici antitumorali). Sono dose-dipendenti ed i sintomi scompaiono con la sospensione del farmaco.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE ADR DERMATOLOGICHE

○ ORTICARIA-ANGIOEDEMA

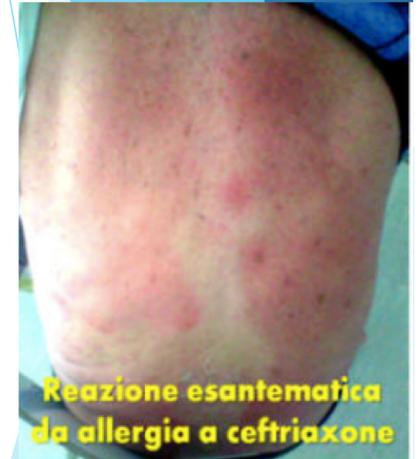
- Tipica reazione cutanea allergica è l'orticaria da penicillina o le reazioni a vaccino nei soggetti con allergia alle proteine dell'uovo, contenute nel vaccino stesso.
- Reazione cutanea non allergica di tipo anafilattoide è l'orticaria da acido acetilsalicilico e da altri FANS.

○ REAZIONI ESANTEMATICHE

esito di una reazione immune di tipo IV ritardata, più frequentemente entro 2 settimane dalla prima somministrazione;

○ DERMATITE DA CONTATTO

neomicina, anestetici locali (lidocaina e pilocarpina), gli antistaminici, i FANS che possono anche provocare dermatite da contatto fototossica o fotoallergica (ketoprofene, indometacina), gli antivirali topici ed i corticosteroidi topici;

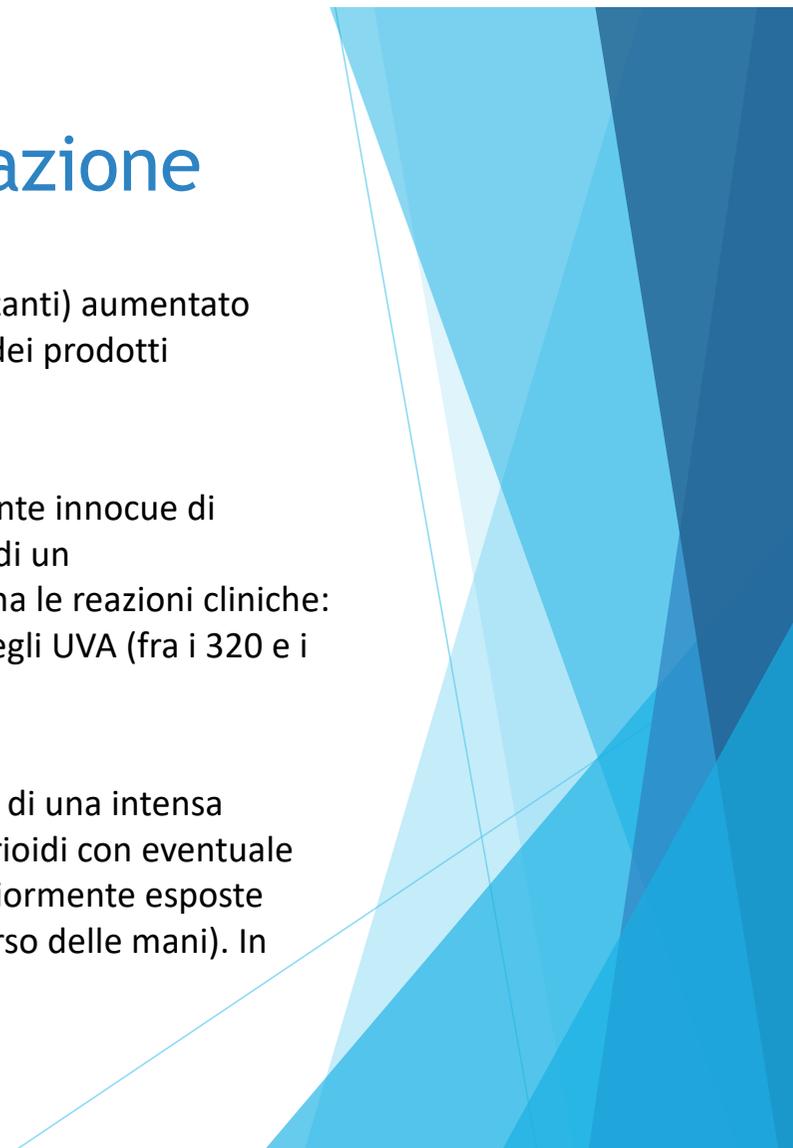


Le reazioni di fotosensibilizzazione

Sempre più frequenti : desiderio di abbronzarsi (sole, lampade abbronzanti) aumentato numero di sostanze fotosensibilizzanti tra i farmaci e tra i componenti dei prodotti cosmetici.

