

Elio Novembre

ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI NEL BAMBINO



Edizioni Nuova Cultura

Il volume è frutto di una ricerca svolta presso il Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Firenze e che beneficia per la pubblicazione di un contributo a carico dei fondi di ricerca di Ateneo.

Alcune parti della presente pubblicazione sono tratte dal volume *Reazioni allergiche da farmaci* dello stesso Autore edito da EDITEAM.

Copyright © 2014 Edizioni Nuova Cultura - Roma

ISBN: 9788868122546

DOI: 10.4458/2546

Copertina: Francesca Minnocci

Composizione grafica: Luca Mozzicarelli

È vietata la riproduzione non autorizzata, anche parziale,
realizzata con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche ad uso interno o didattico.

INDICE

Capitolo 1. Aspetti generali delle reazioni avverse a farmaci <i>Elio Novembre, Elisabetta Rossi</i>	9
Capitolo 2. Reazioni da farmaci antibiotici beta-lattamici <i>Francesca Saretta, Elio Novembre</i>	23
Capitolo 3. Aspetti pratici della diagnosi ai farmaci beta-lattamici <i>Francesca Saretta, Elio Novembre</i>	87
Capitolo 4. Uso empirico dei farmaci antibiotici per le reazioni allergiche ai beta-lattamici in ospedale <i>Eleonora Dini, Carlotta Montagnani, Elio Novembre</i>	105
Capitolo 5. Reazioni da farmaci antibiotici non beta-lattamici <i>Francesca Mori, Simona Barni</i>	123
Capitolo 6. Gestione delle reazioni allergiche a farmaci antibiotici <i>Elio Novembre, Neri Pucci</i>	209

ABBREVIAZIONI

Antigen Presenting Cells (APC)

Antinfiammatori non steroidei (Non-Steroidal Antinflammatory drugs: NSAIDs)

Dermatite allergica da contatto (DAC)

Drug-induced-liver injury (DILI)

Eritema multiforme (EM)

Eruzione fissa da farmaci (Fixed Drug Eruption: FDE; plurale FDEs)

Esantema maculo-papulare (Maculopapular Exathema: MPE; plurale MPEs)

EuroSCAR (multinational severe cutaneous adverse reaction)

Fibrosi Cistica (FC)

Major histocompatibility complex (MHC)

Malattia bollosa a depositi lineari di IgA (Linear Immunoglobulin A bullous disease: LABD)

Necrolisi Epidermica Tossica (Toxic Epidermal necrolysis: TEN; plurale TENs)

Patch Test (PT)

Patch test (PT; plurale PTs)

Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: AGEP)

RadioImmunoassay (RIA)

Rash con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms:DRESS)

Reazioni allergiche a farmaci (RAF)

Reazioni avverse a Farmaci (Adverse drug reaction=ADR; plurale ADRs)

Reazioni avverse cutanee gravi (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs)

Reazione simil malattia da siero (Serum Sickness-Like Reactions: SSLR; plurale SSLRs oppure Serum Sickness Like Disease: SSLD)

Red Man Syndrome (RMS)

Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS)

Sindrome di Steven Johnson (Steven Johnson Syndrome: SJS)

Skin Prick Test (SPT; plurale SPTs)

Test di attivazione dei basofili (Basophil Activation Test: BAT)

Test di provocazione (TP)

Test di provocazione orale (TPO)

Test di trasformazione linfocitaria (Lymphocyte Transformation Tests: LTT)

Test intradermici, intradermoreazioni (ID; plurale IDs)

Valore Predittivo Negativo (VPN)

Virus dell'Immunodeficienza Umana (Human Immunodeficiency Virus: HIV)

CAPITOLO 1

ASPETTI GENERALI DELLE REAZIONI AVVERSE A FARMACI

Elio Novembre, Elisabetta Rossi

Le reazioni avverse da farmaci sono un importante problema di salute, in quanto responsabili di circa il 3% di tutte le ammissioni in ospedale e inoltre una percentuale variabile dal 10 al 20% di tutti i pazienti ricoverati sviluppano una reazione avversa ad uno o più dei farmaci assunti (1).

Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili nella loro espressione clinica, da manifestazioni orticarioidi lievi fino a casi mortali, e contribuiscono a rendere difficoltoso l'approccio diagnostico e l'identificazione della molecola responsabile.

Nonostante le elevate morbilità e mortalità, le reazioni avverse da farmaci non sono riconosciute e trattate adeguatamente; la situazione è ulteriormente complicata da quella che viene definita "Torre di Babele della terminologia"

Per tutti questi motivi, l'inquadramento nosologico risulta fondamentale non solo per la comprensione dei meccanismi patologici, ma anche per quanto riguarda la qualità delle cure e di "patient safety".

Per reazione avversa ad un farmaco o Adverse Drug Reaction (ADR) si intende comunemente ogni risposta indesiderata che faccia seguito alla somministrazione del farmaco in causa alle dosi usualmente utilizzate a fini diagnostici, terapeutici, di profilassi o di modificazione delle funzioni fisiologiche (2).

Possiamo classificare le ADR in cinque tipi (3):

1. **Tipo A (*Augmented*)**: sono le forme più frequenti (circa l' 80%). Sono correlate all'azione farmacologica delle molecole, sono dose dipendenti e quindi si risolvono con la riduzione della posologia. Si verificano in soggetti geneticamente suscettibili.

2. **Tipo B (*Bizzarre o Idiosyncratic*):** sono forme non prevedibili sulla base dell'azione farmacologica delle molecole ma sono attribuibili alla risposta individuale di soggetti predisposti. Sono reazioni anormali sia quantitativamente che qualitativamente. Tenendo conto del meccanismo patogenetico alla base, possono essere suddivise in forme extra-immunologiche ed in forme immunologiche (o allergiche).

Le reazioni extra-immunologiche comprendono:

- Reazioni da intolleranza: sono dipendenti dall'abbassamento della soglia corrispondente alla normale azione farmacologica del prodotto.
- Forme idiosincrasiche: si verificano dopo l'assunzione di particolari farmaci in soggetti con difetti metabolici o enzimatici.
- Reazioni pseudo-allergiche: sono reazioni clinicamente indistinguibili da quelle allergiche, ma nelle quali non può essere dimostrato alcun meccanismo immunologico. Possono dipendere dalla liberazione diretta di istamina, dalla attivazione del sistema del complemento con formazione di anafilotossine, dalla inibizione della ciclossigenasi indotta da alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ecc.

Le reazioni immunologiche o allergiche a farmaci (RAF) comprendono reazioni appartenenti ad almeno una delle categorie individuate nella classificazione di Gell e Coombs, modificata ed estesa (Tabella 1).

3. **Tipo C (*Chemical*):** sono prevedibili sulla base della struttura chimica della molecola e dei suoi metaboliti (ad esempio il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico con produzione di un metabolita intermedio).
4. **Tipo D (*Delayed*):** sono gli effetti ritardati di un farmaco (ad esempio la teratogenicità e la carcinogenicità).
5. **Tipo E (*End of dose*):** sono le reazioni che si verificano alla sospensione della terapia con un determinato farmaco (come nel caso della comparsa di convulsioni dopo la interruzione della terapia con un anticonvulsivante).

La Accademia Europea di Allergologia (4) ha proposto una nuova classificazione delle allergopatie da farmaci. In questa classificazione per "drug

hypersensitivity” vengono intese tutte le reazioni avverse ai farmaci, a loro volta distinte in forme allergiche e non allergiche. Le forme allergiche sono infine distinte in forme IgE mediate e forme non IgE mediate.

È possibile che la classificazione delle reazioni a farmaci venga ulteriormente modificata nei prossimi anni, in conseguenza dei numerosi studi in corso. In questa trattazione, comunque, per reazione allergica a farmaci (RAF) si intenderà qualsiasi reazione imprevedibile conseguente alla assunzione di un farmaco su base immunologica (reazioni di Gell e Coombs).

Epidemiologia

La reale incidenza delle ADR in generale e delle forme allergiche in particolare (RAF), non è sufficientemente accertata.

In uno studio di farmacovigilanza condotto in quattro regioni italiane (5) basato su segnalazioni spontanee di eruzioni cutanee associate a terapia farmacologica in un periodo di 2 anni (1996-1997), sono state registrate 2.224 reazioni, con una frequenza pari a 5,5 ogni 100.000 abitanti per anno. I farmaci più spesso responsabili risultavano essere gli antibiotici, seguiti dagli antinfiammatori non steroidei e dai mezzi di contrasto iodati. Nello stesso studio sono state riportate 372 reazioni gravi di cui: 171 casi di orticaria-angioedema, 68 di eritema multiforme, 34 eruzioni di tipo bolloso, 26 sindromi di Stevens-Johnson, 16 dermatiti esfoliative e 5 Sindromi di Lyell.

Studi in bambini ed adolescenti

In una recente review, la incidenza media di ADRs, basata su studi prospettici in bambini e adolescenti, è risultata a essere del 10.9 % in bambini ospedalizzati, dell'1.0% in pazienti ambulatoriali, e la percentuale di ospedalizzazioni per ADRs dell'1.8 % (6).

Studi di comunità hanno evidenziato comunque che spesso vi è una sovrastima delle ADRs /allergie nella popolazione pediatrica, con reazioni riportate dai genitori del 2.5-10.2%, comparate con percentuali di reazioni molto inferiori dopo valutazione allergologica (7).

In uno studio retrospettivo della durata di 10 anni, condotto in pazienti pediatrici ospedalizzati (8) sono state riportate 1087 reazioni avverse (incidenza 1,6%). I farmaci più comunemente responsabili erano gli antibiotici (33%), seguiti dagli analgesici (12%), dagli anticonvulsivanti (11%) ed infine dagli ansiolitici (10%). Sono state registrate 2 morti, nessuna delle quali specificamente attribuita alla allergia a farmaci. Questo è l'unico studio pediatrico in cui sia stata valutata anche la causa della reazione.

Meccanismi immunopatogenetici

Il processo di attivazione del sistema immune specifico, che genera memoria immunologica ed attiva i meccanismi effettori umorali e dell'immunità cellulare, inizia con la presentazione dell'antigene ai linfociti T (9).

Qualunque antigene per poter indurre una reazione immune specifica necessita di essere presentato al sistema immunitario in forma multivalente.

Alcune sostanze somministrate a scopo terapeutico, date le loro dimensioni e la ripetitività degli epitopi, si comportano come antigeni completi (ad esempio insulina ed eteroantisieri); analogamente altri farmaci, di basso peso molecolare, ma costituiti dalla ripetizione di un singolo epitopo, possono essere considerati antigeni completi (come ad esempio i miorilassanti).

A differenza delle molecole sopra menzionate, la maggior parte degli altri farmaci utilizzati sono sostanze a basso peso molecolare (spesso < 1000 D), incapaci da sole di indurre una risposta immune specifica. Il riconoscimento di queste piccole molecole da parte dei linfociti T e dei linfociti B, viene solitamente spiegato dal cosiddetto "*hapten concept*" (Figura 1). In sintesi, queste piccole molecole si comportano come apteni legandosi ad una grande varietà di proteine e modificandone l'immunogenicità. Le *Antigen Presenting Cell* (APC) professionali, processano il coniugato aptene-carrier degradandolo, ed i peptidi che ne risultano vengono complessati con le molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) sulla superficie cellulare per permetterne il riconoscimento da parte dei linfociti T.

Non è ancora chiara la natura delle proteine/carrier a cui si legano i far-

maci/apteni, mentre si sa che la presentazione dell'antigene può avvenire sia attraverso la via dell'MHCI, ai linfociti T CD8+, sia attraverso quella dell'MHCII, ai linfociti T CD4+. Alcuni farmaci sono capaci, inoltre, di attivare contemporaneamente sia i linfociti T CD4+ che quelli CD8+.

Da qualche anno è stata considerata anche l'ipotesi di interazione farmaco-sistema immune basata, essenzialmente, sul legame diretto fra farmaci e recettori immuni (*p-i-concept*) (Figura 1).

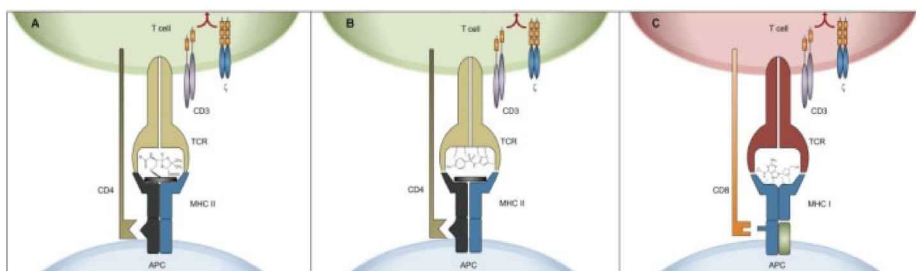


Figura 1. Interazione farmacologica con i recettori immuni o "*p-i-concept*" (da Pichler)

A) Modello aptenico: il peptide MCH è modificato covalentemente dal farmaco, con creazione di un nuovo determinante antigenico B) Concetto p-i per stimolazione dei T CD4+: il farmaco (SMX in questo caso), può legarsi al TCR. La attivazione delle cellule T richiede la interazione con le molecole MCH di classe II. Una restrizione HLA non può essere dimostrata. C) Concetto p-i per risposta TCD8+ HLA ristretta: il farmaco (abacavir in questo caso), si lega avidamente, ma non covalentemente, ai determinanti HLA-B specifici. Questo legame stabilizza il complesso HLA anche senza peptide. Una reazione si può sviluppare da parte dei linfociti T CD8+ contro questo complesso farmaco-HLA, ma si può verificare solo se la molecola HLA lega il farmaco con sufficiente avidità. Questo spiega la squisita associazione HLA-allele di questa reazione.

Farmaci chimicamente inerti, incapaci cioè di legarsi covalentemente a peptidi o proteine, possono attivare quei linfociti T che abbiano recettori (TcR) che interagiscano, in modo non covalente, con il farmaco stesso. Questo tipo di reazione, MHC dipendente, mostra come per una completa stimolazione dei linfociti T, sia necessaria la interazione tra il farmaco e le molecole MHC specifiche.

Questa acquisizione sul funzionamento del sistema immune in tema di ipersensibilità ai farmaci, influenza in modo sostanziale le attuali conoscenze.

Gli apteni sono immunogeni in virtù della loro intrinseca reattività

chimica che li rende capaci di legarsi a proteine o peptidi e di modificare l'immunogenicità. Viceversa, i farmaci chimicamente inerti sono immunogeni solo grazie alle loro caratteristiche strutturali che li rendono capaci di interagire con i TcR. Queste qualità specifiche dovrebbero essere prese in considerazione durante la sintesi di nuovi farmaci perché possono essere responsabili di buona parte degli effetti collaterali non previsti.

I farmaci immunogenici possono provocare una ampia varietà di sintomi in relazione alle loro diverse caratteristiche chimiche oppure strutturali.

Gli apteni, come ad esempio la amoxicillina, che sono capaci di interagire con un gran numero di proteine o di legarsi direttamente ai peptidi nelle tasche di legame sull' MHC, possono stimolare sia i linfociti T che B e sviluppare in pratica, tutti i tipi di reazioni immuni descritte nella classificazione di Gell e Coombs. Le penicilline sono, per esempio, capaci di causare reazioni diverse: alcune mediate da anticorpi (es. anafilassi e anemie emolitiche), altre mediate dai linfociti T (es. esantemi maculopapulari, hypersensitivity syndrome reaction (HSR), reazioni acute generalizzate esantematose pustolose (AGEP), la sindrome di Stevens-Johnson ed infine, la necrolisi epidermica tossica (TEN).

D'altro canto se l'immunogenicità di un farmaco è unicamente correlata alla sua capacità di legame con alcuni TcR disponibili, la risposta immune sarà, allora, T-dipendente. Ne sono esempio alcuni farmaci (come la carbamazepina), capaci di scatenare reazioni mediate dai linfociti T quali la HSR e gli esantemi maculopapulari, ma non in grado di provocare reazioni anafilattiche. Altri farmaci come il sulfametossazolo, invece, possono essere immunogenici grazie ad entrambi i meccanismi.

Affinché i linfociti che hanno riconosciuto l'antigene possano adeguatamente attivarsi, sono necessari anche dei "secondi segnali" che vengono forniti dalle APC, nel corso delle fasi iniziali della risposta immune. Queste cellule presentanti l'antigene, producono citochine ed esprimono molecole di co-stimolazione che costituiscono importanti segnali d'attivazione per i linfociti T quiescenti.

Nel caso di alcune RAF i segnali T-attivatori possono essere dati direttamente dal farmaco o dai suoi metaboliti bypassando le cellule APC. Inol-

tre, durante le infezioni virali sistemiche o nel corso di malattie autoimmuni, si verifica una massiva stimolazione del sistema immune che diviene in grado di provocare una reazione di ipersensibilità, come dimostrato dalla aumentata frequenza di RAF nei pazienti affetti da queste patologie.

Una volta avviata la reazione, il sistema immunitario può reagire virtualmente con ognuno dei meccanismi effettori a sua disposizione (Tabella 1).

Così alcune RAF coinvolgono i linfociti B con produzione di anticorpi potenzialmente di ogni classe. Le reazioni cellulomediante interessano i linfociti T CD4⁺ e/o i linfociti T CD8⁺. In alcuni casi possono essere prodotte citochine tipiche dei profili T_{helper} 1 (T_h1) o T_{helper} 2 (T_h2); in altri casi entrambi i linfociti T helper funzionano come cellule citotossiche che producono perforina e *granzyme B*.

Tabella 1. Classificazione modificata ed estesa di Gell e Coombs per le RAF

Classificazione estesa di Gell e Coombs	Tipo di risposta immune	Caratteristiche patologiche	Sintomi	Legame del farmaco	Tipo cellulare
Tipo I	IgE	Degranulazione dei mastociti	Orticaria, anafilassi	Covalente	B/Ig
Tipo II	IgG e FcR	Distruzione cellulare FcR dipendente	Discrasia ematica	Covalente	B/Ig
Tipo III	IgG/C o FcR	Deposizione ICC	Vasculite	Covalente	B/Ig
Tipo IVa	Th1 (IFN- γ)	Attivazione monociti	Eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiammazione eosinofila	Esantema maculopapulare o bolloso	Covalente e non covalente	T
Tipo IVc	Linfociti TC (perforine e Granzyme B)	Killing CD-4 o CD-8 mediato	Esantema maculopapulare, bolloso, pustoloso; eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IVd	Cellule T	Attivazione e reclutamento dei neutrofili	Esantema pustoloso	Covalente e non covalente	T

Ancora oggi non è chiaro come uno stesso farmaco possa indurre reazioni immuni di tipo differente, anche se si può ipotizzare che alla base vi sia la attivazione di profili diversi dei linfociti T_h1 o T_h2 .

Nonostante la classificazione di Gell e Coombs rappresenti una semplificazione immunologica, essa è comunque utile per identificare il tipo di reazione predominante nell'ambito di una stessa risposta allergica farmaco indotta.

Le **reazioni del I tipo**, potenzialmente molto pericolose, sono IgE-mediate e si caratterizzano per reazioni immediate anche gravi, spesso ad andamento rapidamente ingravescente, quali asma bronchiale, orticaria-angioedema ed anafilassi. Gli antibiotici (beta-lattamine in particolare) ed i farmaci miorilassanti sono le cause più frequenti di questo tipo di reazioni. È molto importante distinguere fra le reazioni IgE-mediate e pseudoallergiche. Queste ultime sono clinicamente sovrapponibili alle reazioni allergiche anche se non sono indotte dalla attivazione di meccanismi immunologici.

Le **reazioni di II tipo** vengono definite citotossiche, perché coinvolgono la produzione di anticorpi specifici per epitopi di neoantigeni della membrana cellulare. Sono causa di molte forme di discrasia ematica come anemia emolitica, piastrinopenia e leucopenia. Nel caso dell'anemia emolitica la distruzione farmaco-indotta dei globuli rossi avviene con tre diversi meccanismi:

- il primo meccanismo prevede la produzione di anticorpi contro epitopi di glicoproteine della membrana cellulare delle emazie alle quali si sia legato covalentemente il farmaco (antibiotici). In questi casi gli anticorpi possono essere determinati saggiando il siero in esame con le emazie precedentemente trattate con il farmaco e poi lavate.
- nel secondo caso il farmaco (procainamide, alfa-metildopa) induce, con meccanismo sconosciuto, la produzione di anticorpi diretti contro proteine di membrana delle emazia. In questo caso, gli anticorpi reagiscono con le emazie normali anche in assenza del farmaco stesso.
- il terzo meccanismo, infine, prevede che il farmaco in questione (antinfiammatori non steroidei, chinina e chinidina) determini la produzione di anticorpi capaci di reagire con le emazie solo in presenza del farmaco stesso in soluzione.

Le **reazioni di III tipo** definite anche reazioni da immunocomplessi, comportano l'attivazione del complemento. Provocano manifestazioni cliniche simili alla malattia da siero (*Serum Sickness-Like Reaction* = SSLR) e sono caratterizzate da un rash orticarioide o eritematoso, pruriginoso, artropatie, si accompagnano spesso febbre e possono determinare anche l'insorgenza di vasculiti o di alcune nefropatie.

Le **reazioni di IV tipo** sono reazioni cellulo-mediate, in cui i linfociti T sensibilizzati sono le cellule effettrici. La Dermatite Allergica da Contatto (DAC) è la forma più nota delle reazioni di questo tipo. Le DAC si sviluppano in conseguenza dell'applicazione topica di farmaci antibiotici, antisettici, anestetici o corticosteroidi. I farmaci "sensibilizzanti" per contatto, sono molecole dotate di attività intrinseca o attivabili dopo un processo metabolico, capaci di legarsi a proteine endogene in modo da produrre antigeni completi che attivano il sistema immune. Come già dimostrato per antigeni metallici quali nickel ed oro, i farmaci che danno sensibilizzazione per contatto vengono processati da APC specializzate della cute (cellule di *Langherans*) che migrano a livello dei linfonodi loco regionali per presentare gli antigeni ai linfociti T. La presentazione avviene attraverso le vie dell'MHC di classe I e/o II ed una volta che la sensibilizzazione si è instaurata, una successiva applicazione del farmaco determina l'infiltrazione cutanea di cellule mononucleate. Il corrispettivo clinico è l'eczema con edema dell'epidermide e formazione di microvescicole il cui picco avviene dopo 48-72 ore dall'esposizione.

Reazioni di IV tipo sono anche la base immunologica di una serie di altre manifestazioni di tipo ritardato (2).

Le **reazioni maculopapulari** sono la più comune espressione clinica a livello cutaneo delle RAF. Sono indotte da un ampio spettro di farmaci antibiotici (solfonamidi, beta-lattamine, trimetoprim), anticonvulsivanti (carbamazepina) o altri quali allopurinolo e farmaci antinfiammatori non steroidei. Nelle biopsie eseguite su cute lesa si è riscontrata degenerazione idropica dei cheratinociti e presenza di un infiltrato con modesta componente eosinofila, accumulo di linfociti T CD4+ e CD8+, soprattutto a livello della giunzione dermo-epidermica. Il farmaco stimola risposte proliferative in vitro da parte di entrambi i tipi cellulari che mostrano un pattern di secrezione citochinica di tipo T_H2 (bassi livelli di INF- γ ed elevati di IL-5). Una parte significativa dei linfociti T presen-

ti nell'infiltrato cutaneo producono perforina e *granzyme B*, markers di funzione citotossica.

Cloni di linfociti T farmaco specifici sono capaci in vitro di distruggere i cheratinociti sulla cui superficie si sia legato il farmaco.

Nelle forme non gravi di **esantema bolloso**, le caratteristiche immunostologiche sono sovrapponibili a quelle degli esantemi maculopapulari se si eccettua la marcata differenza nella proporzione di linfociti T CD8+ perforina positivi che infiltrano la cute.

L'**eritema multiforme (EM)** è caratterizzato da un infiltrato di cellule T CD4+ a livello dermico, con linfociti T CD8+ e macrofagi più abbondanti nel comparto epidermico. Quando l'EM diviene bolloso, i linfociti T assumono il fenotipo delle cellule citotossiche (LTC) e divengono capaci di indurre il *killing* dei cheratinociti attraverso perforina e *granzyme B*. I linfociti LTC possono, inoltre, indurre apoptosi cellulare attraverso le interazioni fra il recettore di morte Fas con il suo ligando (FasL).

Questo meccanismo è molto diverso dal precedente poiché in questo caso i fenomeni di distruzione cellulare si verificano anche in assenza del contatto intercellulare diretto. Il rilascio di ingenti quantità di FasL in soluzione può portare all'attivazione massiva di meccanismi apoptotici e alla morte di altre cellule spettatrici innocenti esprimenti Fas. Questo meccanismo può spiegare non solo la morte cellulare a distanza indotta dalle cellule T infiltranti che una volta attivate secernono FasL, ma anche il massivo *killing* in presenza di scarso infiltrato cellulare tipico della **Necrolisi Epidermica Tossica (TEN) o sindrome di Lyell**. Tuttavia recenti studi hanno evidenziato che nelle forme di coinvolgimento bolloso più grave (TEN e la **sindrome di Stevens-Johnson-SSJ**), la fase iniziale della malattia sarebbe caratterizzata dalla presenza di abbondanti infiltrati di linfociti T CD8+, in parte CD56+, con attività citotossica mediata da perforina e *granzyme B*, ma incapaci di indurre apoptosi attraverso la via Fas/FasL. Nelle fasi tardive sarebbero invece, presenti quote più elevate di cellule monocitarie.