Per "**fotosensibilità**" si intende una reattività esagerata a dosi solitamente innocue di radiazioni nel range dell'ultravioletto o del visibile. Lo spettro d'azione di un fotosensibilizzante identifica l'ambito di lunghezza d'onda che determina le reazioni cliniche: per la maggior parte dei farmaci fotosensibilizzanti si trova nel range degli UVA (fra i 320 e i 400 nm).

Le **manifestazioni cliniche** di queste reazioni sono varie e simili a quelle di una intensa scottatura solare (comparsa di eritema, edema, papule, reazioni orticarioidi con eventuale formazione di vescicole), solitamente limitata alle aree del corpo maggiormente esposte (l'apice delle orecchie, il naso, le guance, la nuca, gli avambracci e il dorso delle mani). In alcuni casi la reazione si può estendere a tutto il corpo.



MECCANISMI PATOGENETICI DELLE ADR DERMATOLOGICHE

- **REAZIONI DA FOTOSENSIBILITA': FOTOTOSSICHE.** Le reazioni fototossiche avvengono con maggior frequenza delle reazioni fotoallergiche e dipendono dall'entità dell'esposizione alla luce e dalla dose del farmaco e possono teoricamente manifestarsi nel 100% dei pazienti che si espongono al farmaco e alla luce del sole sin dalla prima volta. In questo caso sono il farmaco o il suo metabolita che, agendo come cromofori, assorbono energia dalla radiazione ed entrano in uno "stato eccitato" ad alto contenuto energetico. Quando si ristabilisce lo stato energetico di base, l'energia assorbita viene trasferita alle molecole dei tessuti adiacenti con conseguente loro danneggiamento. Si possono formare infatti radicali liberi o fotoprodotti tossici che si legano al DNA o alle membrane cellulari. Il danno si manifesta come una intensa scottatura che compare da qualche minuto a qualche ora dall'esposizione e si risolve in 2-4 giorni.;

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE ADR DERMATOLOGICHE

- **REAZIONI DA FOTOSENSIBILITA': FOTOALLERGICHE.** Le reazioni fotoallergiche sono meno frequenti e, per definizione, dipendono da un fenomeno di ipersensibilità in seguito ad una reazione antigene anticorpo o cellulo-mediata. Queste reazioni, che teoricamente non si manifestano nel corso della prima esposizione, richiedono che il soggetto si sensibilizzi e, diversamente dalle reazioni fototossiche, avvengono solo in soggetti predisposti. In questo caso si ritiene che la luce reagisca col farmaco, o con il metabolita sensibilizzante, a livello della pelle. Quando il soggetto si è sensibilizzato, anche tracce di farmaco possono essere sufficienti a scatenare la reazione. Nell'arco di 24-48 ore si manifesta un eritema, il che indica una reattività ritardata o cellulo-mediata. Non sempre è possibile distinguere chiaramente se una reazione è di tipo fototossico o fotoallergico e uno stesso farmaco può rendersi responsabile di entrambe le reazioni. Le lesioni compaiono entro 24 ore dall'esposizione del farmaco e della luce solare;

Caratteristiche	Fototossiche	Fotoallergiche
Incidenza	Potenzialmente nella maggioranza degli esposti	Generalmente solo in alcuni degli esposti
Dipendenza dalla dose e dalla luce	+	-
Reazione alla prima esposizione	+	-
Latenza dopo l'esposizione	Da minuti a diverse ore	Da uno a due giorni
Reazione crociata con sensibilizzanti strutturalmente correlati	-	++
Caratteristiche cliniche	Simile a scottatura da sole con prurito o bruciore che precedono l'eritema ± vescicolazione. Ben localizzata sulle superfici esposte al sole.	Morfologia assai variabile. Può essere eczematosa o papulosa o, di raro, lichenoidale. Meno ben localizzata.
Pigmentazione successiva	++	+
Reattività persistente	-	++






Agenzia Italiana del Fisco
AIFA

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2011

**KETOPROFENE PER USO TOPICO E RISCHIO DI REAZIONI
DI FOTOSENSIBILIZZAZIONE**

Medicinali contenenti il principio attivo ketoprofene per uso topico:

Artrosilene gel e schiuma, Fastum gel, Flexen gel, Ibifen gel e soluzione cutanea, Hiruflog gel, Keplat cerotto medicato, Ketofarm gel, Ketoprofene Almus gel, Ketoprofene Eurogenerici gel, Ketoprofene Ratiopharm Italia gel, Ketoprofene Sandoz crema, Ketoprofene Teva gel, Lasoartro crema, Lasonil gel, Liotondol gel, Orudis gel

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Come ricorderà per l'analoga comunicazione dello scorso agosto, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha condotto nel 2010 una revisione scientifica dei dati di sicurezza e di efficacia dei medicinali contenenti ketoprofene per uso topico, a seguito delle segnalazioni di reazioni avverse di fotosensibilizzazione e di co-sensibilizzazione con l'octocrilene (filtro UV).