Le **reazioni Acute Generalizzate Esantematose Pustolose "AGEP"** sono una rara forma di RAF il cui substrato immunopatologico è stato sufficientemente chiarito da qualche anno. Possono essere indotte da una grande varietà di farmaci (beta-lattamine, sulfonamidi, diazepam,

celecoxib, ecc.). La caratteristica clinica preminente è la comparsa di una miriade di pustole sterili, disseminate su cute eritematosa, con febbre, massiva leucocitosi e a volte eosinofilia.

In uno studio prospettico che analizzava pazienti con forme gravi di esantema maculopapulare, circa il 20% aveva elevazione degli enzimi epatici. Il danno epatocellulare era in relazione all'attivazione dei LTC CD8+ circolanti ed infiltranti la cute. Questo dimostra come nelle RAF il danno cutaneo sia spesso solo la parte più obiettivabile della reazione (2).

D'altro canto è anche possibile che le RAF si manifestino soltanto con un interessamento epatico (**DILI=Drug-Induced Liver Injury**) (10). Comunque è buona regola che i pazienti con esantemi maculopapulari e/o coinvolgimento mucoso vengano anche indagati con esami di laboratorio volti a capire il grado di coinvolgimento del sistema immunitario (conta dei linfociti attivati, eosinofili) ed il grado di coinvolgimento d'organo (transaminasi e creatinina). Molti farmaci sono infatti capaci di determinare, oltre alle reazioni cutanee, anche reazioni sistemiche gravi caratterizzate da febbre, linfadenopatia, e epatite o interessamento renale. Queste sindromi sono oggi identificate con il termine **HSS (Hypersensitivity Syndrome)** o con quello di **DRESS (Drug-Related Eosinophilia with Systemic Symptoms)** (11). Il quadro clinico assomiglia a quello di una infezione virale sistemica, dalla quale però si distingue per la spiccata eosinofilia ematica. I principali criteri diagnostici utilizzati sono elencati in Tab 2.

Tabella 2. Criteri diagnostici per la DRESS del RegiSCAR (11)

- Ospedalizzazione
- Reazione sospetta farmaco-correlata
- Rash acuto
- Febbre > 38*
- Linfonodi ingranditi in almeno 2 stazioni*
- Interessamento di almeno 1 organo interno*
- Anormalità conta ematica*
- Linfociti sopra o sotto i limiti normali
- Eosinofili sopra i limiti normali
- Piattine sotto i limiti normali

NB: almeno 3 su 4 criteri* necessari per la diagnosi

Un altro pannello di criteri è stato elaborato da un gruppo giapponese, e la presenza di una reinfezione da HHV6 è stata inclusa come caratteristica diagnostica (12). Un'altra caratteristica riscontrata era la diminuzione delle IgG e dei B circolanti.

La reazione clinica nella DRESS è caratterizzata da un decorso protratto anche dopo la sospensione del farmaco. I segni di coinvolgimento epatico o renale indicano chiaramente che il farmaco in questione deve essere evitato in futuro. L'eosinofilia ematica può aiutare nella diagnosi differenziale con altre patologie e suggerisce sempre la presenza di un meccanismo immune mediato da linfociti T che sono la fonte più importante di IL-5, citochina che a sua volta stimola la proliferazione, la differenziazione e l'attivazione degli eosinofili.

Alcune infezioni come quelle causate da HIV ed EBV creano le condizioni ideali perché si abbiano RAF. Secondo Pichler (9), nel corso di alcune infezioni virali si verifica un aumento dell'espressione delle molecole del MHC su diversi tipi di cellule tissutali (come i cheratinociti cutanei), in conseguenza degli elevati livelli circolanti di INF-gamma. I farmaci si legherebbero così in misura maggiore direttamente a tali molecole stimolandone a loro volta l'espressione. I linfociti T tissutali verrebbero così attivati e provocherebbero sintomi allergici.

Shiohara (12) suggerisce che, oltre alla infezione da EBV, anche quelle da HHV6 e da CMV possono partecipare alla genesi di vari tipi di reazioni cutanee da farmaci.

Genetica delle reazioni a farmaci

Negli ultimi anni molti studi sono stati condotti sulle associazioni fra genotipi HLA e reazioni da ipersensibilità ai farmaci. Per generare una reazione immune, le molecole HLA funzionano come antigeni che si presentano ai linfociti T per mezzo del T cell receptor. Le molecole di classe I (HLA, HLB, HLC) sono ubiquitarie e si trovano sulla superficie delle cellule nucleate. Esse presentano gli antigeni intracellulari ai linfociti T CD8⁺ citotossici. Le molecole di classe II (HLA DP, HLA DQ, HLA DR) si trovano sulle cellule immunitarie e presentano gli antigeni extra-

cellulari al linfociti CD4+ helper. È stato suggerito che la presentazione MCH di antigeni derivati da un farmaco giochi un ruolo nello sviluppo di ipersensibilità a farmaci (13). Un esempio di queste situazioni è la associazione fra HLA B 1502 e la sindrome di SJ indotta da carbamazepam, ma sono state descritte varie associazioni fra HLA e reazioni cutanee severe da farmaci (Tabella 3).

Recentemente (14), è stata anche prospettata l'opportunità di escludere popolazioni ad alto rischio dalla esposizione al farmaco implicato per prevenire la reazione clinica. Nel caso della associazione fra HLA B 5701 e HSS indotta da abacavir, infatti, il valore predittivo negativo di HLA B 5701 è del 100% e pertanto la disponibilità di test molecolari a basso costo hanno portato alla incorporazione di questo test nella batteria di esami di screening dell'HIV.

Questi studi aprono nuovi scenari nella gestione pre-clinica della ipersensibilità ai farmaci.

Tabella 3. Reazioni cutanee severe da farmaci associate con alleli HLA (15)

Farmaco	Tipo di ADR	Allele HLA
Abacavir	HSS	HLA B 5701
Allopurinolo	SCAR	HLA-B 5801
Aminopenicillina	HSS	HLA-A2, HLA-DRWS2
Carbamazepam	SJS/TEN	HLA-1502
Carbamazepam	Rash	HLA-3101
Lamotrigina	SJS/TEN	HLA-B3801
Methazolamide	SJS/TEN	HLA-b5901
Nevirapina	HSS	HLA-DRB1 0101
Oxicams	SJS/TEN	HLA-B7301
Fentoina	SJS/TEN	HLA-B1502
Sulfametossazolo	SJS/TEN	HLA-B3802

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gomes ER, Demoly P, *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005;5:309-16.
- 2) Novembre E, *Le reazioni allergiche da farmaci nel bambino*, Editeam, 2009.
- 3) Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RS, *Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions*, Clin Exp Allergy, 2003;33:861-72.
- 4) Johansson SGO, Hourihane OB, Bousquet J et al., *Position Paper, A Revised Nomenclature for Allergy. An EAACI Position Statement from the EAACI Nomenclature Task Force*, Allergy, 2001;56:813-24.
- 5) Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E et al., *Cutaneous reactions to drug. An analysis of spontaneous reports in four italian regions*, Br J Clin Pharmacol, 1999;48:839-46.
- 6) Clavenna A, Bonari M, *Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts*, Arch Dis Child, 2009;94:724-8.
- 7) Reselo Gomez E, Fonseca J, Araujo L, Demoli P, *Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis*, Clin Exp Allergy, 2008;38:191-8.
- 8) Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J, *Adverse drug reactions among children over a 10-years period*, Pediatrics, 2006;118:555-62.
- 9) Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A, *Pathogenesis of drug-induced exanthems*, Allergy, 2002;57:884-93.
- 10) Suk KT et al., *Drug induced liver injury: present and future*, Clin Mol Hepatology, 2012;18:249-57.
- 11) Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allamore L et al., *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?*, Br J Dermatol, 2007;156:609-10.
- 12) Shiohara T, Kano Y, *A complex interaction between drug allergy and viral infection*, Clin Rev Allerg Immunol, 2007;33:124-33.
- 13) Thong BYH, Tan TC, *Epidemiology and risk factors for drug allergy*, Br J Clin Pharmacol, 2010;71:684-700.
- 14) Craig M et al., *Testing for drug hypersensitivity syndromes*, Clin Biochem Rev, 2013;34.
- 15) Wei C et al., *A recent update on pharmacogenomic in drug-induced severe skin reactions*, Drug Metab Pharmacokinet, 2012;27:132-141.

CAPITOLO 2

REAZIONI ALLERGICHE DA FARMACI

ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

Francesca Saretta, Elio Novembre

Gli antibiotici beta-lattamici sono tra i farmaci più frequentemente prescritti in età pediatrica e sono anche tra i più frequentemente responsabili di reazioni allergiche^[1]. In realtà solo una minor parte delle reazioni avverse ad antibiotici sono delle vere reazioni allergiche^[2]. Tuttavia spesso queste reazioni avverse vengono, senza un completo work-up diagnostico, erroneamente classificate come allergie determinando l'esposizione dei pazienti a terapie antibiotiche alternative più costose e a volte anche dannose^[3].

Le manifestazioni cliniche di allergia agli antibiotici sono molto variabili per quanto riguarda il tipo, la gravità e gli organi coinvolti. Fattori come il farmaco, la natura della malattia da trattare e lo stato immunitario del paziente giocano tutti un ruolo importante nell'espressione clinica delle risposte allergiche.

Le reazioni più comuni causate dagli antibiotici sono le eruzioni cutanee maculo-papulari e l'orticaria, ma in alcuni casi si possono avere reazioni francamente anafilattiche (Tabella 1). Le manifestazioni cutanee maculo papulari tipicamente si verificano entro ore-giorni-settimane dall'esposizione iniziale al farmaco. Tra le manifestazioni ritardate da farmaci betalattamici sono stati descritte anche il rash con eosinofilia e sintomi sistemici (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms=DRESS), la pustolosi acuta esantematica, e la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica^[4]. Alcuni antibiotici inoltre, danno reazioni d'organo oltre che cutanee: l'associazione di amoxicilli-

na ed acido clavulanico, per esempio, può provocare ittero colestatico. Emolisi e citopenia, dipendenti dalla formazione di anticorpi farmaco specifici, sono state descritte con l'utilizzo di alti dosaggi di penicillina e cefalosporine^[6]. Reazioni gravi come l'anafilassi IgE mediata sono rare. Sebbene quest'ultima possa in teoria verificarsi con ogni antibiotico, è ben nota la frequenza solo dell'anafilassi indotta da penicillina (1 ogni 5.000-10.000 cicli di terapia)^[7].

Vi sono in letteratura anche case-reports pediatrici di anafilassi da altri betalattamici^[8].

Tabella 1. Reazioni allergiche indotte dagli antibiotici [5]

	Reazioni allergiche indotte dagli antibiotici
Penicilline	Orticaria, angioedema, anafilassi, eruzione cutanea maculopapulare, dermatite esfoliativa, eruzione vescicolare, eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, malattia da siero, vasculite, citopenia
Cefalosporine	Orticaria, angioedema, anafilassi, eruzione cutanea maculopapulare, eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, disfunzione renale, nefropatia tossica, disfunzione epatica, anemia aplastica, anemia emolitica
Sulfonamidici	Orticaria, angioedema, anafilassi, eruzione cutanea maculopapulare, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, miocardite tossica, periarterite nodosa, malattia da siero, reazione da fotosensibilità
Macrolidi	Orticaria, angioedema, anafilassi, eruzioni cutanee lievi, fotosensibilità, Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica
Fluorochinoloni	Orticaria, angioedema, prurito, fotosensibilità, flushing, febbre, brividi, angioedema, eritema nodoso, anafilassi, iperpigmentazione
Tetracicline	Orticaria, angioedema, anafilassi, pericardite, poliartralgia, esacerbazione del lupus eritematoso sistemico, infiltrati polmonari con eosinofilia
Vancomicina	Anafilassi, febbre da farmaci, eosinofilia, eruzioni cutanee (dermatite esfoliativa), Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, vasculite

Fattori di rischio

Considerata l'importanza delle reazioni avverse a farmaci in età pediatrica, vi è uno sforzo costante per migliorare la diagnostica e quindi il profilo di sicurezza^[9]. Per diversi tipi di farmaci vi sono degli specifici fattori di rischio che vanno tenuti in considerazione sia prima che durante il ciclo terapeutico. Nella Tabella 2 sono riportate alcune situazioni particolari che possono porre il paziente a rischio di sviluppare una reazione avversa, sia che si tratti di una reazione di tipo immunologico che non immunologico (Tabella 2).

Tabella 2. Fattori di rischio per reazioni avverse a farmaci [11]

Reazioni non immunologiche	Reazioni da ipersensibilità
Sesso femminile	Sesso femminile
Malattie severe intercorrenti	Età adulta
Insufficienza renale	HIV
Epatopatie	Infezioni virali concomitanti
Trattamenti farmacologici multipli	Reazioni da ipersensibilità precedenti
Infezioni herpes	Asma
Alcolismo	Uso di beta-bloccanti
HIV	Specifici polimorfismi genetici
	LES

Per quanto riguarda le reazioni allergiche agli antibiotici, vi sono anche altre situazioni che possono specificatamente aumentare il rischio di reazioni allergiche.

Atopia e genetica

Non vi sono molti dati relativi ad un ruolo specifico dell'atopia nel favorire le reazioni allergiche a farmaci. Uno studio recente ha evidenziato una possibile correlazione tra la presenza di sensibilizzazione allergica e reazioni allergiche a beta-lattamici, senza però identificarne il meccanismo patogenetico^[12]. La familiarità per reazioni avverse a farmaci viene spesso addotta come motivo di valutazione allergologica

anche in bambini che non hanno presentato reazioni allergiche. Vi sono alcuni studi che hanno correlato la presenza di determinati assetti HLA con un aumentato rischio di reazioni allergiche alle aminopenicilline^[13] ed altre classi di farmaci^[14], evidenziando come per alcuni farmaci vi possa essere un ruolo della genetica nel favorire le reazioni avverse a farmaci.

Patologie particolari

HIV

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti affetti da HIV presentano con maggiore frequenza reazioni avverse agli antibiotici (tra cui in particolare sulfametossazolo, amoxicillina, clindamicina, dapsonsone)^[15]. L'ipersensibilità a trimetoprim-sulfametossazolo si riscontra nel 20-80% dei pazienti affetti da HIV, contro l'1-3% della popolazione generale^[16]. Probabilmente queste reazioni sono dovute ad un alterato metabolismo dei farmaci, a livelli ridotti di glutatione-reduttasi o ad entrambi i meccanismi.

Fibrosi Cistica

In circa il 30% dei pazienti affetti da fibrosi cistica, si sviluppa allergia verso uno o più antibiotici. Piperacillina, ceftazidime e ticarcillina sono i farmaci più spesso coinvolti, con una probabilità di rischio superiore se somministrati per via parenterale rispetto alla via di somministrazione orale. Le ripetute esposizioni agli antibiotici e l'iperresponsività del sistema immunitario sono considerati i due fattori di rischio maggiormente responsabili dell'alta prevalenza di reazioni allergiche in pazienti con questa malattia^[17]. In questi pazienti è particolarmente necessaria una attenta valutazione anamnestica di eventuali reazioni avverse a farmaci avute in precedenza^[18].

Mononucleosi

È noto ormai da tempo che la probabilità di reazioni allergiche alla penicillina e ad altri agenti antimicrobici è aumentata tra i pazienti con mononucleosi infettiva^[19]. Sebbene il meccanismo di queste reazioni non sia chiaro, l'infezione virale potrebbe alterare lo stato immunitario dell'ospite^[20] in modo però solo transitorio, dato che i farmaci vengono nuovamente tollerati una volta superata la malattia infettiva.

Herpes virus 6

È stata riportata una associazione fra riattivazione dell' herpes virus 6 e ipersensibilità a farmaci. Sembra che l'herpes virus 6 sia capace di indurre questa ipersensibilità specialmente nella ultima fase sintomatica della malattia^[21].

Altre infezioni virali

Secondo alcuni autori^[22] la maggiore incidenza di reazioni avverse in corso di infezioni virali (frequenti nell'età pediatrica, soprattutto nei bambini che frequentano le comunità) potrebbe essere dovuta ad un aumento dell'espressione di determinate molecole MHC sulle cellule tissutali.

Gli antibiotici beta-lattamici

I farmaci beta-lattamici rappresentano una delle più importanti classi di antibiotici ed hanno un meccanismo di azione comune che si basa sulla inibizione della sintesi del peptidoglicano delle pareti batteriche. Sebbene dopo la scoperta della prima penicillina siano stati prodotti moltissimi farmaci antimicrobici, le beta-lattamine sono ancor oggi gli antibiotici più utilizzati in quanto farmaci di prima scelta in un gran numero di infezioni batteriche.

Penicilline

La struttura di base delle penicilline consiste in un anello tiazolidinico (B), unito alla struttura base dell'anello beta-lattamico tetratomico (A) a cui si lega, a sua volta, la catena laterale (R) (Figura 1). L'integrità del nucleo costituito dall'acido 6-amino penicillanico è necessaria per l'attività biologica della molecola. Le trasformazioni della molecola a questo livello sono responsabili della perdita dell'attività antibatterica. La catena laterale R determina molte delle caratteristiche farmacologiche distintive dei vari tipi di penicillina.

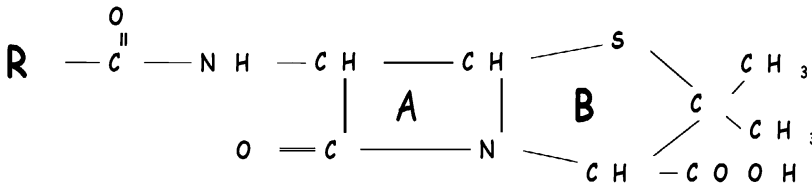


Figura 1. Struttura chimica di base delle penicilline

La classe delle penicilline comprende:

- la Penicillina G e la Penicillina V; sono molto attive contro i germi sensibili Gram-positivi, ma essendo idrolizzate rapidamente dalle penicillinasi sono inefficaci contro la maggior parte dei ceppi di *Staphylococcus Aureus*;
- le penicilline resistenti alle penicillinasi come la meticillina, oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina e nafcillina, sono attive contro lo *Staphylococcus Aureus* produttore di penicillinasi, ma hanno una minore potenza antimicrobica verso i germi sensibili alla penicillina G;
- le aminopenicilline: ampicillina (AMP), amoxicillina (AMX), bacampicillina ed altre, hanno uno spettro d'azione più ampio delle precedenti, agiscono anche contro i batteri Gram-negativi quali *Haemophilus Influenzae*, *Escherichia Coli* e *Proteus Mirabilis*, ma sono prontamente idrolizzate dalle beta-lattamasi presenti, con aumentata frequenza, nelle infezioni causate da questi batteri;
- le carbossipenicilline quali la carbenicillina, la ticarcillina e i loro derivati e le ureidopenicilline, come la mezlocillina e la piperacil-

lina, sono penicilline ad ampio spettro d'azione attive anche contro lo *Pseudomonas Aeruginosa* nonostante siano sensibili all'azione disattivante delle beta-lattamasi (Figura 2).

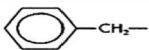
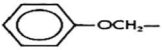
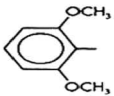
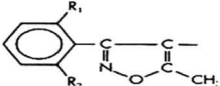
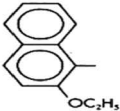
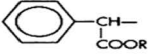
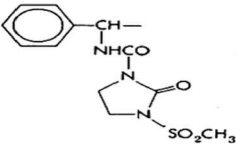
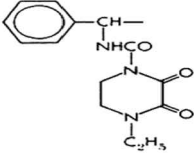
CATENA LATERALE	NOME COMUNE
	Penicillina G
	Penicillina V
	Meticillina
	Oxacillina (R ₁ = R ₂ = H) Cloxacillina (R ₁ = Cl; R ₂ = H) Dicloxacillina (R ₁ = R ₂ = Cl)
	Nafcillina
	Ampicillina (R = H) Amoxicillina (R = OH)
	Carbenicillina (R = H) Indanil carbenicillina (R = 5-indanolo)
	Ticarcillina
	Mezlocillina
	Piperacillina

Figura 2. Struttura chimica delle principali penicilline

Cefalosporine

La struttura base delle cefalosporine è rappresentata dall'acido 7-aminocefalosporanico che è formato dall'unione di un anello beta-lattamico (A) con l'anello diidrotiazinico (B) (Figura 3).

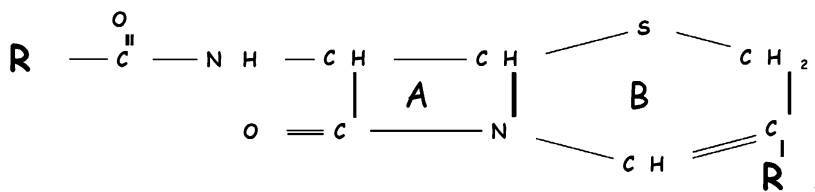


Figura 3. Struttura chimica di base delle cefalosporine

Le cefalosporine sono distinte in quattro generazioni, classificate in base alle caratteristiche generali della loro attività antimicrobica:

- la prima generazione (Figura 4), i cui capostipiti sono cefalotina e cefazolina, comprende farmaci con buona attività battericida nei confronti di batteri gram-positivi (es. quasi tutti i cocci gram-positivi ad eccezione degli Enterococchi, dello *Staphylococcus Aureus*

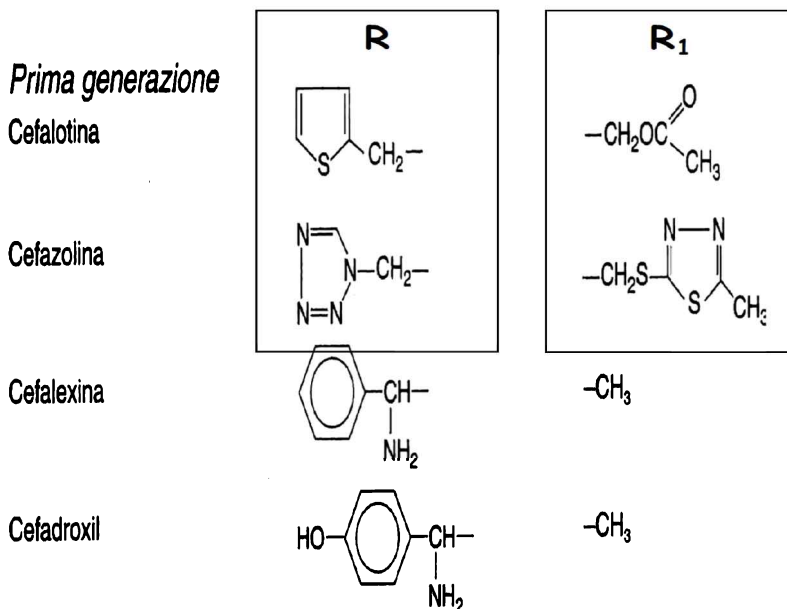
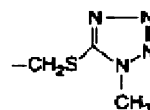
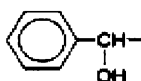


Figura 4. Principali cefalosporine di prima generazione

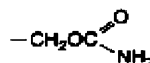
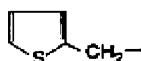
- meticillino-resistente e dello *Staphylococcus Epidermidis*) ma con modesta attività nei confronti dei germi Gram-negativi;
- la seconda generazione (Figura 5) comprende molecole con attività battericida anche nei confronti dei germi Gram-negativi ed anaerobi;
 - la terza generazione (Figura 6) comprende farmaci con attività minore dei precedenti sui cocci Gram-positivi, ma con una spiccata attività nei confronti di *Enterobacteriacee* (inclusi i ceppi produttori di beta-lattamasi). Ne fa parte anche un sottogruppo particolarmente attivo nei confronti di *Pseudomonas spp.*;
 - le cefalosporine di quarta generazione (Figura 6) hanno uno spettro d'azione simile a quello delle precedenti anche se sono più resistenti all'azione delle beta-lattamasi.

Seconda generazione

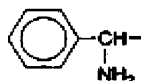
Cefamandolo



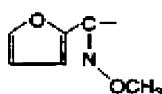
Cefoxitina



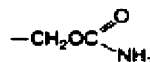
Cefaclor



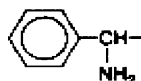
Cefuroxima



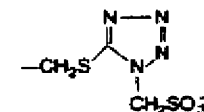
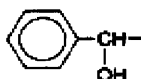
Cefuroxima axetil



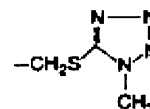
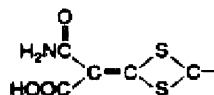
Loracarbef



Cefonicid



Cefotetan



Ceforanide

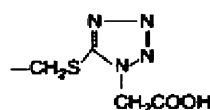
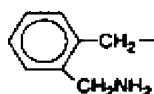
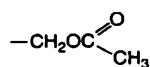
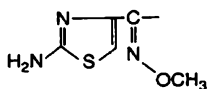


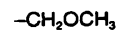
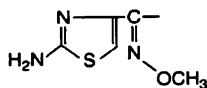
Figura 5. Principali cefalosporine di seconda generazione

Terza generazione

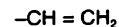
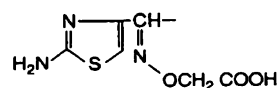
Cefotaxima



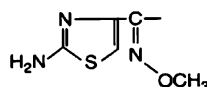
Cefpodoxima proxetil



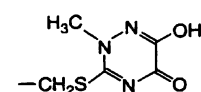
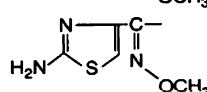
Cefixima



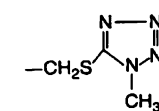
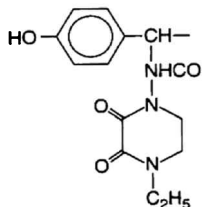
Ceftizoxima



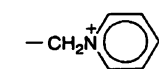
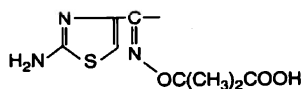
Ceftriaxone



Cefoperazone



Ceftazidima

**Quarta generazione**

Cefepima

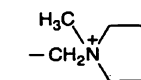
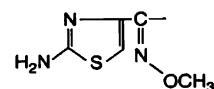


Figura 6. Principali cefalosporine di terza e quarta generazione

Altri antibiotici beta-lattamici

Negli anni sono state sviluppate nuove molecole a struttura beta-lattamica che non appartengono né alla classe delle penicilline né a quella delle cefalosporine.

I **Carbapenemici**, tra cui l'Imipenem come farmaco tra i più attivi, appartengono a questo gruppo (Figura 7).

Il farmaco è commercializzato assieme alla cilastatina sodica (Tienam®), inibitore enzimatico specifico, che ne impedisce la degradazione a

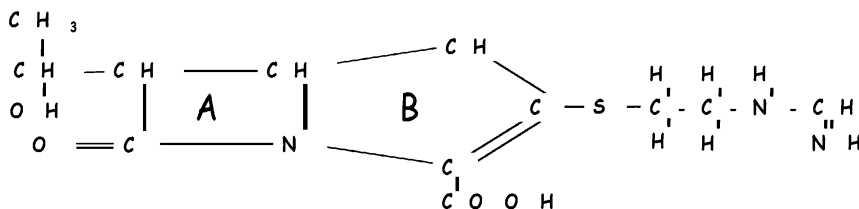


Figura 7. Struttura chimica dell'imipenem

livello renale, aumentandone considerevolmente la concentrazione nel tratto urinario.

In vitro il Tienam è efficace sia sui germi aerobi che anaerobi. Gli streptococchi, gran parte degli enterococchi, gli stafilococchi compresi alcuni ceppi produttori di penicillinasi e tutte le specie di listeria sono, infatti, sensibili al farmaco. Quest'ultimo è attivo anche contro alcuni ceppi di stafilococchi meticillino-resistenti, ed è eccellente la sua attività contro le *Enterobacteriacee*, la maggior parte delle specie di *Pseudomonas* ed i batteri anaerobi quali il *Bacterioides Fragilis*.

L'Aztreonam (Figura 8) fa parte dei cosiddetti antibiotici **monobattamici** perché derivanti da un anello beta-lattamico monociclico. Questo farmaco è resistente alla maggior parte della beta-lattamasi prodotte da molti batteri gram-negativi. Il suo spettro d'azione differisce da quello degli altri antibiotici beta-lattamici, mentre è più vicino a quello degli antibiotici aminoglicosidici. I batteri aerobi ed i germi gram-positivi sono resistenti all'aztreonam, mentre risulta molto buona la sua attività su *Enterobacteriacee*, *Pseudomonas*, *Haemophilus Influenzae* e gonococchi

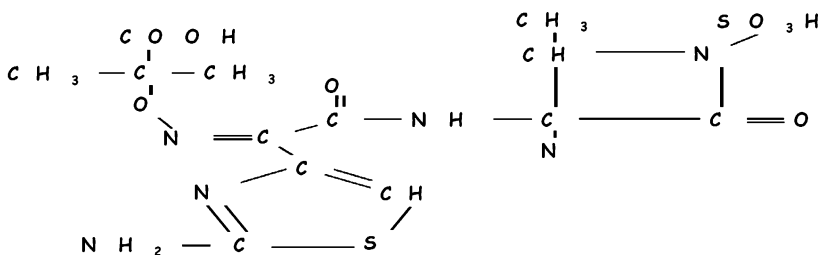


Figura 8. Struttura chimica dell'aztreonam

Fanno parte di questo gruppo anche i cosiddetti **inibitori delle beta-lattamasi**, farmaci in grado di prevenire la distruzione degli antibiotici

beta-lattamici attraverso il legame e inattivazione delle beta-lattamasi batteriche.

L'acido clavulanico ha una debole attività antimicrobica intrinseca, è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e può essere somministrato per via parenterale. Nelle preparazioni *per os* viene associato all'amoxicillina ed in quelle parenterali alla ticarcillina.

Anche il sulbactam fa parte di questa categoria di inibitori delle beta-lattamasi con struttura e peculiarità farmacodinamiche simili a quelle dell'acido clavulanico. In commercio il sulbactam si trova associato alla ampicillina.

L'allergia all'acido clavulanico

Un aspetto importante è quello della reale prevalenza dell'allergia specifica all'acido clavulanico (AC). Gli studi di farmacochimica hanno evidenziato che l'AC si degrada in metaboliti che hanno una bassa immunogenicità. Non tutti i casi riportati sono di età pediatrica ed anche tra questi, non tutti sono stati poi adeguatamente studiati^[23-24].

Attualmente in Italia non è disponibile singolarmente l'AC (ma solo coniugato con l'amoxicillina o la ticarcillina) né è possibile effettuare il dosaggio delle IgE specifiche. Recentemente, però, la Buhlmann® ha messo in commercio il singolo allergene "acido clavulanico" per il test di attivazione dei basofili, ma non vi sono ancora studi di sensibilità e specificità per il singolo allergene. Un recente studio di Torres MJ et al^[25] ha evidenziato, proprio per questo test, una specificità del 90% e una sensibilità del 50% circa. In questo studio è stata analizzato un'ampia casistica di pazienti (307 adulti) con reazioni dopo assunzione di amoxicillina-acido clavulanico. I pazienti sono stati sottoposti ai test cutanei (PPL, MDM, amoxicillina, benzilpenicillina, acido clavulanico, amoxicillina-acido clavulanico), al test di attivazione dei basofili (benzilpenicillina, amoxicillina, acido clavulanico, amoxicillina-acido clavulanico), e al test di scatenamento orale (benzilpenicillina, amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico). Questo studio presenta alcuni punti interessanti, in particolare per quanto riguarda, come citato sopra, il test di attivazione dei basofili con AC. Dei 307 pazienti arruolati, il 89% è stato studiato

dettagliatamente. 221/276 pazienti presentavano test cutanei negativi, e in 7 di loro (3%) è stata confermata, al test di scatenamento, una allergia selettiva all'AC (anche se non confermata dal test di scatenamento orale con il solo AC). I 55 pazienti con i test cutanei positivi sono stati divisi in 3 gruppi:

- gruppo A diagnosticati come allergici alla benzil-penicillina: 5 pazienti (9%), con positività agli MDM o alla PPL; di questi, 3/5 (60%) presentavano una positività anche del test dei basofili;

- gruppo B diagnosticati come allergici all'amoxicillina: 34 pazienti (62%) con positività dei test cutanei all'amoxicillina, ma tolleranti la benzil-penicillina al test di scatenamento; di questi, 18/34 (52.9%) presentavano una positività anche del test dei basofili;

- gruppo C diagnosticati come allergici selettivi all'AC: 16 pazienti (29%) con positività dei test cutanei all'acido clavulanico, ma tolleranti sia la benzil-penicillina che l'amoxicillina al test di scatenamento; di questi, 8/16 (50%) presentavano una positività anche del test dei basofili.

Gli autori hanno osservato, nel gruppo C, che solo una parte di pazienti presentavano anche una positività ai test cutanei per l'amoxicillina-acido clavulanico. Tale osservazione è stata giustificata con la diversa concentrazione dei prick test utilizzati (per il solo AC a 20 mg/mL, per l'amoxicillina-AC a 20 mg/mL per amoxicillina ma a 4 mg/mL per AC). Questo dato, se confermato da altri lavori, potrebbe avere una rilevanza notevole dato che in molti Paesi l'AC come singolo allergene non è disponibile e, quindi, la negatività ai test cutanei con il mix amoxicillina-acido clavulanico (con bassa concentrazione di AC) potrebbe essere interpretata come una falsa negatività. Un altro dato importante che gli autori hanno osservato, attraverso lo studio del test dei basofili, è il riscontro di un declino delle positività osservate nei 6-12 mesi successivi; tale dato è da tener ben presente qualora il test dei basofili venisse incluso nella valutazione allergologica.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, è interessante un recente studio di Tortajada-Girbes et al^[26] in cui gli autori hanno analizzato un gruppo di 10 bambini con reazioni allergiche immediate (orticaria, angioedema) dopo assunzione di AC. Tutti i bambini sono stati sottoposti agli prick test (concentrazione 10 mg/mL) e all'intradermal test (concentrazione 1mg/ml pari a 0,02 mL) per i beta-lattamici (PPL, MDM,

amoxicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid) e ai prick test e intradermal test (a 2 mg/mL) per il cefuroxime axetil (aggiunto poiché tale farmaco ha uno spettro di copertura simile all'amoxicillina-acido clavulanico). È stato eseguito il dosaggio delle IgE specifiche per betalattamici (amoxicillina, ampicillina, penicilloyl G e V, cefaclor). Se entrambe le valutazioni risultavano negative, veniva eseguito il test di scatenamento (in parte in ospedale e in parte al domicilio per analizzare le reazioni ritardate) sia per l'amoxicillina che per l'amoxicillina-acido clavulanico. Gli autori concludono che nei 10 pazienti studiati hanno potuto confermare, con questo protocollo, le precedenti reazioni osservate.

Cross reattività fra antibiotici beta-lattamici

I beta-lattamici sono gli antibiotici attualmente più usati. L'introduzione delle penicilline nella pratica clinica risale ormai a più di 50 anni fa e questo ha permesso di studiare approfonditamente i processi di aptenizzazione, attraverso i quali le molecole native, introdotte nell'organismo, interagiscono con le proteine dell'ospite formando i neoantigeni riconosciuti dal sistema immunitario. L'apertura dell'anello tetratomico beta-lattamico della penicillina e l'aggancio al *carrier* proteico determina la formazione di un gruppo penicilloile, detto determinante antigenico maggiore perché rappresenta il 95% dei "metaboliti" delle penicilline; una percentuale corrispondente a circa il 5% della molecola nativa forma legami diversi con le proteine dell'ospite dando luogo ad una miscela di determinanti minori (MDM) (penicillenato, penicilloato, penaldeide, penilloato, ecc.). Questi ultimi sembrano essere quelli maggiormente implicati nelle reazioni più gravi IgE mediate da penicillina (Figura 9)^[27].

Anche il ruolo patogenetico dei determinanti antigenici posti sulle catene laterali è assai importante, perché questi ultimi possono essere responsabili unici della sensibilizzazione, escludendo il coinvolgimento diretto dell'anello beta-lattamico^[28]. Questa possibilità è confermata da studi che hanno utilizzato anticorpi monoclonali e che hanno individuato le diverse specificità^[29].

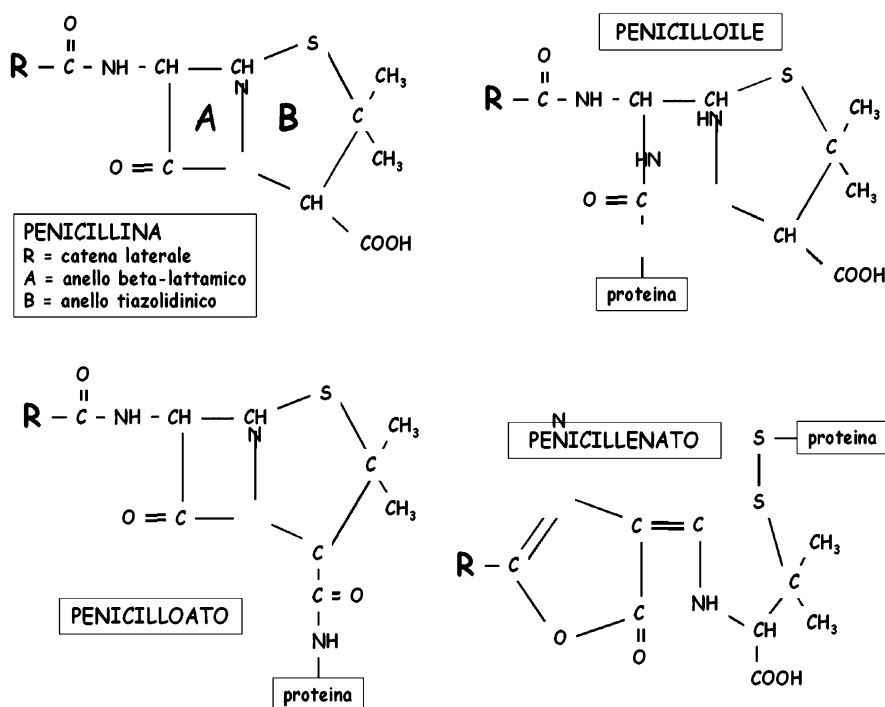


Figura 9. Struttura della penicillina e dei determinanti allergenici maggiore e minori

Il nucleo delle cefalosporine (acido 7-aminocefalosporanico) è costituito da un anello beta-lattamico che, in questo caso, è unito ad un anello diidrotiazinico. Le cefalosporine contengono due catene laterali poste rispettivamente, nella posizione -7 dell'anello beta-lattamico e nella posizione -3 dell'anello diidrotiazinico. Durante il processo di aptenizzazione^[30-31], le cefalosporine subiscono una modificazione caratterizzata dall'apertura di entrambi gli anelli beta-lattamico e diidrotiazinico; frequentemente scompare la catena laterale posta in posizione -3 e si forma un neo epitopo fra il residuo dell'anello beta-lattamico e la catena laterale posta in posizione -7. Questo determina la formazione di epitopi unici e rende la struttura ad anello virtualmente irrilevante da un punto di vista immunologico^[32].

Da molti anni è assai dibattuto il problema della somministrazione di farmaci beta-lattamici alternativi nei soggetti che abbiano già sperimentato una reazione allergica ad un farmaco della stessa classe. I primi lavori riportavano una percentuale di cross-reattività variabile dal 8%

al 18% fra penicilline e cefalosporine^[33-34]. L'impatto di questi studi sulla pratica clinica ha indotto i medici a preferire terapie antimicrobiche con farmaci non contenenti l'anello beta-lattamico come macrolidi, chinolonici, trimetoprim-sulfametossazolo e vancomicina. In conseguenza della scelta di farmaci meno efficaci e/o a spettro più ampio, negli anni sono aumentate esponenzialmente sia le resistenze antimicrobiche che i costi sanitari diretti ed indiretti. Una revisione critica di Pichichero degli studi sulle cross reazioni fra farmaci betalattamici^[35] ha messo in evidenza che la percentuale riferita di cross reattività fra le varie beta-lattamine era stata calcolata considerando anche reazioni avverse di tipo non immunologico, forme prevedibili tra cui gli effetti collaterali, reazioni di tossicità ed infine eruzioni maculopapulari lievi, probabilmente coincidenti. Un ulteriore elemento di sovrastima era legato al fatto che non veniva presa in considerazione la possibilità che una parte delle RAF per le cefalosporine fosse primitiva, non correlata, cioè, alla precedente esposizione ad una penicillina o ad altra beta-lattamina. Per di più, prima del 1982, i preparati commerciali di penicilline erano contaminati con tracce di cefalosporine^[35].

Durante l'ultimo decennio una gran mole di lavori ha stabilito che la risposta immune alle cefalosporine è in gran parte dipendente dalla struttura molecolare della catena laterale posta in posizione -7 dell'anello beta-lattamico. Le revisioni sistematiche delle precedenti casistiche hanno correlato la probabilità di cross-reazione fra le varie cefalosporine e fra penicilline e cefalosporine alla somiglianza esistente fra i residui legati all'anello beta-lattamico^[36]. Le cefalosporine che hanno una catena laterale simile o uguale a quella della benzilpenicillina vanno incontro con maggiore probabilità a cross-reazioni con le penicilline. Alcune cefalosporine di I e II generazione come cefalexina, cefadroxil, e cefaclor, ad esempio, avendo catene laterali simili o uguali ad amoxicillina ed ampicillina rendono più probabile una RAF nei soggetti allergici a queste penicilline. Al contrario una cefalosporina di III generazione come cefixima che non condivide con quelle penicilline la catena laterale, avrà un profilo di sicurezza maggiore nei pazienti allergici alle penicilline. La cefixima, però ha in comune con il cefdinir la catena laterale in posizione -3. Pertanto è possibile, una cross-reattività fra queste 2 molecole^[35] (Tabella 3).

Tabella 3. Similitudine fra catene laterali e possibilità di cross-reazione fra cefalosporine e fra cefalosporine e penicilline [35 modificata]

STRUTTURA CHIMICA DELLA CATENA LATERALE IN POSIZIONE -7 DI PENICILLINE E CEFALOSPORINE				
CATENA LATERALE SIMILE: CROSS-REATTIVITÀ POSSIBILE ALL'INTERNO DEL MEDESIMO GRUPPO			CATENA LATERALE DIVERSA: CROSS-REATTIVITÀ IMPRO- BABILE ALL'INTERNO DEL MEDESIMO GRUPPO	
Penicillina G	Amoxicillina	Cefotaxime	Cefuroxime	Ceftazidime
Cefaloridina	Ampicillina	Ceftizoxime	Cefoperazone	Cefixima
Cefalotina	Cefaclor	Ceftriaxone	Cefdinir	Ceftibuten
Cefoxitin	Cefalessina	Cefpodoxime	Cefotetan	Cefotiam
	Cefradina	Cefpirome	Cefonocid	Cefamandolo
	Cefproxil	Cefepime	Cefazolina	Cefmetazolo
	Cefatrizina	Cefetamet	Cefsulodin	Cefapirina
	Cefadroxil	Cefteram		Moxalactam

STRUTTURA CHIMICA DELLA CATENA LATERALE IN POSIZIONE -3 DI PENICILLINE E CEFALOSPORINE						
CATENA LATERALE SIMILE: CROSS-REATTIVITÀ POSSIBILE ALL'INTERNO DEL MEDESIMO GRUPPO						CATENA LATERALE DIVERSA: CROSS-RE- ATTIVITÀ IM- PROBABILE ALL'INTERNO DEL GRUPPO
Cefadroxil	Cefmeta- zolo	Cefotaxi- me	Ceftibuten	Cefuroxi- me	Cefixi- ma	Cefpodoxime
Cefales- sina	Cefopera- zone	Cefalotina	Ceftizoxi- me	Cefoxitin	Cefdi- nir	Cefproxil
Cefradina	Cefotetan	Cefapirina				Ceftibuten
	Cefamen- dolo					Ceftriaxone
						Cefepime
						Cefpirome
						Cefazolina
						Cefaclor
						Ceftazidime

I rischio di presentare reazioni allergiche alle cefalosporine nei soggetti con allergia alle penicilline è stato recentemente oggetto di un metanalisi che ha chiaramente dimostrato che il rischio è aumentato per la cefaloridina (OR=8,7), per la cefalexina (OR=5.8) e per la cefalotina (OR=2,5) e per tutte le cefalosporine di 1 generazione oltre che per il cefamandolo (OR=4,8). Non vi era rischio aumentato di reazioni per le cefalosporine di 2 (OR=1,1) e 3 generazione (OR=0.5). In conclusione il rischio di cross reazioni esiste fra penicilline e cefalosporine di 1 generazione, ma è tracciabile fra penicilline e cefalosporine di 2 e 3 generazione. Particolare enfasi va attribuita al ruolo della struttura chimica nel determinare il rischio di cross reazione fra questi specifici farmaci.^[37]

La probabilità dei soggetti con precedenti RAF da penicilline di andare incontro a episodi analoghi in corso di terapie con farmaci carbapenemici (imipenem-cilastatina sodica) è stata recentemente riesaminata. Sulla base di un singolo studio^[38], che aveva mostrato una percentuale di cross-reattività del 47.4% tra i due farmaci, si era ritenuto rischioso il loro utilizzo nei soggetti allergici alla penicillina.

Successivamente però in un altro studio che ha esaminato una ampia casistica^[39] è emerso che soltanto 1 dei 112 pazienti con tests cutanei positivi per penicillina era positivo anche ad imipenem-cilastatina, e nessuno dei 110 soggetti sottoposti al test di provocazione con imipenem-cilastatina presentò reazioni significative.

Le allergie crociate fra farmaci beta-lattamici e monobattami quali aztreonam sembrano possibili solo fra ceftazidime ed aztreonam in quanto condividono la catena laterale^[40-41].

L'approccio alla prescrizione di un antibiotico in un soggetto con pregressa RAF per un farmaco beta-lattamico deve quindi considerare tutti gli aspetti sopra menzionati; nel rimandare ai paragrafi dedicati specificatamente alla diagnosi, si può comunque affermare quanto segue:

- la condivisione dei determinanti antigenici posti sulla struttura ad anello e/o sulla catena laterale può spiegare la cross reattività fra varie beta-lattamine;
- le cross-reazioni fra cefalosporine e fra cefalosporine ed altre beta-lattamine dipende in gran parte della struttura della catena laterale in posizione 7;
- la probabilità di cross-reazione fra penicilline e cefalosporine di-

- minuisce passando dalle molecole di I generazione a quelle di III generazione per le quali può essere considerata minima;
- anche se attualmente non sono definitivamente validati, i test cutanei per le varie cefalosporine rappresentano un test diagnostico utile;
 - nel caso di reazioni gravi di tipo immediato con test cutanei negativi è opportuno eseguire un *graded challenge* con eventuale successiva ripetizione dei test cutanei. La negatività di entrambi aiuterà ad escludere una allergia all'antibiotico betalattamico testato^[42];

Le procedure diagnostiche

Nella fase immediata di diagnosi di una sospetta reazione allergica ad un antibiotico e nella conseguente necessità di utilizzare un farmaco efficace per continuare la terapia spesso operata la scelta prudente del "*better safe than sorry*".

In base a tale principio, il medico, stabilendo un verosimile rapporto di causa-effetto fra farmaco utilizzato e manifestazione clinica di sospetta allergia, suggerisce l'impiego di molecole alternative. La conseguente eventuale erronea classificazione del paziente come presunto "allergico" comporta maggiori costi e spesso un profilo di sicurezza inferiore in termini di efficacia, effetti collaterali e tossicità dei farmaci alternativi impiegati^[43-44]. Pertanto, una diagnosi circostanziata di reazione allergica è sempre auspicabile, basata su una accurata anamnesi, e sui tests in vivo ed in vitro disponibili.

Anamnesi

Per la diagnosi di RAF, sono disponibili pochi test, molti quali in parte non ancora standardizzati. Per questo motivo, una anamnesi ben condotta rimane uno dei cardini fondamentali di tutto l'iter diagnostico, sia nella fase acuta che in quella di remissione.

Dall'interrogazione dettagliata del paziente si possono acquisire dati importanti quali il nome del farmaco o dei farmaci sospetti, la patologia

per la quale è stato somministrato, le modalità di assunzione e la durata della terapia, l'intervallo di tempo intercorso fra l'ultima somministrazione e l'esordio dei sintomi, la presenza di altri fattori concomitanti. Deve essere richiesta, inoltre, una accurata descrizione della sintomatologia presentata, l'effetto della sospensione della terapia, la terapia attuata a seguito della reazione, la durata dei sintomi e molte altre informazioni. Nei soggetti con RAF, determinate caratteristiche cliniche possono indirizzare da sole verso la diagnosi corretta. Ad esempio è raro che la reazione si verifichi durante il primo ciclo di terapia, perché spesso è necessario un periodo di sensibilizzazione. Tipicamente i pazienti reagiscono a dosi notevolmente inferiori rispetto a quelle considerate terapeutiche e la sintomatologia di solito regredisce con la sospensione del farmaco.