Il CHMP ha concluso che il profilo beneficio/rischio di questi farmaci rimane favorevole, ma che esiste un rischio di reazioni di fotosensibilizzazione, in particolare un rischio di fotoallergia, con l'utilizzo di medicinali contenenti ketoprofene per uso topico.

Il CHMP ha evidenziato che i casi di fotosensibilità da ketoprofene per uso topico si verificano in seguito alla fotodegradazione del ketoprofene stesso alla luce solare, anche in caso di cielo coperto. Tale reazione avversa, anche se rara, è stata grave nella maggior parte dei casi, richiedendo l'ospedalizzazione, l'interruzione del lavoro e una permanente immunizzazione a causa del meccanismo immunologico della fotoallergia.

Sulla base dei dati valutati, il CHMP ha anche concluso che vi è il rischio di co-sensibilizzazione con octocrilene. L'octocrilene è un filtro solare chimico appartenente alla famiglia dei cinnamati presente in vari prodotti cosmetici e per la cura personale quali shampoo, dopo-barba, gel doccia e bagno, creme per la pelle, rossetti, creme anti-età, detergenti per trucco, spray per capelli per ritardare la fotodegradazione.

Le reazioni di fotosensibilizzazione possono essere limitate alla sede di applicazione del farmaco, o coinvolgere altre zone del corpo esposte al sole e venute accidentalmente a contatto con il farmaco e in qualche raro caso anche zone contigue non esposte. Generalmente la durata della reazione di fotosensibilizzazione dopo la sospensione del ketoprofene, può variare da pochi giorni a qualche settimana, ma sono stati riportati anche casi di persistenza più lunghi.

Tali reazioni possono essere prevenute o comunque ridotte al minimo, evitando l'esposizione diretta e prolungata alla luce solare (anche quando il cielo è velato) od alle lampade U.V. durante e fino a 2 settimane dopo l'applicazione cutanea di ketoprofene.

Raccomandazioni da seguire se si usano medicinali a base di ketoprofene per uso cutaneo:

- **evitare l'esposizione alla luce solare diretta (anche quando il cielo è velato), compreso il solarium durante il trattamento e nelle due settimane successive all'interruzione;**
- **proteggere dal sole, tramite indumenti, le parti trattate;**
- **lavarsi accuratamente e in maniera prolungata le mani dopo ogni uso.**

I medici sono invitati ad informare i pazienti sull'uso corretto dei medicinali a base di ketoprofene per uso cutaneo ed i farmacisti a far presente i possibili rischi e le controindicazioni all'esposizione alla luce solare diretta, compreso il solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive, oltre a ricordare le dovute precauzioni e le modalità d'uso.

I pazienti devono essere informati di sospendere immediatamente il trattamento e di mettersi in contatto con il medico qualora si presentino i relativi sintomi e segni quali prurito, bruciore, eritema, orticaria e eruzioni bollose.

Ulteriori attività di riduzione del rischio

Come richiesto dal CHMP, sono in corso di implementazione ulteriori misure regolatorie di riduzione del rischio come:

- la divulgazione di materiale informativo per i pazienti che i farmacisti consegneranno ogniqualvolta dispensano prodotti a base di ketoprofene per uso topico.
- l'uso di una checklist per i medici prescrittori dei prodotti a base di ketoprofene per uso topico cutaneo, utile come promemoria al momento della prescrizione (Allegato 2).
- le comunicazioni sui rischi di reazioni di fotosensibilizzazione associate a ketoprofene per uso cutaneo, concordate con AIFA e pubblicate sui siti web delle organizzazioni di categoria e sulle riviste di organizzazioni professionali delle cure sanitarie.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE ADR DERMATOLOGICHE

- **DRESS** ne sono responsabili fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, sulfamidici, allopurinolo e dapsona;
- **NECREOSI DA ANTICOAGULANTI** causata dalla soppressione da parte del warfarin della proteina C, che precede di qualche giorno l'inibizione dei fattori della coagulazione vitamina k-dipendenti;
- **HITT** sembra coinvolgere la formazione di anticorpi contro il fattore 4 piastrinico, con formazione di complessi che si legano all'eparina e conseguente eliminazione dell'eparina dal circolo con meccanismi immunologici.