Tabella 4. lista di domande per distinguere le reazioni immunomediate da quelle non immunomediate [6]

Lista di domande utili per distinguere le reazioni immunomediate
La reazione può essere stata determinata da attività farmacologiche note del farmaco? Il foglietto informativo del farmaco fornisce indicazioni sulle reazioni avverse al farmaco non immunomediate (tossicità, effetti collaterali, effetti secondari, interazioni tra farmaci)
La reazione è avvenuta alla prima dose? Le reazioni che si verificano con la prima dose non sono immunologicamente mediate se non c'è indicazione di una precedente sensibilizzazione. La sensibilizzazione si può verificare attraverso una precedente esposizione ad un farmaco che contiene determinanti antigenici a comune con il primo
Quale è stata la natura della reazione? Orticaria, angioedema, anafilassi causate da anticorpi farmaco-specifici di tipo IgE richiedono un periodo di sensibilizzazione, pertanto non si verificano alla prima dose. Le reazioni possono anche essere determinate dal rilascio diretto di mediatori mastocitari (meccanismo non immunologico), e per questo motivo talvolta le reazioni si possono verificare anche con la prima dose. Alcuni antibiotici (vancomicina e fluorochinoloni) causano un rilascio diretto di mediatori da parte delle mastcellule, senza produzione di anticorpi IgE specifici. Questo tipo di reazioni possono verificarsi di nuovo con ripetute somministrazioni del farmaco. Esantemi maculopapulari sono mediati dalle cellule T. Alcune forme di citopenia, infine, sono immunoindotte attraverso la produzione di anticorpi di tipo IgG o IgM
Qual è stato l'intervallo di latenza della reazione? Le reazioni immediate (entro 1 ora) suggeriscono un meccanismo di tipo IgE mediato. L'emolisi indotta da farmaci si può verificare in poco tempo dalla somministrazione del farmaco se esistono IgG farmaco specifiche preformate. Reazioni ritardate (dopo 1 ora o giorni) suggeriscono un meccanismo farmaco specifico mediato dalle cellule T. Reazioni di questo tipo comprendono esantemi maculopapulari, bollosi, eczematosi e pustolosi. Tenere comunque conto che questa classificazione è controversa, in quanto non è sempre agevole distinguere con precisione il limite di tempo che distingue le reazioni immediate da quelle ritardate

Nella Tabella 4^[6] sono riportate alcune domande chiave nella diagnosi differenziale tra le reazioni a farmaci immunomEDIATE e quelle non immunomEDIATE.

Alcuni autori britannici del gruppo ADRIC (Adverse Drug Reactions In Children) hanno sviluppato, rispetto ad altre scale di valutazioni proposte come la Naranjo Scale^[45], un interessante algoritmo di probabilità da utilizzare in età pediatrica, la Liverpool Causality Assessment Tool (Figura 10).

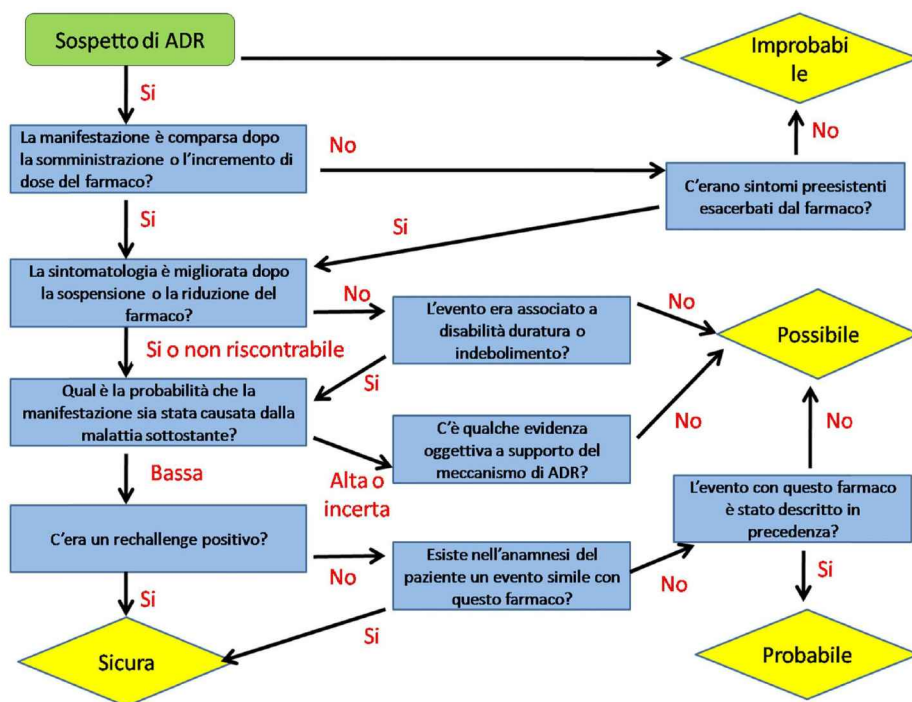


Figura 10. Liverpool Causality Assessment Tool^[46]

Infine, allo scopo di facilitare questo compito e nel tentativo di armonizzare le procedure fra i vari ricercatori, l'European Network of Drug Allergy (ENDA, gruppo di studio della European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI), ha sviluppato uno specifico questionario che può risultare utile a questo scopo^[47]. Il questionario è disponibile in varie lingue nel sito web dell'EAACI (www.eaaci.org, Demoly-ENDA-Questionnaires for Drug Allergy IG).

Test diagnostici della fase acuta

Test in vitro

Nel caso di reazioni immediate la determinazione dei livelli ematici di istamina e triptasi può rappresentare un utile ausilio diagnostico, soprattutto in corso di reazioni anafilattiche. Come rappresentato nella Figura 11, i livelli sierici di istamina diminuiscono assai rapidamente, rendendo questo test inutile già 30-45 minuti dopo l'inizio della reazione. Il dosaggio della N-metil istamina, un metabolita urinario dell'istamina, potrebbe fornire una ulteriore indicazione sull'entità del rilascio in vivo di questo mediatore. Nei soggetti con reazioni anafilattiche è stato riscontrato un aumento dei livelli urinari di questa sostanza anche dopo 3-6 ore dall'inizio della fase critica. Questo intervallo di tempo è nettamente superiore a quello entro il quale sarebbe necessario effettuare il prelievo per il dosaggio dell'istamina sierica, determinando, così, un evidente vantaggio diagnostico^[43].

Livelli aumentati di triptasi si hanno fino a 1-2 ore dall'inizio di una reazione anafilattica e rimangono dosabili fino a 3-6 ore, ritornando, invece, a valori basali entro 12-14 ore.

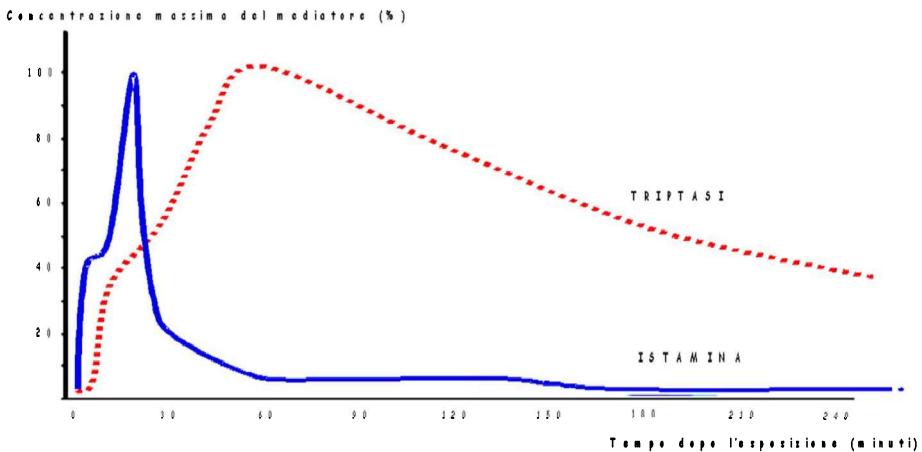


Figura 11. Concentrazioni sieriche di istamina e triptasi in corso di reazioni anafilattiche

La triptasi è una serina-proteasi, selettivamente concentrata nei granuli citoplasmatici dei mastociti; la determinazione dei suoi livelli nel siero può rappresentare un buon indice del grado di attivazione di queste cel-

lule. Si distinguono due tipi di triptasi: l' α -triptasi secreta dai mastociti quiescenti che rende conto dei valori sierici basali e la β -triptasi liberata nell'ambito delle reazioni allergiche di I tipo e in particolare, nello shock anafilattico. Il dosaggio della triptasi sierica viene effettuato con un test immunoenzimatico misurando la concentrazione ematica totale dell'enzima, attraverso un anticorpo monoclonale che si lega agli epitopi della β -triptasi ed un altro anticorpo monoclonale che si lega agli epitopi sia dell' α -triptasi che della β -triptasi.

Nell'ambito delle reazioni non immediate di II e III tipo possono essere eseguiti: il test di *Coombs*, il test dell'emolisi in vitro, il dosaggio dei fattori del complemento e quello degli immunocomplessi circolanti.

Per le anemie emolitiche da farmaci beta-lattamici, il test di *Coombs* diretto può risultare positivo solo se il farmaco responsabile si trova legato in modo covalente alle glicoproteine della membrana delle emazie.

Il test della lisi piastrinica, della fissazione del complemento e quello di agglutinazione sono stati impiegati per la ricerca di anticorpi anti-piastrine nei casi di sospetta piastrinopenia da farmaci. Le indagini vanno eseguite durante o subito dopo la fase acuta.

La identificazione dei *markers* di attivazione linfocitaria in corso di reazioni immunomEDIATE di IV tipo può essere condotta con metodiche di citofluorimetria. La scelta di opportuni *markers* e la loro determinazione in corso di RAF, può consentire il riconoscimento delle reazioni cellulo-mediate, può fornire un contributo per la comprensione del meccanismo patogenetico sottostante ed al tempo stesso può permettere l'esecuzione di rapidi controlli diagnostici di routine. Alcuni autori, ad esempio, hanno evidenziato la presenza del recettore di *homing* cutaneo CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*) sui linfociti T circolanti in pazienti con eruzione maculopapulosa da antibiotici beta-lattamici. Le cellule T coinvolte esprimono l'antigene CLA come markers di attivazione che poi ritorna ai livelli basali entro due settimane dall'esordio dei sintomi^[43-48].

Un test di semplice esecuzione che può fornire utili indicazioni nella diagnosi di reazioni da ipersensibilità a farmaci è la determinazione della eosinofilia periferica. Quest'ultima caratterizza sia manifestazioni IgE mediate (Figura 12), che non IgE mediate, come nel caso della DRESS.

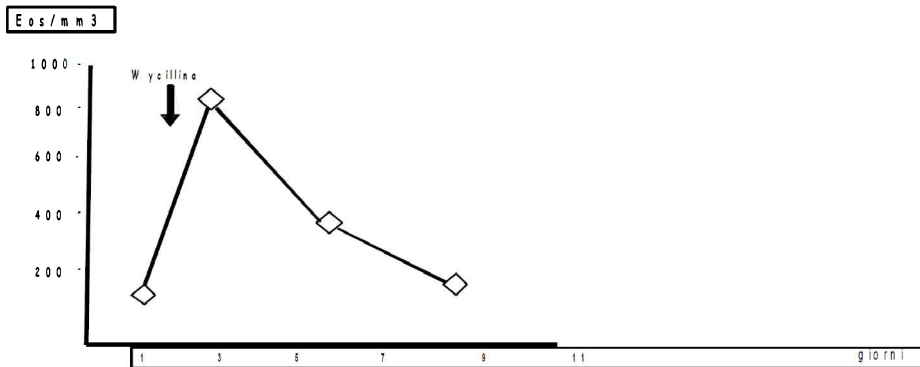


Figura 12. Andamento degli eosinofili periferici in corso di una reazione allergica alla diaminocillina.

Anafilassi (orticaria, tosse, cianosi, ipotensione 5' dopo Diaminocillina 1.200000)

Tests cutanei negativi (dopo 2 gg). Positivi dopo 1 mese

RAST: PenV = 7 KU/L, Ampicillina = 1.2, amoxicillina = 0.4

(Novembre E, dati personali)

Tests diagnostici della fase di remissione

Anamnesi e cronologia

Una accurata analisi del quadro clinico può permettere, infine, di cogliere elementi importanti per la diagnosi. Come più volte accennato, le RAF possono essere suddivise in forme immediate e in forme non immediate o ritardate; le forme immediate si verificano entro 1 ora dall'assunzione del farmaco incriminato, mentre quelle ritardate compaiono dopo più di 1 ora dalla sua somministrazione^[43]. È noto infatti che tanto più è lungo l'intervallo tra la somministrazione del farmaco e la comparsa dei sintomi, tanto è meno probabile un meccanismo IgE mediato della reazione. Tuttavia è importante ricordare, come hanno sottolineato *Bircher et al*^[31] che non è sempre agevole distinguere con precisione il limite di tempo che distingue le reazioni immediate da quelle ritardate (Figura 13). Inoltre, porre un limite di tempo di 1 ora potrebbe portare a classificare erroneamente una reazione allergica sottoponendo il paziente a test allergologici non idonei per il tipo di reazione presentata.

Diversi fattori, infatti, possono influenzare il *periodo di scatenamento* della reazione:

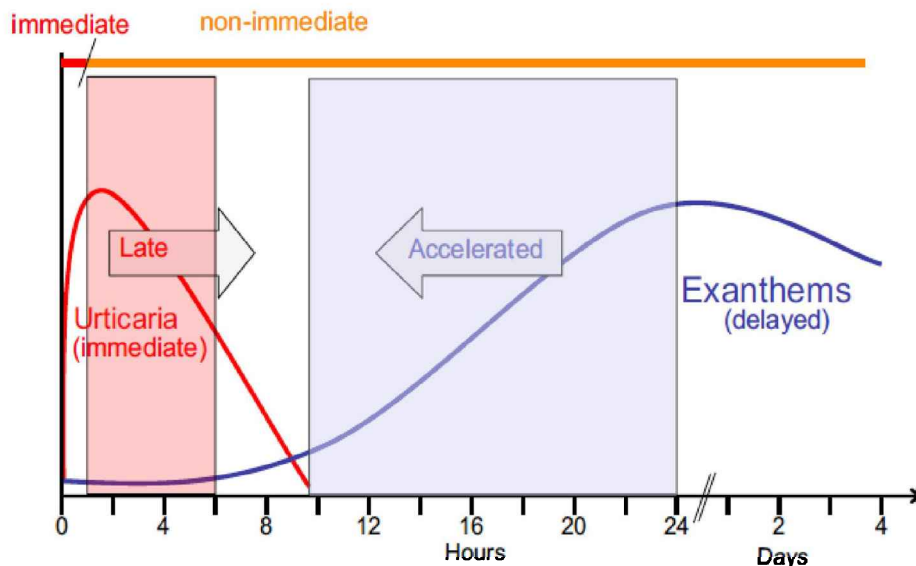


Figura 13. Cronologia delle reazioni avverse da farmaci [49]

- 1) storia clinica: non sempre il paziente ricorda con esattezza l'insorgenza dei sintomi/segni;
- 2) via di somministrazione: è noto che con la somministrazione parenterale i sintomi tendono a comparire più rapidamente che con la somministrazione orale (che può richiedere 1 o 2 ore);
- 3) tipo di farmaco: alcuni farmaci, come gli inibitori di pompa, tipicamente scatenano i sintomi anafilattici anche dopo diverse ore; inoltre, alcuni farmaci determinano la reazione allergica IgE mediata tramite i loro metaboliti, la cui formazione può richiedere alcune ore prima che la reazione compaia;
- 4) cofattori: sforzo, alimenti, altri farmaci possono accelerare o ritardare la comparsa della reazione allergica.

Inoltre Bircher^[49] sottolinea come, ad esempio, per le RAF da antiinfiammatori viene considerata ritardata una reazione che compare dopo 12 ore, portando quindi ad utilizzare intervalli diversi per diverse classi di farmaci. Per tale motivo gli autori propongono di utilizzare il termine "*immediate*" per tutte le reazioni allergiche o pseudoallergiche che si presentano con sintomi simil-IgE mediati (orticaria, angioedema, broncospasmo o l'anafilassi) anche se compaiono fino a 6 ore dopo l'assunzione, e il termine "*ritardate*" per gli esantemi maculo-papulari e gli

esantemi severi che possono iniziare già 12 ore dalla somministrazione (anche se con meccanismo T cells mediato).

Si potrebbe quindi proporre una classificazione in forme immediate e ritardate non tanto in base al tempo di comparsa dei sintomi, ma quanto in base al tipo di sintomi osservati (Tabella 5).

Tabella 5. Quadri clinici di RAF da beta-lattamici in base al tipo di sintomi osservati

FORME IMMEDIATE (< 1 ora)		
Orticaria	Orticaria-angioedema	Edema della glottide
Rinite	Asma	Anafilassi
FORME NON IMMEDIATE O RITARDATE (>1 ora)		
Orticaria	Rash morbilliformi maculo-papulari	Infiltrati polmonari
Anemia emolitica	Piastrinopenia	Neutropenia
Vasculite	Malattia da siero	Nefrite interstiziale
Sindrome di Stevens-Johnson	Necrolisi epidermica tossica	HSR o DRESS
AGEP		

Test cutanei

Sebbene i tests cutanei per i farmaci beta-lattamici siano disponibili da molto tempo, e pertanto ampiamente utilizzati sia in Europa che negli USA, la modalità di esecuzione e la scelta di quelli più idonei può variare fra specialisti diversi. Un aspetto importante, ormai sottolineato in quasi tutte le linee guida, è che sarebbe auspicabile eseguire i test allergologici entro 6-8 settimane dalla reazione acuta, per evitare di perdere la finestra di sensibilità nel tempo^[50-51].

Da un punto di vista pratico l'esigenza di utilizzare apteni specifici diversi in centri diagnostici di differenti paesi è legata al diverso uso dei farmaci beta lattamici. Pertanto, non è sempre agevole omogeneizzare le procedure diagnostiche né confrontare la sensibilità e la specificità delle prove effettuate in quanto possono riflettere le esigenze locali dei singoli professionisti e ci possono essere variazioni nel tempo nella utilizzazione degli antibiotici. Per tale motivo, l'ENDA (European Network for Drug Allergy) ha pubblicato un Position Paper^[52] per la diagnosi delle RAF, in particolare per le reazioni immediate a farmaci beta-lattamici, allo scopo di chiarire quali siano le migliori indagini attualmente disponibili.

Per le **reazioni immediate** le prove cutanee a lettura pronta [**prick test** (PT) ed **intradermoreazioni** (ID)] sono le procedure diagnostiche più rapide ed attendibili. Entrambi questi test vengono solitamente effettuati sulla faccia volare dell'avambraccio anche se in teoria potrebbero essere utilizzate altre aree cutanee.

Il materiale diagnostico comprende sia la miscela dei determinanti minori (MDM) che la penicilloilpolilisina o determinante maggiore della penicillina, che è costituito da BP coniugata con poli-L-lisina (PPL). Per aumentare la sensibilità dei test alcuni autori^[53] inseriscono anche la BP libera nel lotto dei determinanti da utilizzare. È, inoltre, necessario testare la amoxicillina (AMX), la ampicillina (AMP) e le beta-lattamine che possono essere responsabili di forme selettive di allergia. Non tutti concordano sulla necessità di inserire anche la ampicillina nei farmaci da testare dato che non sono mai state segnalate risposte selettive per questo antibiotico^[54].

Fino al 2004 il kit per la PPL e per i MDM venivano prodotti dalla Allergopharma (Allergopen®) e dalla Hollister-Stier (Pre-Pen®) ma sono stati ritirati entrambi nel 2004. Dal 2003 la Diater (Spagna) ha iniziato a produrre un kit (DAP®) contenente sia la PPL (0.04 mg benzylpenicilloyl poly-L-lysina) che i MDM (0.5 mg ciascuno di benzilpenicillin, benzilpenilloate and benzilpenicilloate). La comparabilità di questo kit con i precedenti è stata confermata da uno studio di *Romano A et al*^[55]. Tuttavia, tale kit è ora disponibile solo in Europa e, a differenza degli altri allergeni utilizzati per i test cutanei, ha una scadenza breve dopo l'apertura. Negli Stati Uniti dal 2009 è tornato in commercio il Pre-Pen® per la sola PPL ma alcuni autori ritengono che comunque il costo/beneficio dell'utilizzare tale kit non sia giustificato dai risultati^[56].

Il ruolo dei MDM e della PPL è ancora in discussione. Alcuni studi sono stati pubblicati per giustificare o meno l'importanza di effettuare i test cutanei con la PPL e i MDM^[57-58-59-60-61-62]. In particolare l'utilizzo di tale kit sembra essere molto limitato nella valutazione delle reazioni ritardate^[63].

Recentemente alcuni autori statunitensi hanno dimostrato, in una casistica di 500 pazienti tra cui anche bambini, come l'utilizzo di un pannello con PPL, penicillina G e amoxicillina per i TC e la sola amoxicillina per il test di scatenamento, sia ampiamente sufficiente per fare diagnosi di allergia alle penicilline^[56].

Recentemente *Caubet JC ed Eigenmann PA*^[64] hanno messo in discussione la reale utilità dei prick test con MDM e PPL. Con aumento dell'uso della AMX e delle cefalosporine è aumentata l'importanza di testare le "catene laterali", mentre è diminuito il ruolo della PPL e dei MDM, come anche sottolineato da *Rerkpattanapipat et al*^[65]. Ad ogni modo il diminuito uso di penicillina, la limitata disponibilità dei due allergeni (MDM e PPL), il loro costo e la mancanza di un dato sul valore predittivo positivo (nella maggioranza dei casi in cui il TC cutaneo è positivo non viene poi effettuato il test di scatenamento) potrebbero ulteriormente limitare l'utilizzo routinario dei MDM e PPL. Potrebbe essere riservato loro un ruolo nei casi in cui le IgE specifiche o gli altri TC per i betalattamici responsabili della reazione risultassero positivi.

Dato che in letteratura esistono numerose segnalazioni di reazioni dopo assunzione di penicillina in pazienti che tolleravano AMX e viceversa^[66-67] o di RAF selettive per altri farmaci beta-lattamici quali acido clavulanico^[68], cloxacillina^[69], aztreonam^[70], piperacillina^[71], cefuroxime^[72-73], cefazolina^[74-75-76], cefixima^[77], ceftriaxone^[78] e ceftazidime^[79], si raccomanda l'esecuzione dei test cutanei anche per i farmaci imputati per la reazione.

Quando si testano i farmaci di cui non si possiedono i kit commerciali, devono essere utilizzate soluzioni preparate estemporaneamente, in condizioni di sterilità, partendo dalle formulazioni iniettabili disponibili in commercio. Il gruppo ENDA ha recentemente terminato la stesura (in pubblicazione) di un position paper sulle concentrazioni non irritanti per i test cutanei per i farmaci somministrati per via sistemica^[80]. Il problema del determinare la massima concentrazione da utilizzare per i test cutanei era particolarmente importante, data la possibilità di sovrastimare una positività ad un test cutaneo (non eseguendo quindi il test di provocazione orale) determinata non da una reazione allergica ma dall'irritabilità del materiale utilizzato.

In alcune *review* sull'argomento^[81] sono riportate le modalità di esecuzione dei test cutanei con alcune beta-lattamine disponibili solo per somministrazione orale. In questi casi il principio attivo in polvere si ottiene dalle capsule o dalla frantumazione delle compresse dopo la rimozione dell'involucro esterno; un complesso processo di filtraggio e di successiva sterilizzazione precede la preparazione delle soluzioni da utilizzare per i test cutanei^[81].

Per la gran parte delle sostanze sopra elencate vengono indicate le concentrazioni massime da usare per l'esecuzione dei test cutanei in modo da evitare la comparsa di reazioni aspecifiche legate all'effetto irritante delle soluzioni. Le concentrazioni riportate in Tabella 6 sono quelle specificate nel *position paper* ENDA, precedentemente citato. Altri autori, per le cefalosporine, considerano concentrazioni più elevate come non irritanti^[82].

Tabella 6. Concentrazioni soglia raccomandate per i tests cutanei (prick test ed intradermoreazioni) con beta-lattamici [80 modificata]

	Prick test	Intradermal test	Patch test
PPL	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
MDM	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzilpenicillina	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Ampicillina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Cefalosporine	2 mg/mL	2 mg/mL	5%

Per le reazioni immediate il PT rappresenta il primo approccio e solo in caso di sua negatività sarà necessario procedere con le ID. Il prick test con la soluzione pura viene sempre affiancato dal controllo positivo (istamina 1%) e da quello negativo con soluzione fisiologica allo 0,9%. Nell' ID la soluzione di controllo positivo è l' istamina 10 volte più diluita (0,1%).

Il PT è considerato positivo se determina un pomfo del diametro medio ≥ 3 millimetri con eritema e risposta negativa al controllo con soluzione salina. Per l'esecuzione dell' ID vengono eseguite in sequenza 2-3 iniezioni intradermiche a concentrazioni 10 volte crescenti, fino alla positivizzazione del test o al raggiungimento della concentrazione massima utilizzabile. In quei pazienti che hanno avuto RAF con sintomi immediati gravi ed in quelli appartenenti a categorie a rischio, le soluzioni di partenza dei test cutanei devono essere opportunamente più diluite.

La ID si esegue iniettando una quantità di soluzione (0,02-0,05 ml) sufficiente a formare un pomfo di circa 3 millimetri; il test viene considerato positivo se dopo 20 minuti si ha un incremento della dimensione del pomfo di almeno 3 mm con presenza di eritema.

La sensibilità e la specificità di un test dovrebbe essere valutata in

base ad un *gold standard* di riferimento. Nel caso delle RAF il gold standard è rappresentato dal test di provocazione che però non è sempre eticamente accettabile e per di più potrebbe risultare falsamente negativo^[83]. Così la sensibilità cumulativa dei test cutanei a lettura pronta per le penicilline viene stimata non superiore al 70%, mentre, la specificità risulta molto buona e oscilla fra il 97% ed il 99%^[84].

Prima dell'esecuzione dei test devono essere sospesi alcuni farmaci tra cui gli antistaminici, i cortisonici ed i beta-bloccanti (Tabella 7). Al momento delle indagini diagnostiche i pazienti devono essere liberi da patologia infettiva in atto, non devono presentare febbre o altre reazioni infiammatorie.

Tabella 7. Farmaci che interferiscono con l'esecuzione dei test cutanei ed intervallo libero per la loro somministrazione [52 modificata]

FARMACO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	REAZIONI IMMEDIATE	REAZIONI NON IMMEDIATE	INTERVALLO LIBERO
Antistaminici	Os, IV	+	-	5 giorni
Farmaci Beta-bloccanti	Os, IV	+	-	5 giorni
Corticosteroidi				
Breve termine	Os, IV	±	-	3 giorni
Breve termine alte dosi	Os, IV	±	+	1 settimana
Lungo termine	Os, IV	±	+	3 settimana
Corticosteroidi topici	Topica	±	+	> 2 settimane

Il tempo che intercorre fra la reazione clinica ed il momento in cui viene eseguito il test pare essere un fattore limitante la possibilità che questo risulti attendibile. Secondo alcuni autori, infatti^[52], esiste un rapporto di proporzionalità diretta fra il tempo trascorso dalla reazione e la possibilità che possa essere ottenuta una risposta falsamente negativa ai test cutanei. In particolare sono i soggetti con sensibilizzazione selettiva alle catene laterali quelli che più spesso si negativizzano nel tempo. Infatti è stato pubblicato uno studio in cui sono stati esaminati nel tempo 2 gruppi di pazienti: i primi cutipositivi per il determinante comune delle penicilline, gli altri sensibilizzati selettivamente alla AMX. Dopo un

follow-up di 5 anni il 40% dei soggetti appartenenti al primo gruppo ed il 100% di quelli del secondo gruppo avevano test cutanei negativi^[85].

Altri lavori non confermano questo concetto. In uno studio pediatrico, infatti^[86], la frequenza di skin test positivi non si modificava se si mettevano a confronto i pazienti appartenenti a 2 gruppi: nel primo erano inclusi bambini che avevano avuto la reazione entro 6 mesi, nel secondo soggetti che avevano reagito 10 anni prima.

In attesa di ulteriori studi sull'argomento, si può affermare che, in generale, i pazienti con reazioni allergiche a farmaci betalattamici possono perdere la sensibilizzazione con il passare degli anni ma che i dati a disposizione non sono definitivi.

I test intradermici possono essere impiegati anche tra le indagini per le reazioni non immediate a farmaci beta-lattamici. Il valore diagnostico dei test cutanei in caso di reazioni non immediate è limitato, specie nel bambino^[87].

Va anche considerato che, nel bambino, molte delle reazioni non immediate che vengono riferite sono dovute alla malattia infettiva per la quale viene somministrato il farmaco beta-lattamico, piuttosto che ad una reazione di ipersensibilità.

Diversamente da quanto affermato per le reazioni IgE mediate^[85], nelle reazioni non immediate il tempo che intercorre fra la scomparsa dei sintomi della fase acuta ed il momento nel quale vengono eseguiti i test non sembra essere rilevante dal momento che le reazioni di ipersensibilità ritardata sono fenomeni duraturi nel tempo.

Gli apteni da utilizzare, le loro concentrazioni e le modalità di preparazione sono le stesse riferite per l'esecuzione delle ID a lettura pronta. A differenza di queste però la lettura dovrà essere prolungata fino a 48-72 ore ed il paziente dovrà essere avvertito della possibilità di reazioni ancor più tardive con ulteriore necessità di controllo da parte dello specialista^[88]. Il test viene considerato positivo quando è presente un eritema con infiltrato del diametro ≥ 5 mm^[52].

Nell'ambito della diagnostica delle reazioni ritardate, il *patch test* può rappresentare un presidio supplementare, utile ad individuare le reazioni da sensibilizzazione dei linfociti T. Questo test viene generalmente effettuato su cute integra, nella regione interscapolare, utilizzando le apposite *Finn Chambers* o equivalenti; le cellette vengono fissate

sulla cute con cerotto ipoallergenico e mantenute in sede per 48 ore. L'esecuzione del test dovrebbe essere posticipata in caso di recente intensa esposizione ai raggi ultravioletti, in quanto la reattività al test su cute abbronzata sarebbe diminuita^[52]. Come nel caso delle ID, anche per i *patch test* deve essere osservato un periodo libero dall'assunzione di alcuni farmaci ed i soggetti testati non devono presentare malattie infettive o reazioni infiammatorie in corso.

Le sostanze da indagare vengono diluite in soluzione fisiologica o vaselina a seconda della tossicità e/o della solubilità delle diverse molecole. Per quelle non iniettabili, possono essere utilizzate le polveri ottenute dallo schiacciamento delle compresse in un mortaio e successivamente diluite in vaselina o in acqua^[89-90]. Come per i test a lettura immediata, anche per i patch test (solo per alcuni farmaci) sono state recentemente pubblicate dal gruppo ENDA le concentrazioni massime utilizzabili^[80].

In alcuni casi è opportuno indagare anche i coloranti, i conservanti e gli eccipienti in esse contenuti.

Non è chiaro se la reattività cutanea ad un determinato farmaco, valutato con la tecnica del patch test, sia equivalente quando diluito in soluzione fisiologica alla concentrazione di 50 mg/ml oppure in vaselina al 5%^[91] e sono necessari studi di comparazione.

Per la diagnosi delle forme non immediate di RAF da antibiotici beta-lattamici, quindi, possono essere utilizzati sia i *patch test* che le ID a lettura ritardata. Rispetto al *patch test* le ID anche se considerate meno sicure, sono più semplici da eseguire e sembrano avere una sensibilità superiore. I *patch test*, infatti, possono risultare falsamente negativi a causa della scarsa penetrazione dei reagenti nella cute dei soggetti testati, oppure a causa delle concentrazioni troppo basse talvolta impiegate per il test^[84]. Il *patch test* risulta però, rispetto alle ID, più specifico^[91].

Test in vitro

Nel caso di reazioni immediate a farmaci beta-lattamici, la ricerca delle IgE sieriche specifiche per il farmaco sospetto è da preferire rispetto ai test cutanei se il paziente presenta reazioni gravi o patologie cutanee che interferiscano con l'esecuzione di ID e patch test.

Il dosaggio radioimmunologico o immunoenzimatico è il metodo più utilizzato per la ricerca delle IgE specifiche nel siero dei pazienti.

Il test più comune è il CAP FEIA. La sensibilità del CAP test per il benzilpenicilloile e/o l'amoxicilloile, in relazione alla storia clinica, ai test cutanei con PPL, MDM ed amoxicillina e/o al test di tolleranza come test di riferimento, è del 40-70% nei pazienti con reazione immediata a penicilline^[92]. In altri studi la sensibilità del test è risultata tuttavia anche minore^[93].

La specificità del CAP, invece, è intorno al 95-100%^[92].

La determinazione delle IgE specifiche con metodi immunoenzimatici più attendibili è attualmente disponibile soltanto per alcuni dei farmaci beta-lattamici quali penicillina G, penicillina V, amoxicillina, ampicillina e cefaclor. Di fatto, per poter realizzare un test *in vitro* per la ricerca delle IgE specifiche è necessario allestire dei coniugati costituiti dal farmaco ed un supporto proteico immunologicamente non reattivo. Questo può comportare dei problemi di ordine chimico che condizionano l'attendibilità del test stesso. Fra i fattori critici più importanti vi è la possibilità che il farmaco si leghi al supporto con il suo epitopo rendendo non reattivo il prodotto che si ottiene e determinando false negatività. Inoltre, il legame dei farmaci a basso peso molecolare ad una fase solida risulta assai difficoltoso e per di più la sensibilità del test decresce rapidamente col tempo fino a diventare trascurabile dopo i 3 anni dalla reazione^[42]. Per tutti questi motivi è di grande interesse il lavoro effettuato dal gruppo di Baldo in Australia che ha elaborato un sistema alternativo di tipo radioimmunologico per il dosaggio delle IgE specifiche^[94-95]. Tale test utilizza per la fase solida il **sefariosio epossio-attivato**, sostanza particolarmente adatta ad evidenziare le IgE specifiche verso farmaci a basso peso molecolare. I risultati sono espressi come percentuale di legame della radioattività alla fase solida, rispetto alla radioattività totale introdotta nel test. Vengono considerati positivi valori di radioattività pari ad almeno 3 volte i livelli di riferimento del siero normale. Con questa metodica, è possibile indagare numerosi farmaci antibiotici.

Negli ultimi anni sono stati descritti numerosi test cellulari *in vitro* utilizzabili anche per la diagnosi di allergia IgE mediata ad antibiotici beta-lattamici. Lo scopo di questi test è di mimare *in vitro* il contatto fra allergeni e basofili circolanti. Si possono distinguere, a tal proposito, test di rilascio dei mediatori e test di attivazione antigenica.

I basofili circolanti rappresentano non più dello 0.5-1% di tutti globuli bianchi. La loro attivazione provoca degranulazione e liberazione di

mediatori preformati tra cui istamina, eparina, proteasi neutre, idrolasi acide, citochine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF) e di mediatori sintetizzati *de novo* (LTC₄, PGD₂, PAF).

Fra i test che misurano il rilascio dei mediatori, il **CAST** (*Cellular Antigen Stimulation Test*) dosa i sulfidoleucotrieni (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), prodotti *in vitro* dopo stimolazione dei basofili con un allergene o un farmaco. Studi preliminari condotti con antibiotici beta-lattamici, acido acetil-salicilico (ASA) ed altri FANS, sembrano confermare la possibilità di applicazione per questo test anche nelle reazioni avverse a farmaci^[96-97].

Dopo l'incontro con l'allergene specifico che viene riconosciuto dalle IgE fissate al recettore di superficie FcεRI, il basofilo non solo produce e secerne mediatori, ma regola anche l'espressione di diversi markers di superficie come ad esempio CD45, CD63, CD69 ecc.

Il **BASOTEST** è una metodica di recente introduzione che misura l'espressione delle molecole di superficie, inducibili dopo stimolazione *in vitro* con il farmaco. I primi studi sull'utilizzo del "Test di Attivazione dei Basofili" (Basophil activation test: BAT) risalgono ai primi anni '80^[98-99-100-101].

Questo test mira all'identificazione dei basofili attivati durante le reazioni allergiche, in particolare quelle di tipo IgE mediato. Dopo l'incontro con l'allergene specifico, che viene riconosciuto dalle IgE fissate al recettore di superficie FcεRI, il basofilo non solo produce e secerne mediatori, ma regola anche l'espressione di diversi markers di superficie come ad esempio CD45, CD63, CD69, CD203c. Esistono diverse metodiche per il riconoscimento dei basofili attivati; vi sono ad esempio i kit già "pronti", come il Basotest®, il FastImmune®, il Flow-CAST® o il BASIC® (Basophils Isolated from blood and analysed by flow Cytometry), oppure il materiale necessario può essere "assemblato" in laboratorio in base alle specifiche esigenze. Tutte le metodiche hanno in comune il procedimento: per ogni campione va effettuato il controllo positivo, il controllo negativo e il test con l'allergene selezionato a diverse concentrazioni.

Per il riconoscimento dei basofili attivati vi sono alcuni differenti anticorpi che si possono utilizzare, che mirano in genere al riconoscimento di proteine contenute all'interno del citoplasma dei basofili, che vengono quindi rilasciate e riconosciute solo dopo la degranulazione determinata dalla reazione allergica. In letteratura sono stati valutati

principalmente due tipi di anticorpi: il CD63 e il CD203c; secondo gli ultimi studi pubblicati il CD203c avrebbe però dimostrato una maggiore sensibilità statistica. Inoltre, l'accoppiamento di tali anticorpi (marker di attivazione) ad un marker di attivazione basofila specifico come il CCR3 (recettore per eotaxina) aumenta ulteriormente la sensibilità e semplifica la lettura del test. Alcuni studi recenti, inoltre, hanno evidenziato l'interesse per una proteina dei basofili, la P38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) che è stata dimostrata essere importante nella attivazione cellulare che segue la stimolazione con diversi secretagoghi. Da uno studio in particolare^[102] emerge come la fosforilazione della P38 MAPK sia fortemente legata alla up-regolazione del CD63, andando a costituire quindi un possibile nuovo marker per la diagnostica allergologica in citofluorimetria.

Negli ultimi anni lo studio delle potenzialità del BAT si è notevolmente ampliato, considerate le sue possibili numerose applicazioni, diventando un test in vitro che accoppiato con le altre metodiche diagnostiche, fa raggiungere elevata specificità e una discreta sensibilità di diagnosi. Numerose pubblicazioni hanno già evidenziato la fattibilità, la riproducibilità e le potenzialità che risiedono in questa nuova tecnica, mostrando soprattutto l'utilità nel campo della diagnostica allergologica^[103-104-105-106-107-108].

Il BAT ha vantaggiose applicazioni non solo nelle reazioni allergiche che erano state originariamente studiate come le reazioni dopo puntura di imenotteri, ma sembra essere soprattutto utile nei casi in cui non vi sono a disposizione altri test in vitro. Il dosaggio delle IgE specifiche, ricordiamo, è disponibile per un numero molto limitato di farmaci.

Per quanto riguarda i beta-lattamici secondo uno studio spagnolo^[109] che valutava un gruppo di 58 pazienti adulti con reazioni immediate all'assunzione di beta-lattamici e con test cutanei positivi almeno ad un allergene (MDM, PPL, BP, AX, AMP, cefalosporine), la sensibilità complessiva del Basotest risulta essere del 50.7% e la specificità del 93.3%, considerando un cut-off point >5% e un SI >2. In particolare l'amoxicillina (vedi tabella 9) ha dimostrato la maggiore specificità rispetto agli altri beta-lattamici considerati (ampicillina, penicillina, PPL e MDM). Questi dati sono stati confermati anche da uno studio europeo multicentrico^[110] che ha analizzato, in 10 centri, 181 pazienti con allergia ai beta-lattamici.

In questo studio la sensibilità del BAT risultava del 47.8%, aumentata però fino al 67% con l'aggiunta dei risultati del CAST. La sensibilità del solo dosaggio delle sIgE era del 38%. Tali dati dimostrano, in conclusione, che questi tests *in vitro* sono i più affidabili nella diagnostica delle RAF di tipo immediato ai beta-lattamici.

Una risposta cellulare che interessi l'attività dei linfociti può essere studiata usando il **test di trasformazione linfocitaria** (TTL). Questo è, tuttora, l'unico test *in vitro* che permette di evidenziare una sensibilizzazione cellulare a farmaci, indipendentemente dai meccanismi effettori finali e dal fenotipo clinico della reazione. Anche questo test viene utilizzato solo in laboratori specializzati nella dimostrazione dei meccanismi patogenetici alla base delle reazioni verso particolari farmaci, oppure a scopo di ricerca^[111-112-113].

Le cellule mononucleate di sangue periferico del paziente vengono incubate per 5 giorni in presenza del farmaco sospetto. La risposta proliferativa dei linfociti T selettivamente sensibilizzati, viene misurata mediante incorporazione di timidina triziata nel DNA linfocitario. L'analisi quantitativa e qualitativa delle citochine secrete nel mezzo di coltura, anche a livello clonale, e l'indagine fenotipica delle cellule mediante citometria a flusso, costituiscono un metodo interessante di approfondimento dei meccanismi più fini legati alle reazioni allergiche a farmaci.

Il test dimostra una maggiore sensibilità nei confronti delle reazioni di tipo IV, ma può risultare positivo anche in quelle di tipo I. Alcuni autori lo considerano di grande utilità nella diagnosi di allergia ai farmaci in quanto dotato di un'elevata sensibilità e specificità^[111-112]. In particolare, nell'ambito delle reazioni ritardate agli antibiotici beta-lattamici *Luque* e collaboratori hanno attribuito al TTL un valore diagnostico superiore a quello dei test cutanei^[113].

Si deve considerare comunque, la possibilità che il suddetto test risulti negativo quando la reattività dei linfociti è diretta contro un metabolita del farmaco e non contro il farmaco stesso. Un limite di questo test è rappresentato dal fatto che la risposta dei linfociti nei confronti dei farmaci è soltanto spia della loro capacità di riconoscere le sostanze estranee. Pertanto, anche i linfociti periferici di soggetti di controllo esposti in vario modo al farmaco studiato o trattati in assenza di reazioni, possono occasionalmente reagire *in vitro*^[111-113].

Test di provocazione

Il test di provocazione con farmaci [*Drug Provocation Test* (DPT)] consiste nella somministrazione controllata di un farmaco, allo scopo di individuare eventuali reazioni di ipersensibilità. In letteratura vengono utilizzati anche termini alternativi quali *controlled challenge*, *drug challenge*, o *test dosing*.

Benché il DPT sia ormai raccomandato da varie Società di Allergologia, rimane una procedura spesso controversa ed in molti casi non ancora validata. Per questo motivo la Accademia Europea di Allergologia (European Academy Allergy Clinical Immunology: EAACI) ha prodotto nel 2003 un *position paper* per definire meglio il razionale ed i principi generali del DPT, basandosi su quanto pubblicato in merito dai maggiori esperti internazionali^[114].

Nonostante alcune limitazioni, il DPT può essere considerato il *gold standard* di riferimento, in quanto utile per confermare o escludere la diagnosi di ipersensibilità a determinate sostanze. Questo test consente di riprodurre non soltanto i sintomi allergici, ma anche altre manifestazioni cliniche possibili, indipendentemente dal meccanismo patogenetico di base. Questo aspetto sicuramente vantaggioso, differenzia il DPT da tutti gli altri test eseguibili *in vivo* o *in vitro* e può essere utilizzato per confermare o smentire i risultati ottenuti con le altre metodiche diagnostiche. Ciò nonostante il test di scatenamento dovrà essere effettuato soltanto quando non sia possibile raggiungere una esauriente conclusione con test meno pericolosi. Una diagnosi convincente è fondamentale per sconsigliare l'utilizzo di un farmaco o più farmaci appartenenti ad una determinata classe. L'esecuzione del DPT deve sempre essere valutata attentamente in relazione al rapporto fra rischi e benefici. Una grande prudenza ed una attenta sorveglianza sono, pertanto, indispensabili. Pazienti con storia di reazioni gravi, in precarie condizioni di salute o a rischio per una terapia di emergenza devono sempre essere valutati con cautela. Il DPT dovrà essere evitato per testare farmaci che non hanno una verosimile necessità di utilizzazione futura.

Secondo il *position paper*^[114] sopra citato, il DPT dovrebbe essere eseguito solo per:

- escludere RAF nel caso di reazioni clinicamente non suggestive e/o con sintomi aspecifici;

- consigliare farmaci alternativi sicuri in soggetti con RAF accertata;
- escludere una cross reattività fra farmaci correlati in soggetti con RAF accertata;
- stabilire una diagnosi sicura in caso di storia clinica suggestiva e test allergologici negativi, inconclusivi o non disponibili.

Proprio per la potenziale pericolosità del *challenge* sono state ben caratterizzate le controindicazioni all'esecuzione del DPT. Queste sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8. Controindicazioni all'esecuzione di un DPT

RAF per le quali il DPT non è consigliato	Situazioni che controindicano il DPT
Anafilassi grave	Gravidanza*
Necrolisi epidermica tossica	Asma non controllato
Sindrome di Stevens-Johnson	Infezioni acute*
Eruzioni generalizzate bollose	Gravi malattie cardiache, epatiche, renali
HSR/DRESS	Altre malattie importanti
AGEP	Farmaci obsoleti*
Vasculiti sistemiche	Farmaci di valore discutibile
Malattie autoimmuni indotte da farmaci	
Piastrinopenia, anemie emolitiche ecc	
Epatiti, nefriti, polmoniti, ecc	

* possibile in situazioni particolari

Limiti del DPT sono: la potenziale pericolosità; la interpretazione che può essere soggettiva se i sintomi non sono specifici; il fatto che non permette di identificare il meccanismo patogenetico; la possibilità sia di reazioni falsamente positive che negative; la influenza da parte di cofattori solo parzialmente conosciuti.

Il DPT si esegue in regime di ricovero ordinario o in *Day Hospital* per permettere una stretta osservazione del paziente da parte del personale medico ed infermieristico che monitorizza la eventuale comparsa di sintomi sistemici e cutanei. Inoltre, devono essere sempre preparati i farmaci per l'emergenza e nel caso si tratti di reazioni gravi o quando la storia clinica lo richieda, deve essere reperito un accesso venoso prima dell'esecuzione del test.

Per il test di provocazione dovrebbe essere utilizzata la stessa via

di somministrazione con cui il farmaco ha determinato la reazione. In pratica, quando possibile, si sceglie la via orale poiché in questo caso l'assorbimento del farmaco è più lento e la reazione avversa che eventualmente si sviluppa può essere trattata più tempestivamente^[114].

I farmaci vengono testati utilizzando le preparazioni commerciali. Nel caso di associazioni di prodotti, i singoli composti devono essere testati singolarmente. Quando necessario viene saggiata la reattività dei pazienti agli additivi eventualmente contenuti nel preparato sospetto, dal momento che anche i coloranti ed i conservanti possono indurre reazioni indesiderate.

Le variabili che influenzano la scelta dei dosaggi ed i tempi di somministrazione delle molecole da testare sono numerose; in particolare, il tipo di farmaco utilizzato, la gravità della RAF che viene indagata, la via di somministrazione, il tempo di latenza atteso per la eventuale reazione, lo stato di salute del soggetto e le terapie eventualmente in atto.

Generalmente si inizia con una dose molto bassa, aumentando poi gradatamente fino alla comparsa di sintomi o al raggiungimento della dose giornaliera standard.

Nel caso delle reazioni immediate la dose iniziale deve essere compresa tra 1/1000 (1/10.000 nelle reazioni gravi) ed 1/10 della dose terapeutica in relazione alla gravità della pregressa reazione e ai risultati dei test allergologici precedentemente eseguiti. L'intervallo raccomandato fra le singole dosi è di circa 30 minuti anche se per alcuni farmaci e/o situazioni particolari possono essere richiesti tempi più lunghi. Il test dovrà essere eseguito almeno 4-6 settimane dopo la risoluzione della reazione acuta.

Nelle Tabella 9 e Tabella 10^[115] sono riportate le dosi e le vie di somministrazione consigliate per l'esecuzione del DPT in soggetti adulti, in caso di reazioni di ipersensibilità immediate a farmaci beta-lattamici e ad altri farmaci non beta-lattamici di uso comune.

Per quanto riguarda i bambini il principio è lo stesso, ma va calcolata la dose terapeutica cumulativa giornaliera e quella frazionata. In ogni caso va sempre chiesto il consenso informato^[114].

In caso di reazioni tardive lievi, non mediate da IgE, si può anche ricorrere a quello che in USA viene definito **challenge graduale (graded challenge)**. Il graded challenge consiste nella graduale somministrazione

Tabella 9. Dosi e vie di somministrazione consigliate per l'esecuzione del DPT in soggetti adulti con RAF da antibiotici beta-lattamici [115 modificata]

FARMACO	DOSE in mg*	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSE GIORNALIERA
Amoxicillina	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Orale	1000-2000 mg
Ampicillina	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Orale	2000 mg
Cloxacillina	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Orale	2000 mg
Cefaclor	1, 5, 25, 125, 500	Orale	750 mg
Cefadroxil	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Orale	2000 mg
Cefatrizina	1, 5, 25, 50, 250, 700	Orale	1000 mg
Cefazolina	1, 5, 25, 100, 500, 2000	Endovenosa	1500-3000 mg
Cefuroxime	1, 5, 20, 80, 400	Orale	500 mg
Ceftazidime	1, 5, 25, 100, 500, 2000	Endovenosa	3000 mg
Cefixima	1, 5, 25, 100, 225	Orale	400 mg
Ceftriaxone	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Endovenosa	1000-2000 mg

in caso di shock anafilattico la dose di partenza dovrà essere di almeno 1/10 rispetto a quella iniziale riportata;
NB nei bambini le dosi vanno opportunamente ridotte

di dosi crescenti di un farmaco fino al raggiungimento della dose terapeutica in un paziente con bassa probabilità di reagire. Ha lo scopo di verificare se il paziente presenta una reazione avversa al farmaco testato ma senza determinare alcuna modifica dello stato immunitario del paziente come avviene al contrario nella desensibilizzazione. La dose di partenza è più alta che nella desensibilizzazione e si effettua in 2 o 3 steps; l'intervallo di tempo tra le dosi è in relazione al tipo di reazione e l'intera procedura può richiedere ore o giorni. È da ricordare che in un graded challenge in 4 o 5 steps è comunque possibile indurre una modifica delle cellule effettrici e di conseguenza indurre una tolleranza al farmaco nel paziente. Per tale motivo le successive somministrazioni del farmaco devono essere fatte con cautela^[116-6] Questa metodica può essere utilizzata anche nelle reazioni immediate, quando la storia clinica è significativa, ma i test cutanei sono negativi.

Tabella 10. Dosi e vie di somministrazione consigliate per l'esecuzione del DPT in soggetti adulti con RAF da antibiotici non beta-lattamici [66 modificata]

* in caso di shock anafilattico la dose di partenza dovrà essere di almeno 1/10 rispetto a quella iniziale riportata

NB nei bambini le dosi vanno opportunamente ridotte

Farmaci	Classe di farmaci	Dose in mg*	Via di somministrazione	Dose giornaliera
Azitromicina	Macrolide	1,5,25,75, 125,250	orale	500 mg
Claritromicina	Macrolide	1,5,25,100,500, 1.000	orale	1.500-2.000 mg
Eritromicina	Macrolide	1,5,25,100,500, 1.500	orale	2.000-3.000 mg
Josamicina	Macrolide	1,5,25,100,500, 1.000	orale	1.000-2.000 mg
Roxitromicina	Macrolide	1,5,25,100,150	orale	300 mg
Spiramicina	Macrolide	15.000,75.000, 325.000,750.000, 1.500.000, 4.500.000	orale	6-9.000000 IU
Ciprofluoxacina	Chinolone	1,5,25,100,500	orale	500-1.500 mg
Ofloxacina	Chinolone	2,10,50,100,200	orale	400 mg
Pefloxacina	Chinolone	4,20,100,200,400	orale	800 mg

L'EAACI utilizza anche in queste situazioni il termine di test di provocazione con farmaco (drug provocation testing=DPT), e suggerisce somministrazioni progressive a partire da 1/100 della dose terapeutica, poi 1/10 fino alla dose piena in assenza di reazioni^[114]. A seconda del tipo di farmaco, della sintomatologia presentata, e della soglia di risposta del paziente, il test può essere completato in ore, (come nelle reazioni maculo-papulose), giorni o, in qualche caso nel giro di settimane (Tabella 11)^[114]. Il paziente va tenuto sotto controllo per far fronte ad eventuali reazioni avverse, che nella maggior parte dei casi sono solo cutanee. Quando si verifica una reazione avversa, la decisione di interrompere l'antibiotico dipende dalla natura della reazione. Lesioni bollose o che colpiscono la mucosa giustificano l'interruzione del farmaco, mentre di fronte a reazioni lievi come eruzioni di tipo maculopapulare, si prosegue associando eventualmente antistaminici o cortisonici.

Il challenge graduale è stato utilizzato con successo soprattutto nei soggetti con HIV che avevano presentato in precedenza reazioni al sulfametossazolo (Tabella 12)^[117].

La somministrazione ripetuta di un farmaco è invece, controindicata in caso di reazioni gravi non IgE-mediate (es. anemia emolitica farmaco indotta, reazioni da immunocomplessi, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica acuta)^[6-114].

Il challenge graduale può anche essere effettuato in alternativa alla desensibilizzazione, se la valutazione clinica lo consente^[118].

Tabella 11. Challenge graduale con antibiotici in caso di reazioni non immediate [114]

1° dose	1/1000	della dose terapeutica
2° dose	1/100	"
3° dose	1/10	"
4° dose	1/3	"
5° dose	2/3	"

* intervalli fra le dosi variabili

Tabella 12. Challenge graduale con trimetoprim (TMT)/sulfametossazolo (SMX) in pazienti con HIV [117]

Giorno	Dose totale SMX (mg)
1	0.00022
2	0.0022
3	0.022
4	0.22
5	2.2
6	22
7	220
8	1400

In base alla soglia di risposta del paziente al farmaco, l'incremento sarà più o meno rapido ed il test si completerà in ore, giorni oppure settimane^[114].

Il DPT può essere sospeso o una volta raggiunta la dose terapeutica, oppure dopo aver mantenuto l'assunzione giornaliera del farmaco per un periodo di tempo più lungo^[114]. Questo secondo tipo di challenge, detto anche "protratto", consente di escludere alcune reazioni, in particolare quelle di tipo coincidente, che solitamente avvengono dopo 4-5 giorni di terapia.

Anche per il DPT dovranno essere prese in considerazione tutte quel-

le situazioni che ne possono limitare l'accuratezza diagnostica, influenzando i risultati falsamente positivi o falsamente negativi (Tabella 13).

Tabella 13. Fattori determinanti per l'interpretazione dei DPT [114 modificata]

FATTORI CHE POSSONO DETERMINARE:	
REAZIONI FALSAMENTE POSITIVE	REAZIONI FALSAMENTE NEGATIVE
Fattori psicologici	Farmaci antiallergici
Sintomi preesistenti (ed esempio orticaria)	Mancata presenza di cofattori (luce, infezioni, altri farmaci, esercizio fisico)
Patologie preesistenti (aggravamento farmaco-indotto)	Tempo di esposizione e/o osservazione (troppo breve)
Lesioni auto-inflitte	Tempo trascorso dalla reazione (troppo lungo o troppo breve)
	Dosaggio del farmaco (troppo basso)
	Desensibilizzazione dovuta al DPT

Un recente argomento di discussione è, soprattutto nell'età pediatrica, la lunghezza del test di scatenamento. Alcuni lavori suggeriscono di continuare per alcuni giorni (fino a 7 giorni totali)^[26-119] per il monitoraggio delle reazioni ritardate mentre altri autori suggeriscono che, soprattutto nelle reazioni non severe e non immediate, un DPT di due giorni è sufficiente per escludere le reazioni severe^[120].

Il rischio di risensibilizzazione dopo work-up allergologico

Un DPT negativo non necessariamente indica che il paziente tollererà definitivamente ed in qualsiasi condizione il farmaco. In alcuni casi di reazione ai betalattamici, infatti, dopo il work up allergologico che rispone il soggetto all'allergene offending (sia attraverso gli skin test che, soprattutto con il challenge) si può assistere ad una nuova risensibilizzazione. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato che il challenge eseguito nel work-up allergologico per la diagnosi di reazioni immediate, anche se sul momento è ben tollerato, può indurre una "risensibilizzazione", con insorgenza di reazioni allergiche in caso di successive esposizioni

a scopo terapeutico. La possibilità di questa risensibilizzazione è stata stimata tra lo 0 e il 10%^[121-122-123-124-125] per quello che riguarda i farmaci beta-lattamici. Pertanto, in pazienti con storia clinica positiva ma con test cutanei e challenge negativi è stata suggerita la ripetizione degli SPT dopo alcune settimane. In ogni caso, le reazioni presentate riferite alla risensibilizzazione possono anche non essere di natura allergica. Secondo alcuni AA^[127-128], molti dei pazienti che presentavano reazioni sospette dopo che erano stati diagnosticati come non allergici, non avevano sintomi se sottoposti ad un successivo test di provocazione controllato con il farmaco in causa né presentavano positività alla ripetizione dei test cutanei.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, in due distinti studi^[129-130] la percentuale di risensibilizzazione riportata è così bassa (2%) da non giustificare la necessità di ripetere gli SPT nei bambini diagnosticati come non allergici ai beta-lattamici attraverso un completo work-up allergologico con test cutanei, in vitro e challenge.

In conclusione, un corretto percorso allergologico consente di escludere una ipersensibilità ai farmaci betalattamici nella stragrande maggioranza dei casi. Una eventuale ripetizione dei test va riservata solo ai casi con work-up allergologico negativo e storia clinica grave e/o molto convincente.

Flow-chart diagnostiche

Un procedimento diagnostico standardizzato che comprenda i test cutanei, i tests in vitro ed eventualmente un DPT, è necessario per definire la tolleranza o meno verso un determinato farmaco e per fornire raccomandazioni sull'impiego di farmaci alternativi, riducendo, così il rischio di reazioni avverse.

Nelle pagine seguenti sono state raccolte le *flow-chart* diagnostiche da utilizzare nel caso di RAF di tipo immediato o tardivo per i farmaci beta-lattamici. I primi due algoritmi proposti sono quelli pubblicati nel 2003) come position paper EAACI/ENDA(European Network Drug Allergy)^[52]. Si riferiscono alle reazioni immediate a antibiotici beta-lattamici e si differenziano tra loro essenzialmente per il tempo necessario al

raggiungimento di una diagnosi conclusiva. Il primo algoritmo (Figura 14) è più breve e permette solo di stabilire se la reazione è stata o meno di tipo allergico, ma non identifica i pazienti con reazioni selettive. La seconda *flow-chart* (Figura 15), più lunga e laboriosa, permette di identificare i soggetti che sono sensibilizzati selettivamente al farmaco sospetto.

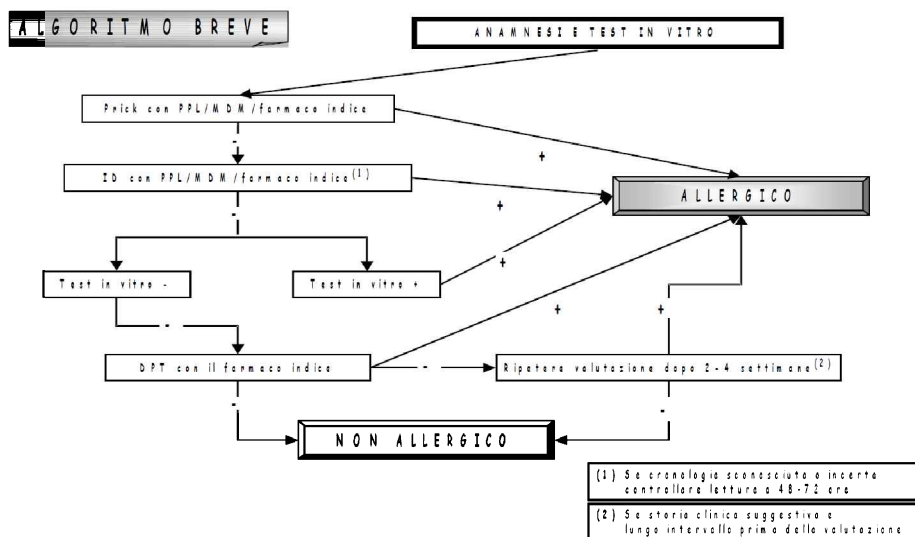


Figura 14. *Flow-chart* breve per diagnosi di ipersensibilità immediata da antibiotici beta-lattamici [52 modificata]

Il protocollo diagnostico breve inizia con la raccolta dell'anamnesi e l'effettuazione di un prelievo ematico per la ricerca delle IgE sieriche specifiche.

A questa valutazione iniziale, fanno seguito gli SPT, seguiti, in caso di negatività, dalle ID con tutti gli apteni disponibili. Per le reazioni gravi sarà utile conoscere il risultato dei test *in vitro* prima di procedere con i test cutanei, per evitare di esporre i pazienti a rischi inutili. Se almeno uno dei test eseguiti risulterà positivo, il soggetto verrà considerato allergico, altrimenti dovrà essere preso in considerazione il DPT con il farmaco sospetto. Nel caso che anche il DPT risulti negativo, nonostante la storia clinica sia chiaramente indicativa di reazione immediata, si deve considerare l'intervallo di tempo intercorso^[43,52] fra la reazione e l'esecuzione dei test diagnostici. Se questo intervallo è lungo, prima di classificare il paziente come non allergico dovrà essere valutata la possi-

bilità di ripetere la procedura, secondo lo stesso protocollo, dalle 2 alle 4 settimane dopo il DPT.

Come precedentemente accennato, questo algoritmo permette una più rapida valutazione rispetto a quello sviluppato nella Figura 15, ma non consente la diagnosi differenziale fra i pazienti che appartengono al gruppo dei cross reattivi e quelli selettivamente sensibilizzati ad un determinato farmaco.

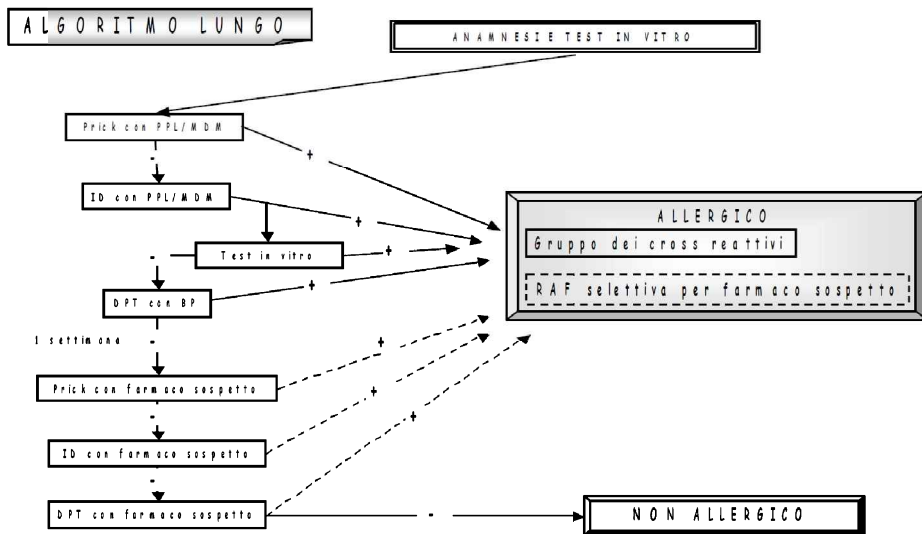


Figura 15: Flow-chart estesa per diagnosi di ipersensibilità immediata da antibiotici beta-lattamici [52 modificata]

Nella seconda *flow-chart* (Figura 15) la valutazione mediante i test cutanei ed il DPT viene effettuata in almeno 2 sedute. Nella prima verranno testati sulla cute i determinanti delle penicilline e solo nel caso di contemporanea negatività di questi e dei test *in vitro*, verrà effettuato un *challenge* con BP. La positività anche di uno soltanto di questi test consentirà la diagnosi di allergia ai beta-lattamici ed il paziente sarà considerato appartenente al gruppo dei "cross reattivi". Nel caso di contemporanea negatività di tutti i test fino a questo punto eseguiti, si procederà ad una seconda valutazione allergologica. Il paziente verrà sottoposto a test cutanei ed eventualmente al DPT con il farmaco sospetto in modo da individuare le forme selettive di allergia, legate alla sensibilizzazione verso i determinanti antigenici delle beta-lattamine posti sulle catene laterali. Se tutti i test risultassero negativi il paziente potrà

essere dichiarato non allergico oppure, se la storia clinica è suggestiva e l'intervallo di tempo prima della valutazione è molto lungo, potrà essere sottoposto ad una rivalutazione completa, seguendo le stesse procedure al fine di escludere una possibile nuova sensibilizzazione dopo il DPT.

Questo secondo algoritmo, quindi, comporta tempi di valutazione più lunghi ma consente di individuare i pazienti con RAF selettiva.

Infine viene riportata la *flow-chart* elaborata dalla ENDA^[129modificata] per la diagnosi di reazioni non immediate (Figura 16).

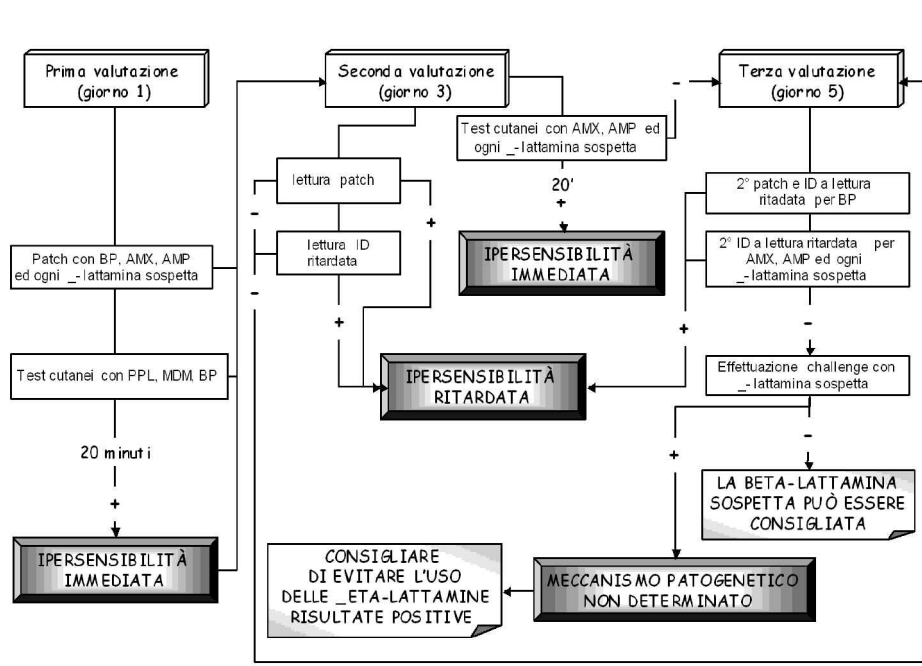


Figura 16. Algoritmo per la diagnosi in vivo di ipersensibilità non-immediata da antibiotici beta-lattamici^[129 modificata]

Questa prevede, insieme ai test cutanei, l'applicazione dei *patch test*. Il pannello di reagenti comprende i determinanti delle penicilline (PPL, MDM, BP), due aminopenicilline (AMX ed AMP) e la molecola sospetta. In casi selezionati viene anche raccomandato il DPT in quanto può rivelarsi un utile ausilio diagnostico.

Gli autori della *review* affermano che ogni sforzo deve essere volto a stabilire il meccanismo patogenetico della reazione.

Altri AA considerano i test cutanei di scarsa utilità in caso di reazioni non immediate, e si affidano nei casi non gravi al solo test di provocazione^[6].

La necessità dei test cutanei per reazioni non immediate in età pediatrica va attentamente valutata, dato che spesso si tratta di reazioni cutanee lievi che si verificano in concomitanza di infezioni virali. In questi casi, prima di eseguire test fastidiosi e "time-consuming" va attentamente ponderato il rapporto costo/beneficio. Su tale problema si è sono soffermati recentemente *Caubet JC e Eigenmann PA*^[64], evidenziando come, per le reazioni non immediate e non severe, sarebbe auspicabile procedere direttamente con il DPT con il farmaco da studiare (se non noto con l'amoxicillina), evitando quindi la lunga valutazione con i test cutanei ed in vitro. In considerazione infatti della bassa sensibilità dei test cutanei, il TPO acquisisce il ruolo più importante come test diagnostico nelle reazioni non immediate. Il VPN del TPO varia tra 94-98% in pazienti (sia adulti che pediatrici) con reazioni non immediate non severe e quindi il TPO, senza test cutanei precedenti, è considerata una procedura ben tollerata e sicura in bambini con reazioni non immediate lievi-moderata da betalattamico. Tale approccio è da riservarsi però soltanto nei casi in cui il medico sia certo della natura non immediata e della non severità della reazione altrimenti è consigliabile effettuare tutta la valutazione completa.

Anche un gruppo spagnolo^[132] ha proposto un protocollo breve analogo, con l'esecuzione del solo DPT nelle reazioni ritardate, lievi, con comparsa di esantemi maculo-papulari dopo assunzione di betalattamico per via orale. Il DPT è stato eseguito in 3 dosi (1/50 dose, 1/5 dose, dose intera) ed è risultato positivo solo nello 2% dei casi, con una reazione ritardata e test cutanei e IgE specifiche comunque negativi.

Tale nuovo approccio pediatrico sicuramente può consentire un risparmio notevole di tempo nella valutazione allergologica e può evitare l'esecuzione di test cutanei nei bambini. Nuovi studi, anche multicentrici, sono necessari però per confermare tali osservazioni.

Comportamento pratico in caso di diagnosi di allergia agli antibiotici

L'approccio alla diagnosi di allergia agli antibiotici (in particolare all'uso dei test cutanei nei casi di allergia ai betalattamici) suggerito dalla ENDA,

risulta piuttosto schematico e comprende in ogni caso penicillina, PPL, MMD, amoxicillina (eventualmente ampicillina) e il farmaco indice se non compreso tra i precedenti^[52]. Tuttavia l'approccio alla gestione della allergia agli antibiotici non prevede sempre e solo la fase diagnostica. In alcuni casi vi sono situazioni cliniche che hanno bisogno di decisioni rapide, a prescindere dalla possibilità di una diagnosi allergologica e il comportamento pratico deve seguire la valutazione del possibile rischio di reazione che a sua volta dipende da vari fattori tra cui, soprattutto, la storia clinica e la urgenza di trattamento (Tabella 14).

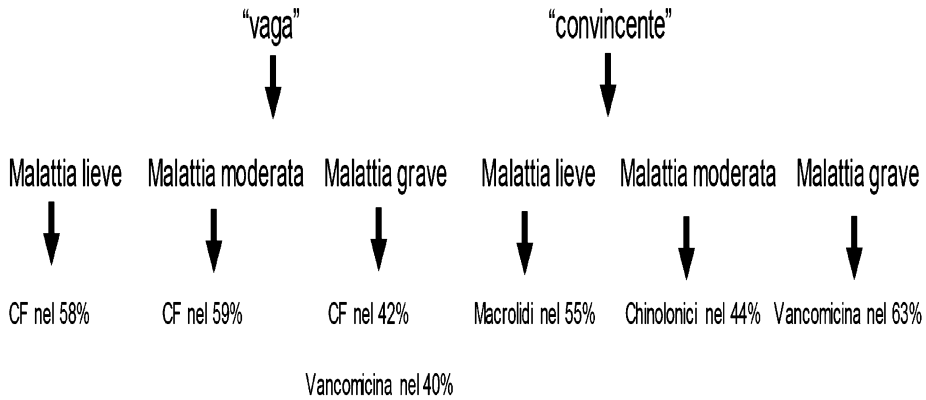
Tabella 14. Fattori che determinano il comportamento pratico in casi di reazione sospetta allergica a farmaci beta lattamici

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Tempo intercorso fra la reazione e l'ultima assunzione del farmaco (tanto è minore, tanto è più probabile una reazione allergica).2) Gravità della reazione (tanto più violenta è la reazione, e tanti più organi sono interessati, tanto più probabile è una reazione allergica e tanto più prudente deve essere il comportamento da adottare).3) Tipo di sintomi (soggettivi o oggettivi; particolare importanza va attribuita alla orticaria-angioedema e alla anafilassi in caso di reazioni immediate).4) Effetto di una precedente assunzione del farmaco indagato.5) Somiglianza del farmaco che si vuole somministrare con quello che ha dato la reazione (possibilità di cross reazioni).6) Valutazione del risultato degli eventuali esami eseguiti in fase acuta.7) Particolarità del soggetto in esame (soggetto sano, soggetto con malattia cronica che richiede uso frequente di farmaci: immunodeficienze, FC, IVU ricorrenti, epilessia ecc).8) Urgenza di somministrare un farmaco efficace per trattare la patologia in atto. |
|---|

In genere il comportamento pratico suggerito è il seguente:

- a) Se c'è urgenza di somministrare un farmaco specifico e i test cutanei non sono stati eseguiti né vi è la possibilità di eseguirli rapidamente, scegliere un farmaco non strutturalmente correlato. Nella Figura 17 è sintetizzato il comportamento dei medici USA in queste situazioni bisogna in sostanza distinguere se la storia clinica è vaga o convincente e se la sintomatologia è stata lieve, moderata o grave e comportarsi di conseguenza. In caso di malattia grave può essere preso in considerazione, oltre alla vancomicina, anche l'imipenem o l'aztreonam³⁹⁻⁴¹.

Storia clinica di allergia alla penicillina



CF = cefalosporine

Figura 17. Approccio clinico al paziente con storia di allergia alla penicillina da parte dei medici USA [133 modificata] (Solensky et al 2000)

- b) se **non c'è** urgenza di somministrare il farmaco, inviare il paziente per una valutazione allergologica.

La valutazione allergologica si baserà sulle seguenti considerazioni:

1. Storia clinica significativa di reazione immediata (orticaria angioedema isolata o associata a sintomi a carico di altri organi o anafilassi entro 1 ora dalla assunzione del farmaco)

- a) se il farmaco indice è una aminopenicillina e i tests allergologici con farmaco indice, PPL e MDM e amoxicillina sono negativi, il farmaco può essere provato con un test di tolleranza (cautela in caso di storia di anafilassi) Tab 9-10; se i tests cutanei (o IgE sieriche) sono positivi si fa diagnosi di allergia e si individua un farmaco alternativo. Se il farmaco alternativo individuato appartiene ad un altro gruppo dei beta-lattamici fare prima i tests cutanei e scegliere quello con TC negativi. Comunque vanno testati 1-2 farmaci alternativi tra quelli efficaci a trattare la forma infettiva. I farmaci alternativi non beta lattamici possono essere somministrati con relativa tranquillità.

- b) Se il farmaco indice è una cefalosporina (o un altro beta lattamico diverso dalle penicilline) si fanno i tests cutanei con la CS in causa, i betalattamici PPL, MDM e amoxicillina (se reperibili e se considerato necessario), e per 2 cefalosporine diverse in base ai gruppi R1 (preferire quelle di 3° generazione), oppure se considerato necessario con altri farmaci beta lattamici (carbapenemi e monobattami). I farmaci risultati negativi ai TC sono quelli che possono essere provati con un test di tolleranza con schemi variabili in relazione alla gravità dei sintomi presentati e al tipo di farmaco da testare (strutturalmente correlato o meno).
- c) Se il farmaco non è un beta lattamico eseguire i tests cutanei per il farmaco indice, tenendo conto che per questo tipo di farmaci i test non sono standardizzati, e per 1-2 farmaci alternativi in relazione alla cross reattività intragruppo e al tipo di patologia da trattare. Anche in questo caso per il farmaco prescelto con TC negativo va eseguito un test di tolleranza in relazione alla gravità dei sintomi presentati e al tipo di farmaco da testare (strutturalmente correlato o meno).

2. Storia clinica di reazione tardiva (esempio manifestazioni cutanee di tipo esantematico o altre manifestazioni cutanee alcune ore dopo l'assunzione del farmaco)

- a) In base alle indicazioni della EAACI eseguire il test cutaneo (ID o Patch) con valutazione risposta anche tardiva per il farmaco indice e per alcuni altri farmaci correlati e non. Se il test cutaneo (o il patch) è negativo per il farmaco indice si effettua il test di tolleranza o il challenge graduale, ma solo in caso di reazioni cliniche non gravi. Se il test di tolleranza o il challenge graduale è negativo si esclude la reazione da ipersensibilità. Se è positivo si eseguono i test di tolleranza per il/i farmaco/i precedentemente testati risultati negativo/i, oppure si esegue solo il test di tolleranza per un farmaco non strutturalmente correlato
- b) Per i bambini valutare, in caso di certezza dell'anamnesi di reazioni non immediata e non severa, l'esecuzione direttamente del DPT per il farmaco indice, come suggerito da alcuni AA europei^[64] e

americani^[6] (Figura 18); in caso di positività del DPT andrà ricercato un farmaco alternativo attraverso una valutazione allergologica completa.

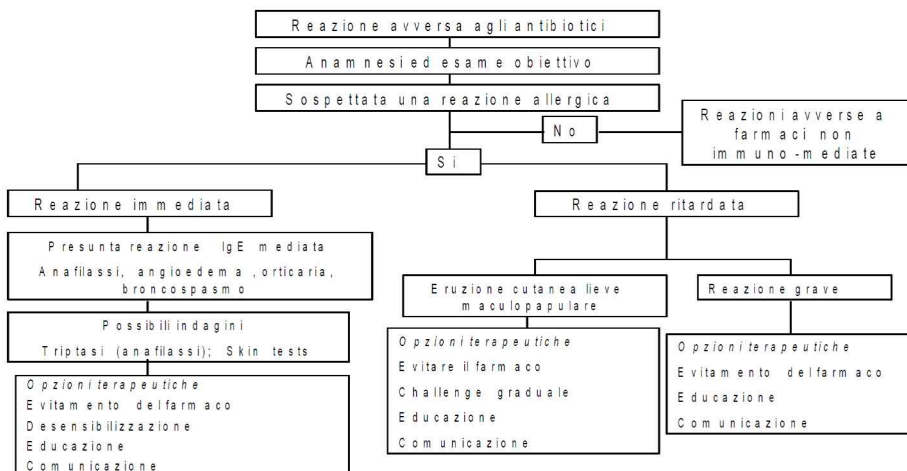


Figura 18. Algoritmo per il trattamento dell'allergia agli antibiotici suggerito da alcuni autori [6]

BIBLIOGRAFIA

- 1) Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR, *Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigaBase*, Drug Saf, 2011;34(5):415-28.
- 2) Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A, *Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: Discrepancy between physician-based assessment and results of testing*, Pediatric Allergy Immunology, 2011;22:405-410; Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P, *Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis*, Clinical and Experimental Allergy, 2007;38:191-198.
- 3) Langley JM, Halperin S, *Allergy to antibiotics in children: Perception versus reality*, Can J Infect Dis, 2002;13(3):160-3.
- 4) Sullivan JR, Shear NH, *The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis?*, Arch Dermatol, 2001;137:357-64.
- 5) Gruchalla RS and Pirmohamed M, *Antibiotic Allergy*, N Engl J Med, 2006;354:601-9.

- 6) Gruchalla RS, *Drug allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2003;111; S548-59.
- 7) Rudolph AH, Price EV, *Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics. A national survey*, JAMA, 1973;223:499-501.
- 8) Novembre E, Mori F, Pucci N, Bernardini R, Romano A, *Cefaclor anaphylaxis in children*, Allergy, 2009;64(8):1233-5.
- 9) Rieder M, *New ways to detect adverse drug reactions in pediatrics*, Pediatr Clin North Am, 2012;59(5):1071-92.
- 10) Greenberger PA, *Chapter 30: Drug Allergy*, Allergy Asthma Proc, 2012;33 (1):s103-107.
- 11) Adattata da Riedl MA, Casillas AM, *Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options*, Am Fam Physician, 2003;68:1781-90.
- 12) Cornejo-Garcia JA, Gueant-Rodriguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, Blanca M, Gueant J-L, *Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain*, Allergy, 2012;67:1181-1185.
- 13) Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, Venuti A, Gasbarini GB, Manna R, *Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes*, Ann Allergy Asthma Immunol, 1998;80:533-37.
- 14) Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Gastin IA, Cornejo-Garcia JA, Viola M, Barbaud A, Mertes PM, Blanca M, Romano A, *Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity*, Curr Pharm Des, 2008;14(27):2770-7.
- 15) Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS, *Cutaneous Disease and drug reactions in HIV infection*, N Engl J Med, 1993;328:1670-74.
- 16) van der Ven AJ, Koopmans PP, Vree TB, van der Meer JW, *Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection*, Lancet, 1991;338:431-3.
- 17) Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D, *Nonimmediate β -lactam reactions in patients with cystic fibrosis*, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(4):369-75; Parmar JS, Nasser S, *Antibiotic allergy in cystic fibrosis*, Thorax, 2005;60;517-20.
- 18) Caimmi S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, Bousquet PJ, Chiron R, Demoly P, *Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics*, Clin Transl Allergy, 2012;14 (2):10.

- 19) Pullen H, Wright N, Murdoch JM, *Hypersensitivity reactions to anti-bacterial drugs in infectious mononucleosis*, Lancet, 1967;2:1176-8.
- 20) Levy M, *Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions*, Drug Saf, 1997;16:1-8.
- 21) Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M, *Human herpesvirus 6 and drug allergy*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003;3:255-60.
- 22) Pichler WJ, Yawalkar N, *Allergic reactions to drugs: involvement of T cells*, Thorax, 2000;55(2):s61-s65.
- 23) Fernandez-Rivas M, Perez Carral M, Cuevas M, Marti C, Moral A, Senent CJ, *Selective allergic reactions to clavulanic acid*, J Allergy Clin Immunol, 1995;95:748-50.
- 24) Tortajada Gírbés M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, García Muñoz E, Tallón Guerola M, *Hypersensitivity to clavulanic acid in children*, Allergol et Immunopathol, 2008;36(5):308-10.
- 25) Torres MJ, Ariza A, Mayorga L, Dona I, Blanca-Lopez N, Rondon C, Blanca M, *Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions*, J Allergy Clin Immunol, 2010;125 (2):502-505.
- 26) Tortajada Gírbés M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, García Muñoz E, Tallón Guerola M, *Hypersensitivity to clavulanic acid in children*, Allergol et Immunopathol, 2008;36(5):308-10.
- 27) Gorevic PD, Levine BB, *Desensitization of anaphylactic hypersensitivity specific for penicilloate minor determinant of penicillin and carbenicillin*, J Allergy Clin Immunol, 1981;68:267-72.
- 28) Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C et al., *New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities*, Clin Exp Allergy, 1994;24:407-15.
- 29) de Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, Boorsma DM, *Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin*, Int Arch Allergy Appl Immunol, 1985;76:42-6.
- 30) Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R et al., *Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications*, Cur Opin Allergy Immunol, 2005;5:323-30.
- 31) Mayorga C, Torres MJ, Blanca M, *Cephalosporin allergy*, N Engl J

- Med, 2002;346:380-1.
- 32) Petz LD, *Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review*, J Infect Dis, 1978;137(suppl):S74-S79.
 - 33) Petz LD, *Immunologic reactions of humans to cephalosporins*, Post Grad Med J, 1971;47(suppl):64-69.
 - 34) Thoburn R, Johnson JE, Cluff LE, *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. IV. The relationship of cephalothin and penicillin allergy*, JAMA, 1966;198:345-8.
 - 35) Pichichero ME, *A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients*, Pediatrics, 2005;115:1048-57.
 - 36) Kelkar PS, Li JT, *Cephalosporin allergy*, N Engl J Med, 2001;345:804-9.
 - 37) Pichichero ME, Casey JR, *Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients; A meta-analysis*, Otolaryngology and Neck Surgery, 2007;136:340-347.
 - 38) Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB, *Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans*, J Allergy Clin Immunol, 1988;82:213-7.
 - 39) Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL, *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*, N Engl J Med, 2006;354(26):2835-7.
 - 40) Adkinson NF Jr, *Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam*, Am J Med, 1990;88:12S-15S;38S-42S.
 - 41) Alvarez JS, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ, *Immediate hypersensitivity to aztreonam*, Lancet, 1990;335:1094.
 - 42) Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL, *Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*, Ann Intern Med, 2004;141:16-22.
 - 43) Romano A, *Allergia da farmaci*, in *Trattato italiano di allergologia*, 2002, vol. 2, pp. 779-802.
 - 44) Solensky R, *Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics*, Clin Rev Allergy Immunol, 2003;24:201-20; Langley JM, Halperin S, *Allergy to antibiotics in children: Perception versus reality*, Can J Infect Dis 2002;13 (3):160-3.
 - 45) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al., *A method for estimat-*

- ing the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther*, 1981;30:239-45.
- 46) Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR et al., *Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool*, *PloS One*, 2011;6:e28096.
 - 47) Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ, *Drug hypersensitivity: questionnaire*, *EAACI interest group on drug hypersensitivity*, *Allergy*, 1999;54:999-1003.
 - 48) Blanca M, Posadas S, Torres MJ, Leyva L, Mayorga C, Gonzalez L et al., *Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with non immediate allergic drug reactions*, *Allergy*, 2000;55:998-1004.
 - 49) Bircher AJ, Scherer Hofmeier K, *Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use*.
 - 50) Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J et al., *Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests*, *Ped Allergy Immunol*, 2011;22:411-418.
 - 51) Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, Vega JM, Miranda A, Jaurez C, *Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics*, *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:918-24.
 - 52) Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al., ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity, *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*, *Allergy*, 2003;58:961-72.
 - 53) Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sanchez F et al., *Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses*, *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 106:1177-83.
 - 54) Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Vega JM, Mayoga C, Garcia J et al., *Allergic reactions to ampicillin, Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions*, *Clin Exp Allergy*, 1997;27:1425-31.
 - 55) Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P, *A comparison of the performance of two penicillin re-*

- agent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*, *Allergy*, 2007;62(1):53-8.
- 56) Macy E, Ngor EW, *Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin*, *J Allergy Clin Immunol: In Practice*, 2013; 1:258-63.
- 57) Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P, *Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy*, *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:1314-6.
- 58) Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, de la Torre F, Garcia-Robaina JC, *Major and minor determinants are high performance skin tests in beta-lactam allergy diagnosis*, *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:1167-8.
- 59) Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Perez-Inestrosa E, Suau R, Blanca M, *Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits*, *Allergy*, 2006;61:947-51.
- 60) Torres MJ, Blanca M, *The contribution of major and minor determinants from benzylpenicillin to the diagnosis of immediate allergy to beta-lactams*, *J Allergy Clin Immunol*, 2006 Jan;117(1):220-1.
- 61) Matheu V, Pérez E, González R, Poza P, de la Torre F, Sánchez-Machín I, García-Robaina JC, *Assessment of a New Brand of Determinants for Skin Testing in a Large Group of Patients with Suspected β -Lactam Allergy*, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007; Vol. 17(4):257-260.
- 62) Treudler R, Simon JC, *PPL and MDM skin test: new test kit is helpful in detecting immediate-type allergy to beta-lactams*, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007;5(4):286-92.
- 63) Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ, *The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins*, *Allergy*, 2010;65:1104-1107.
- 64) Caubet JC, Eigenmann PA, *Managing possible antibiotic allergy in children*, *Curr Opin Infect Dis*, 2012;25:279-285.
- 65) Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P, *Drug Provocation tests*

- in hypersensitivity drug reactions*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011;11:299-30.
- 66) Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Terados S, Avila MJ et al., *Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams*, Clin Exp Allergy, 1990;20:475-81.
 - 67) Blanca M, Perez E, Garcia J, Miranda A, Fernandez J, Vega JM et al., *Anaphylaxis to amoxycillin but good tolerance for benzyl-penicillin, In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies*, Allergy, 1988;43:508-10.
 - 68) Fernandez-Rivas M, Perez-Carral C, Cuevas M, Marti C, Moral A et al., *Selective allergic reactions to clavulanic acid*, J Allergy Clin Immunol, 1995;95:748-50.
 - 69) Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Esteban A, Moreno F, Vega JM et al., *Selective allergic reaction to oral cloxacillin*, Clin Exp Allergy, 1996;26:108-11.
 - 70) Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan C, Rodriguez Mosquera M, *Aztreonam-induced anaphylaxis*, Lancet, 1990;336:746-7.
 - 71) Romano A, Di Fonso M, Viola M, Adesi FB, Venuti A, *Selective hypersensitivity to piperacillin*, Allergy, 2000;55(8):787.
 - 72) Marcos Bravo C, Luna Ortiz I, Gonzalez Vazquez R, *Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other betalactams*, Allergy, 1995;50:359-61.
 - 73) Romano A, Quaratino D, Venuti A, Venemalm L, Mayorga C, Blanca M, *Selective type-1 hypersensitivity to cefuroxime*, J Allergy Clin Immunol, 1998;101:564-5.
 - 74) Igea JM, Fraj J, Davila I, Cuevas M, Cuesta J, Hinojosa M, *Allergy to cefazolin: study of in vitro cross reactivity with other betalactams*, Ann Allergy, 1992;68:515-9.
 - 75) Warrington RJ, McPhillips S, *Independent anaphylaxis to cefazolin without allergy to other beta-lactam antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 1996;98:460-2.
 - 76) Weber EA, *Cefazolin specific side chain hypersensitivity*, J Allergy Clin Immunol, 1996;98:849-50.
 - 77) Gaig P, San Miguel MM, Enrique E, Garcia-Ortega P, *Selective type-*

- 1 hypersensitivity to cefixime, *Allergy* 1999;54:901-2.
- 78) Romano A, Piunti E, Di Fonso M, Viola M, Venuti A, Venemalm L, *Selective immediate hypersensitivity to ceftriaxone*, *Allergy*, 2000;55:415-6.
- 79) Romano A, Di Fonso M, Artesani MC, Viola M, Adesi FB, Venuti A, *Selective immediate hypersensitivity to ceftazidime*, *Allergy*, 2001;56:84-5.
- 80) Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al., *On behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*, *Allergy*, 2013;68(6):702-12.
- 81) Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP et al., *Diagnosing immediate reactions to cephalosporins*, *Clin Exp Allergy*, 2005;35:1234-42.
- 82) Empedrad R, Darter AI, Earl HS, Gruchalla RS, *Non irritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, *JACI*, 2003;112:629-30.
- 83) Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P, *European Network for Drug Allergy (ENDA), Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*, *Allergy*, 2003 Sep;58(9):854-63.
- 84) Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al., *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing*, *Allergy*, 2001;56:850-6.
- 85) Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al., *Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics*, *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:918-24.
- 86) Atanaskovic – Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B, *Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children*, *Pediatr Allergy Immunol*, 2005;16:341-7.
- 87) Ponvert C, Le Chainche L, de Blic et al., *Allergy to beta-lactam antibiotics in children*, *Pediatrics*, 1999;104(4):e45.
- 88) Romano A, Blanca M, Torres MJ et al., *Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics*, *Allergy*, 2004;59:1153-60; Torres

- MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J et al., *Skin test evaluation in non immediate allergic reactions to penicillins*, *Allergy*, 2004;59:219-24.
- 89) Barbaud A, Gonc A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A, *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*, *Contact Dermatitis*, 2001;2001,45,321-328.
- 90) Barbaud A, *Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs*, *Immunol Allergy Clin N Am*, 29, (2009),517-535.
- 91) Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P, *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*, *Allergy*, 2002;57:45-51.
- 92) Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL et al., *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy*, *Allergy*, 2001;56:862-70.
- 93) Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al., *Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy*, *Allergy*, 2007;62:47-52.
- 94) Baldo BA, Harle DG, *Drug allergenic determinants*, *Monogr Allergy*, 1990;28:11-51.
- 95) Baldo BA, Pham NH, *Immunoglobulin E binding determinants on beta-lactam drugs*, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2002;2:297-300.
- 96) Bircher AJ, Haldimann D, Weber J, *CAST-ELISA testing for the diagnosis of immediate type allergic reactions to beta-lactams antibiotics*, *Allergy Clin Immunol Int*, 1996;8:109-110.
- 97) de Weck AL, Sanz ML, *Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review*, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2004;14:253-73.
- 98) Nagakawa T, Stadler BM, De Weck AL, *Flow-cytometric analysis of human basophils degranulation. I. Quantification of human basophils and their degranulation by flow-cytometry*, *Allergy*, 1981;36:39-47.
- 99) Knol EF, Mul FPJ, Jansen H, Calafat J, Roos D, *Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435*, *JACI*, 1991;88:328-338.
- 100) Metzelaar MJ, Wijngaard PL, Peters PJ, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK, Clevers HC, *CD63 antigen. A novel lysosomal membrane gly-*

- coprotein, cloned by a screening procedure for intracellular antigens in eukaryotic cells*, J Biol Chem, 1991;266:3239-45.
- 101) Gane P, Pecquet C, Lambii P, Abuaf N, Leynadier F, *Flow cytometry evaluation of human basophils*, Cytometry, 1993;14:344-348.
 - 102) Ebo DG, Dombrecht EJ, Bridts CH, Aerts NE, De Clerk LS, Stevens WJ, *Combined analysis of intracellular signalling and immunophenotype of human peripheal blood basophils by flow cytometry: a proof of concept*, Clin Exp Allergy, 2007;37:1668-1675.
 - 103) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte Laudy J, *Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical Issues*, J Invest Allergol Clin Immunol, 2008;18 (3):143-155.
 - 104) Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerk LS, Stevens WJ, *Basophils activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology*, Cytometry Part B (Clinical Cytometry), 2008;74B:201-210.
 - 105) Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, Macglashan DW jr, Poulsen KL, Gibbs BF, *Diagnostic tests based on human basophils: potential, pitfalls and perspectives*, Int Arch Allergy Immunol, 2006;141:79-90.
 - 106) Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ, *Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives*, Allergy, 2006;61:1028-1039.
 - 107) Boumiza R, Debard AL, Monneret G, *The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives*, Clin Mol Allergy, 2005 Jun 30;3:9.
 - 108) Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ, *In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow?*, Clin Exp Allergy, 2004 Mar;34(3):332-9.
 - 109) Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C et al., *Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics*, Clin Exp Allergy, 2002;32:277-86.
 - 110) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo' MB, Montroni M, Blanca M, Torres M, Mayorga L, Campi P, Man-

- fredi M, Drouet M, Sainte-Laudy J, Romano A, Merk H, Weber JM, Jermann T, ENDA group. *Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flowcytometric basophil activation test and sulphido-leukotriene production: a multicentric study*, J Invest Allergol Clin Immunol, 2009;19(2):91-109.
- 111) Nyfeler B, Pichler WJ, *The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity*, Clin Exp Allergy, 1997;27:175-81.
 - 112) Merk HF, *Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines*, Toxicology, 2005;209:217-20.
 - 113) Luque I, Leyva L, Torres JM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM et al., *In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and non-immediate allergic reactions*, Allergy, 2001;56:611-8.
 - 114) Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al, *European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity, Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*, Allergy, 2003;58:854-63.
 - 115) Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P, *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*, Ann Intern Med, 2004; 140:1001-6.
 - 116) Solensky R et al., *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010;105:273e1-e78; Gruchalla RS, *Drug allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2003;111;S548-59.
 - 117) Rich JD, Sullivan T, Greineder D, Kazanjian PH, *Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons*, Ann Asthma Allergy Immunol, 1997; 79:409-14.
 - 118) Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF, *Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2004;92:426-32.
 - 119) Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Eller E, Poulsen JM, Borch JE, Bindslev-Jensen C et al., *One-week Oral Challenge with Penicillin in Diagnosis of Penicillin Allergy*, Acta Derm Venereol, 2012; 92:307-213.

- 120) Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA, *The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge*, JACI, 2010;127:218-222.
- 121) Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE, *Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization*, J Allergy Clin Immunol, 1984;73:76-81.
- 122) Pichichero ME, Pichichero DM, *Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge*, J Pediatr, 1998;132:137-43.
- 123) Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C et al., *Anaphylaxis to penicillin after non-therapeutic exposure: an immunological investigation*, Clin Exp Allergy, 1996;26:335-40.
- 124) Gallego Segovia M, García Dumpiérrez AM, *Systemic reactions in anamnestic responses during penicillin allergy study*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2009;19:240-241.
- 125) Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, Garcia-Robaina JC, De La Torre Morin F, *Importance of repeat testing in the diagnosis of penicillin allergy*, Br J Dermatol, 2006;154:198.
- 126) R, Earl HS, Gruchalla RS, *Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses*, Arch Intern Med, 2002;162:822-6.
- 127) Bittner A, Greenberger PA, *Incidence of resensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients*, Allergy Asthma Proc, 2004;25:161-4.
- 128) Macy E, Burchette RJ, *Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up*, Allergy, 2002;57:1151-8.
- 129) Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R, *Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy*, Clinical & Experimental Allergy, 2009;39:726-730.
- 130) Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, Scheinmann P, *Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests*, Allergy, 2007;62:42-6.
- 131) Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al., *Diagnosis of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics*, Allergy, 2004;59:1153-60.

- 132) Moral L, Garde J, Toral T, M.J, Fuente MJ, Marco N, *Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria*, Allergol Immunopathol (Madr), 2011;39(6):337-41.
- 133) Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS, *Clinical approach to penicillin-allergic patient: a survey*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2000;84:329-333.

CAPITOLO 3

I TEST CUTANEI PER I FARMACI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI (ASPETTI PRATICI)

Francesca Saretta, Elio Novembre

I test cutanei eseguibili per la valutazione delle reazioni avverse ad antibiotici comprendono gli skin prick test (SPT), i test intradermici (IDT) e i patch test (PT).

Lo **SPT** viene eseguito pungendo la pelle con uno strumento appropriato (lancetta in metallo o in plastica) attraverso una goccia del farmaco da testare. La lettura del risultato va sempre confrontata con i test di controllo: positivo: Istamina a 10 mg/mL negativo: Soluzione fisiologica 0.9%.

Lo SPT viene generalmente considerato positivo se il pomfo misura 3 mm di diametro o più.

Il **test intradermico** (IDT) si esegue iniettando 0.02-0.05 ml della soluzione sulla superficie volare dell'avambraccio, in modo da formare un piccolo rigonfiamento di circa 3 mm che deve essere circoscritto con un pennarello. L'esecuzione e la lettura del test intradermico è difficile e a tutt'oggi è ancora in corso una task force patrocinata dall'ENDA (European Network for Drug Allergy) per meglio definirne le modalità di esecuzione e lettura. Indicativamente il test intradermico viene considerato positivo se dopo 20 minuti si ha un incremento della dimensione del pomfo di almeno 3 mm con presenza di eritema. La lettura del risultato va sempre confrontata con i test di controllo:

- positivo: Istamina a 1 mg/mL
- negativo: Soluzione Fisiologica 0.9%

I **patch test** (PT) vengono utilizzati per la valutazione delle reazioni non immediate, applicando per 48 ore un cerotto con pozzetto (Finn-chamber

o equivalenti) con all'interno il farmaco da indagare, opportunamente preparato secondo delle specifiche linee guida. Il test viene considerato positivo se si osserva la formazione di vescicolazione e/o indurimento cutaneo in corrispondenza del pozzetto. La lettura del risultato va sempre confrontata con i test di controllo, in genere vaselina o soluzione fisiologica 0.9% (il veicolo utilizzato per la preparazione estemporanea dei farmaci indagati).

È importante ricordare che tutti i farmaci utilizzati per i test cutanei, se non già disponibili in formato commerciale, devono essere preparati al momento dell'esecuzione del test stesso.

Test cutanei per reazioni immediate ad antibiotici Beta-lattamici

La maggior parte delle linee guida raccomandano di eseguire dapprima il test con PPL e MDM, e solo in caso di negatività, di proseguire i test con benzil-penicillina. Se anche questo test è negativo, si passa ai test cutanei con l'amoxicillina e/o con altri beta-lattamici [1]. Procedendo in questo ordine, si discrimina tra risposte cross-reattive o selettive. In alternativa, si possono eseguire contemporaneamente i test cutanei per PPL, MMD e amoxicillina, e solo in un secondo momento, se i test sono negativi, si effettua il test con il farmaco da indagare. Tale sequenza viene raccomandata per tutti i beta-lattamici (Figura 1).

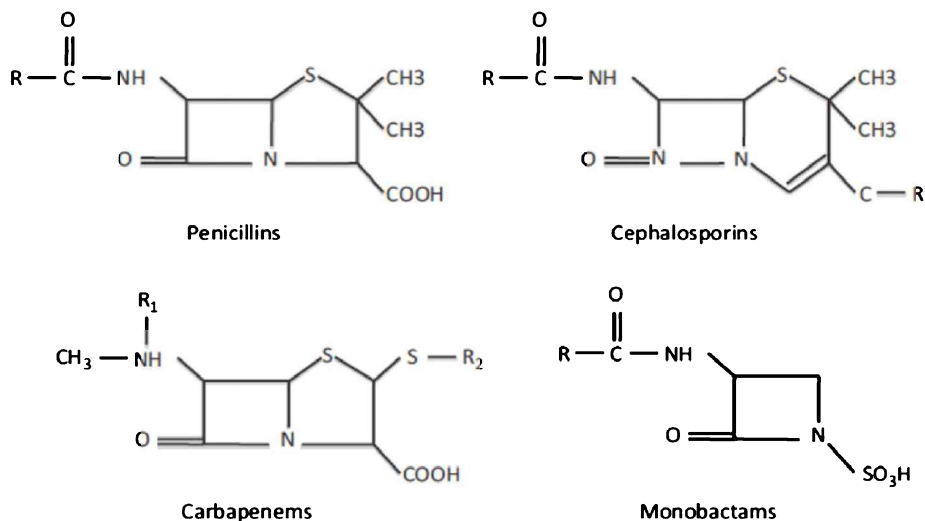


Figura 1. Farmaci beta-lattamici

Nel recente position paper dell'ENDA (European Network for Drug Allergy) [2] vengono suggeriti i test cutanei con MDM e PPL in caso di sospetto di allergia alla benzil-penicillina. Tuttavia quando la reattività può essere dovuta ad una catena laterale (come ad esempio con l'amoxicillina), in caso di negatività di PPL e MDM, va testato anche il beta-lattamico sospetto, proprio per indagare l'eventuale ruolo delle catene laterali [3]. L'amoxicillina ha sostituito la PPL e MDM come determinante più importante nell'allergia alla penicillina. Per una sensibilità ottimale, l'ENDA conferma comunque la necessità di eseguire i test cutanei (SPT e IDT) per PPL, MDM, benzil penicillina, amoxicillina e il betalattamico sospetto.

Nel position paper sopra citato sono riportate anche le concentrazioni **massime** da utilizzare per gli SPT e per IDT per i betalattamici di uso più comune (confronta Tabella 6, capitolo 2) in modo da ottenere una specificità di almeno 95%.

Nei soggetti con storia clinica molto convincente (anafilassi) o in quelli considerati particolarmente a rischio è prudente iniziare con lo SPT con soluzioni molto diluite fino anche a 1/100.000 della concentrazione EV e salire gradualmente fino alla concentrazione massima o fino alla comparsa di una risposta positiva. Se con lo SPT non si dovesse osservare alcuna risposta positiva, si potrà poi passare alle IDT iniziando sempre con concentrazioni molto diluite (1/100.000) e continuando fino al raggiungimento della risposta positiva o della concentrazione finale. Si deve ricordare che nel bambino, le ID possono raramente provocare reazioni sistemiche (meno dell'1% dei casi e quasi sempre lievi), e pertanto la prudenza nella esecuzione di questi test è sempre raccomandata [4].

MDM e PPL

La penicillina viene degradata dall'organismo in sostanze dette determinanti maggiori e minori, senza un vero processo enzimatico. L'apertura dell'anello tetratomico beta-lattamico e l'aggancio al carrier proteico (come ad esempio l'albumina) determina la formazione dei determinanti antigenici riconosciuti dall'organismo.

Il gruppo *penicilloile* è detto determinante antigenico maggiore per-

ché rappresenta il 95% dei “metaboliti” delle penicilline (formato dalla poly-lisyn-penicilloil PPL); una percentuale corrispondente a circa il 5% della molecola nativa forma invece legami diversi dando luogo alla miscela dei determinanti minori (MDM) (*penicillenato, penicilloato, penaldeide, penilloato, ecc.*).

Gli SPT con i determinanti maggiori e minori sono importanti nella diagnosi di allergia ai beta-lattamici in quanto consentono di effettuare una diagnosi nel 14-46% dei soggetti [5,6].

Fino al 2004 il kit per la PPL e per i MDM venivano prodotti dalla Allergopharma (Allergopen®) e dalla Hollister-Stier (Pre-Pen®) ma sono stati ritirati entrambi nel 2004. Dal 2003 la Diater (Spagna) ha iniziato a produrre un kit (DAP®) contenente sia la PPL (0.04 mg benzylpenicilloyl poly-L-lysina) che i MDM (0.5 mg ciascuno di benzilpenicillin, benzilpenilloate and benzilpenicilloate). La comparabilità di questo kit con i precedenti è stata confermata da uno studio di *Romano A et al* [7]. Tuttavia, tale kit è ora disponibile solo in Europa e, a differenza degli altri allergeni utilizzati per i test cutanei, ha una scadenza breve dopo l'apertura.

Un recente studio pubblicato da un gruppo statunitense ritiene che comunque il costo/beneficio dell'utilizzare l'intera procedura di test cutanei non sia giustificato dai risultati [8]. Inoltre, con l'aumento dell'uso della amoxicillina e delle cefalosporine è aumentata l'importanza di testare le “catene laterali”, mentre è diminuito il ruolo della PPL e dei MDM, come anche sottolineato da *Rerkpattanapipat et al* [9].

Algoritmo suggerito per lo studio delle reazioni avverse con MDM e PPL:

- 1) prick test con PPL non diluito
- 2) se negativo, intradermo con PPL diluito 1/100
- 3) se negativo, intradermo con PPL diluito 1/10
- 4) se negativo, prick test con MDM non diluito
- 5) se negativo, intradermo con MDM diluito 1/100
- 6) se negativo, intradermo con MDM diluito 1/10
- 7) se negativo, intradermo con MDM puro

NB: nei soggetti con reazioni severe o ad alto rischio, le diluizioni possono essere ulteriormente aumentate, partendo anche da 1/1000 [10].

BenzilPenicillina e Aminopenicilline

Tutti i beta lattamici (così detti perché hanno un anello beta-lattamico in comune, Figura 1) possono causare reazioni, dalla benzilpenicillina, alle cefalosporine fino ai monobattami e all'acido clavulanico. La possibilità di reazioni di ipersensibilità è legata alla presenza di un gruppo immunogeno che può essere l'anello beta-lattamico (in questo caso sono frequenti le cross reazioni con altri antibiotici beta-lattamici), oppure una catena laterale (sensibilizzazione selettiva). Questa ultima possibilità è stata messa inizialmente in evidenza con l'amoxicillina, che è in grado di dare reazioni anche in soggetti con buona tolleranza alla benzilpenicillina proprio in virtù di una sensibilizzazione selettiva verso la catena laterale. È evidente quindi che il work up allergologico consigliato in caso di sospetta allergia ai beta-lattamici, dovrebbe comprendere necessariamente i test per gli antigeni maggiori e minori della penicillina (PPL e MDM), l'amoxicillina e gli altri eventuali beta-lattamici indicati dalla storia clinica.

Test cutanei per ampicillina-amoxicillina

Antigeni usualmente utilizzati:

- **Benzil-penicillina:** va ordinata tramite la farmacia ospedaliera e conservata in frigorifero (+4°C). Si diluisce al momento del bisogno con soluzione fisiologica.
- **MDM (minor determinants mix)** Diater Lab: prima dell'uso il farmaco va tolto dal frigo e ricostituito seguendo le istruzioni allegate alla confezione. Si deve gentilmente mescolare fino a che non è completamente disciolto nel solvente allegato ed una volta ricostituito va utilizzato subito perché il contenuto in determinanti minori è assai instabile.
- **PPL (penicilloil-poli-lisina)** Diater Lab: va ricostituito secondo le istruzioni allegate, come per MDM, con il solvente allegato alla confezione.
- **Ampicillina/Amoxicillina:** si ricostituiscono utilizzando le fiale di ampicillina o amoxicillina per utilizzo endovenoso, da ordinare tramite la farmacia ospedaliera. Attualmente in Italia non è disponibile, per uso umano, l'amoxicillina in formulazione endovenosa

per cui va avvisata la farmacia che va ordinata all'estero. Le fiale vanno diluite in soluzione fisiologica

Le concentrazioni massime da utilizzare per gli SPT e per i test intradermici sono state recentemente pubblicate dall'ENDA [2] (Tabella 6, Cap. 2) che sta cercando di uniformare l'esecuzione dei test diagnostici per le reazioni avverse ai farmaci. Nonostante ciò, questo position paper rappresenta soltanto una raccomandazione e non viene vietata la utilizzazione di concentrazioni maggiori (soprattutto per quanto riguarda le cefalosporine, come spiegato più avanti).

L'ENDA raccomanda di utilizzare le preparazioni endovenose per l'esecuzione dei test cutanei. Qualora non fossero disponibili, mancando protocolli standardizzati sulla concentrazione ottimale, possono essere utilizzate le formulazioni orali. Si consiglia di dissolvere le compresse o le capsule in soluzione fisiologica allo 0.9% per gli SPT/IDT e in vaselina al 5-30% per i PT, ed utilizzare la massima concentrazione ottenibile perché sia il più sensibile possibile. La maggior parte dei farmaci orali è però poco solubile in acqua e spesso viene utilizzata la sospensione satura. È importante ricordarsi di riportare accuratamente il metodo di preparazione (ad esempio: 1 compressa da 500 mg dissolta in 10 mL di soluzione fisiologica allo 0.9% a temperatura ambiente per 10 minuti) per poter successivamente poter effettuare studi comparativi o di standardizzazione.

Se gli SPT risultano negativi possono eseguiti i test intradermici con gli stessi antigeni, oltre al controllo positivo e negativo.

Sensibilità e specificità del test

La sensibilità degli SPT nella diagnosi di orticaria o anafilassi da sospetta allergia a farmaci beta-lattamici, in uno studio spagnolo, è stata stimata essere del 22% per PPL, del 21% per MDM, del 43% per amoxicillina e del 33% per ampicillina. La presenza di almeno un test positivo fra i 4 apteni testati portava la sensibilità al 70%. Nello stesso studio la specificità per ogni singolo aptene era del 98-99% [11].

Complessivamente la sensibilità dei test cutanei per i betalattamici differisce tra i diversi studi e può essere fino al 70% per le reazioni im-

mediate e tra il 10-30% per le reazioni non immediate [11-13]. Ad ogni modo, qualora i test cutanei siano negativi, la diagnosi definitiva può essere stabilita soltanto tramite il test di provocazione orale.

Test cutanei con altre penicilline

Test per oxacillina /cloxacillina [14]

La maggior parte dei pazienti che vengono sottoposti ai test cutanei per l' oxacillina dovrebbero essere testati anche per la penicillina, data la cross reattività tra i due farmaci.

- 1) Skin prick test:
Oxacillina diluita (2 mg/ml);
- 2) In caso di negatività si eseguono test intradermici:
Oxacillina (0,02 mg/ml); Se negativo Oxacillina (0,2 mg/ml); Se negativo Oxacillina (2 mg/ml).

Ricordarsi di aspettare 15-20 minuti prima di passare allo step successivo. Non è raccomandata l'esecuzione di IDT alle concentrazioni superiori ai 2 mg/ml poiché concentrazioni più alte possono essere non specificatamente irritanti. I test con l'Oxacillina non sono validati, e la possibilità di reazioni verso prodotti di degradazione del farmaco, come avviene per la maggior parte delle reazioni alla penicillina, non può essere indagata.

Test per la Piperacillina [15]

La maggior parte dei pazienti che vengono sottoposti a skin test per la piperacillina dovrebbero essere testati anche per la penicillina, data la cross reattività tra i due farmaci.

- 1) Skin prick test:
Piperacillina diluita (1 mg/ml);
- 2) In caso di negatività si eseguono test intradermici:
Piperacillina (0,01 mg/ml); Se negativo Piperacillina (0,1 mg/ml);
Se negativo Piperacillina (1 mg/ml).

Ricordarsi di aspettare 15-20 minuti prima di passare allo step successivo. Non è raccomandata l'esecuzione di IDT alle concentrazioni >1 mg/

mL, poiché concentrazioni più alte possono essere non specificatamente irritanti. I tests con la piperacillina non sono validati, e la possibilità di reazioni verso i prodotti di degradazione, come avviene per la maggior parte delle reazioni alla penicillina, non può essere verificata.

I test cutanei nella diagnosi di reazioni non immediate ad antibiotici beta-lattamici

Le reazioni non immediate consistono principalmente in: rash maculopapulari o esantemi morbilliformi, dermatite esfoliativa, esantemi bollosi come la Sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Si verificano dopo almeno 1 ora dalla somministrazione del farmaco. Sono meno studiate dal punto di vista patogenetico, anche se il ruolo dei linfociti T è sicuramente molto importante. Per molte reazioni non immediate i test cutanei rimangono l'unico test diagnostico disponibile poiché il test di provocazione viene sconsigliato in base alla severità e alla pericolosità della reazione stessa (confronta Tabella 8, Capitolo 2).

Skin test (prick e intradermo):

L'utilità della esecuzione delle prove cutanee in caso di reazioni non immediate gravi è controversa, dato che anche in presenza di reazioni negative il test di tolleranza è comunque sconsigliato nei casi gravi. I test cutanei vengono eseguiti con le stesse modalità e apteni descritti per la ricerca delle reazioni immediate, solo che la lettura delle intradermoreazioni deve essere fatta anche a 48 e 72 ore. Le eventuali reazioni devono essere documentate (diametro dell'eritema e della papulazione/infiltrato). Ogni eritema infiltrato > 5mm di diametro deve essere considerato positivo.

Patch test:

Nell'ambito della diagnostica delle reazioni ritardate, il **patch test** può rappresentare un presidio supplementare, utile ad individuare le reazioni da sensibilizzazione dei linfociti T. Questo test viene generalmente effettuato su cute integra, nella regione interscapolare, utilizzando le apposite Finn Chambers o equivalenti; le cellette vengono fissate sulla cute con cerotto ipoallergenico e mantenute in sede per 48 ore. L'esecuzione del test dovrebbe essere posticipata in caso di recente intensa espazio-

ne ai raggi ultravioletti, in quanto la reattività al test su cute abbronzata sarebbe diminuita. Come nel caso delle IDT, anche per i patch test deve essere osservato un periodo libero dall'assunzione di alcuni farmaci (soprattutto antiistaminici e cortisonici) ed i soggetti testati non devono presentare malattie infettive o reazioni infiammatorie in corso.

Le sostanze da indagare vengono diluite in soluzione fisiologica o vaselina a seconda della tossicità e/o della solubilità delle diverse molecole. Per quelle non iniettabili, possono essere utilizzate le polveri ottenute dallo schiacciamento delle compresse in un mortaio e successivamente diluite in vaselina o in acqua [16, 17]. Come per i test a lettura immediata, anche per i patch test sono state recentemente pubblicate dal gruppo ENDA le concentrazioni massime utilizzabili [2].

La lettura dei patch test deve essere effettuata a 48 e 72 ore dall'applicazione dell'apposito cerotto e deve essere effettuata secondo i criteri dell'*International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG): negativa, dubbia, positiva +, positiva ++, positiva +++ in base alla formazione di eritema, vescicolazione e infiltrato [18].

Per la diagnosi delle forme non immediate di reazioni avverse da antibiotici beta-lattamici, quindi, possono essere utilizzati sia i patch test che le ID a lettura ritardata. Rispetto al patch test le ID anche se considerate meno sicure, sono più semplici da eseguire e sembrano avere una sensibilità superiore. I patch test, infatti, possono risultare falsamente negativi a causa della scarsa penetrazione dei reagenti nella cute dei soggetti testati, oppure a causa delle concentrazioni troppo basse talvolta impiegate per il test [11] o falsamente positivi per le concentrazioni troppo alte. Il patch test risulta però, rispetto alle IDT, più specifico [19]. Tuttavia, il valore diagnostico dei test cutanei in caso di reazioni non immediate è limitato, specie nel bambino [4].

Cefalosporine in pazienti allergici alla penicillina

Le cefalosporine e la penicillina condividono lo stesso anello β -lattamico, pertanto è possibile una cross reattività tra le due molecole.

In una review [20] sulla allergia alle cefalosporine, viene affermato che i pazienti allergici alla penicillina avrebbero un rischio aumentato di reazione ad una cefalosporina. In particolare, pazienti con un test cutaneo positivo alla penicillina sarebbero circa 4 volte più a rischio di

presentare una reazione con una cefalosporina, rispetto ai pazienti con tests cutanei negativi. Per questo motivo nei pazienti con storia di allergia alla penicillina è raccomandato l'uso dei test cutanei prima della somministrazione di qualunque cefalosporina. I primi studi di cross-reattività, infatti, evidenziavano percentuali tra 8-18% tra penicilline e cefalosporine [21, 22]. In realtà questi studi tenevano conto di diversi fattori anche non correlati alla struttura chimica dei diversi beta-lattamici e l'American Academy of Pediatrics ha successivamente pubblicato una review in cui si sottolinea la sicurezza relativa della prescrizione di cefalosporine in pazienti allergici alla penicillina [23].

In tale review sono sintetizzate le indicazioni per la prescrizione di cefalosporine in bambini con pregressa reazione alla penicillina:

- 1) se il paziente ha presentato una reazione non IgE mediata e di lieve entità alla penicillina o ad una cefalosporina, può assumere l'antibiotico in causa e quelli ad esso correlati. Le reazioni IgE mediate si manifestano con angioedema, orticaria o rash pruriginoso, broncospasmo e ipotensione. Se il rash invece non è pruriginoso, né orticarioso, allora si può escludere una reazione IgE mediata ed il rischio di ricorrenza dello stesso tipo di reazione con lo stesso tipo di antibiotico non è aumentato. Nei casi dubbi, comunque, è consigliabile l'esecuzione di un test cutaneo per penicillina.
- 2) nei pazienti con storia clinica positiva per una reazione IgE mediata alla penicillina, le cefalosporine con catena laterale simile, in posizione -7 dell'anello beta-lattamico (cefaloridina, cefalotina, e cefotixina), devono essere evitate. Anche se la reazione allergica è secondaria alla assunzione di ampicillina e amoxicillina, le cefalosporine con catene laterali simili (cefalexina, cefatrizina, cefadroxil, cefaclor e cefprozil), devono essere usate con attenzione. In questi casi i tests cutanei sono indicati. Il rischio di reazioni allergiche, nei pazienti con allergia alla penicillina e amoxicillina rispetto a quelli non allergici, è invece lo stesso se si decide di utilizzare cefalosporine con catene laterali differenti (in pratica tutte le cefalosporine di 3 generazione)
- 3) le cefalosporine possono essere somministrate a pazienti che hanno presentato reazioni non IgE mediate alla penicillina (reazioni di 2°-3°-4° tipo tra cui anemia emolitica, malattia da siero, derma-

tite da contatto, rash morbilliformi o maculopapulari). Nei casi dubbi un test selettivo alla penicillina è consigliabile.

- 4) ogni paziente che abbia presentato una reazione allergica ad una specifica cefalosporina non dovrebbe riutilizzarla. Il rischio di avere una reazione allergica, utilizzando una cefalosporina diversa, è comunque molto basso o addirittura nullo se le catene laterali dei farmaci sono diverse. Un test cutaneo positivo con la penicillina non è predittivo di una allergia alla cefalosporina, a meno che la catena laterale della penicillina o della ampicillina testata sia simile a quella della cefalosporina in causa. I test cutanei con cefalosporine possono essere utili per la determinazione di IgE specifiche per la cefalosporina in causa e per le cefalosporine che condividono con la prima le stesse catene laterali. Non tutte le cefalosporine sono però disponibili nelle preparazioni parenterali necessarie per eseguire i test cutanei. L'anafilassi da cefalosporine è rara. Non vi è un rischio significativamente aumentato di anafilassi con le cefalosporine, in pazienti con storia di allergia alla penicillina.

Nonostante il tono relativamente tranquillizzante di queste raccomandazioni e in attesa di una migliore definizione del rischio di reazioni alle cefalosporine in soggetti con pregressa reazione alla penicillina, è preferibile, quando possibile, eseguire una valutazione allergologica in tutti i soggetti con storia clinica suggestiva di reazione immediata alla penicillina o alle aminopenicilline in generale.

I soggetti allergici alle cefalosporine possono presentare 3 modelli di risposta, in alcuni casi combinati fra loro:

- 1) cross reattività con i determinanti della penicillina;
- 2) cross-reattività con altre cefalosporine;
- 3) reattività ad una singola cefalosporina.

I farmaci che più frequentemente causano reazioni selettive sembrano essere cefuroxime e cefaclor, mentre ceftriaxone e cefotaxime danno più spesso cross reazioni [24-26].

Sono state recentemente pubblicate le raccomandazioni per le concentrazioni non irritanti per i test cutanei per le cefalosporine [2]. Tuttavia diversi studi hanno evidenziato come per cefuroxime, ceftriaxone,

cefotaxime, ceftazidime, cefazolina, cephalexina, cefaclor e cefatrizina (ma non il cefepime) possano essere utilizzate concentrazioni fino a 20 mg/mL senza che queste siano irritanti e aumentando la sensibilità senza diminuire la specificità [27, 28]. Le indicazioni fornite per la scelta, la preparazione e l'esecuzione dei test cutanei per le penicilline valgono comunque anche per le cefalosporine.

Tests cutanei con cefalosporine

Skin prick test:

- 1) Cefalosporina "full strenght" (ad esempio ceftriaxone preparazione EV con fiala ospedaliera da 500 mg/2 mL); far precedere da uno SPT con una soluzione 1/100 (ottenendo quindi una concentrazione di 2.5 mg/mL per ceftriaxone) e se negativo con una soluzione 1/10 (concentrazione di 25 mg/mL).
- 2) In caso di negatività si eseguono test intradermici con ceftriaxone diluito partendo da una concentrazione di 0.025 mg/mL; se negativo diluito a 0.2 mg/mL; se negativo diluito al massimo a 2 mg/mL).

Come per le penicilline è consigliabile aspettare 15-20 minuti prima di passare allo step successivo.

Questo protocollo è stato utilizzato per testare alcune cefalosporine, tra cui cefotaxime, cefaclor, cefalexina, cefuroxime, ceftazidime e cefonicid. Considerare anche che con queste dosi soglia è comunque possibile avere un test di provocazione positivo in soggetti con test cutanei negativi. Infatti in uno studio [25] che ha considerato 127 pazienti con storia clinica suggestiva di reazioni immediate alle cefalosporine, dopo il work-up allergologico, una ipersensibilità era dimostrata in 51 pazienti: di questi 9 avevano i test cutanei (e il RAST) negativi e test di provocazione positivo.

I carbapenemi (Imipenem/Meropenem)

L'*imipenem* è un antibiotico a largo spettro, comunemente usato in associazione alla cilastina nel trattamento delle sepsi. Tra i beta-lattamici, è considerato quello meno allergenico [29]. Vi sono state segnalazioni di

reazioni ai carbapenemi più frequenti in soggetti con pregresse reazioni alla penicillina, rispetto ai pazienti senza storia di reazioni [30]. In altri studi più recenti [31] e con casistiche più numerose, nei soggetti allergici alla penicillina è stata invece riportata una bassa frequenza di sensibilizzazione verso l'imipenem (0,9%).

Sono stati anche descritti casi di anafilassi da imipenem in pazienti con negatività dei tests cutanei per la penicillina [32]. In questi casi si pensa sia coinvolta una sensibilizzazione alle catene laterali.

La tollerabilità al meropenem è stata indagata in una popolazione di 108 bambini con allergia documentata alla penicillina. Solo 1 soggetto risultava positivo ai tests cutanei (prick test e poi intradermo con la concentrazione di 1 mg/ml). Gli altri 107 soggetti con tests negativi tollerarono il test di provocazione con meropenem [33].

In conclusione è consigliabile un uso ragionato dei carbapenemi nei pazienti con storia clinica di allergia alla penicillina. L'uso dei test cutanei può essere utile nell'individuare i soggetti sensibili.

Tests per l'Imipenem/Meropenem

SPT con Imipenem diluito 0.5 mg/ml [31].

SPT con meropenem 1 mg/mL [33]. Se negativo IDT con meropenem 1 mg/mL.

Gli SPT per l'imipenem sono stati eseguiti in numero considerevole solo nello studio di *Romano et al* [31] dove è stata usata una dose di 0.5 mg/mL per gli SPT. Questa concentrazione corrisponde alla metà della concentrazioni di 1 mg/mL utilizzata dal gruppo di *Chen et al* [32] in un solo caso di anafilassi da imipenem-cilastatina.

I Monobattami (Aztreonam)

L'aztreonam, unico farmaco disponibile tra i monobattami, cross reagisce con gli altri beta-lattamici in percentuale bassa (6.5% di reazioni) [29].

In 18 pazienti con allergia riconosciuta ai beta-lattamici, sono stati

descritti un caso di broncospasmo dopo la prima dose di aztreonam ed due casi di broncospasmo con le somministrazioni successive [34].

Test per l'Aztreonam [35]

Skin prick test:

Aztreonam diluito 2 mg/ml

In caso di negatività si eseguono test intradermici:

Aztreonam 0,02 mg/ml; se negativo Aztreonam 0,2 mg/ml; se negativo: Aztreonam 2 mg/ml.

Ricordarsi di aspettare 15-20 minuti prima di passare allo step successivo. Non è raccomandato eseguire IDT a concentrazioni > 2mg/ml, poiché concentrazioni più alte possono essere irritanti.

Acido Clavulanico

L'acido clavulanico (AC) è solitamente usato in associazione alla amoxicillina dato che è un potente inibitore delle beta-lattamasi. La reale prevalenza dell'allergia specifica all'acido clavulanico non è ancora ben nota. Finora sono stati riportati alcuni case reports pediatrici a questo composto ed anche tra questi, non tutti sono stati poi adeguatamente studiati [36-39].

Attualmente in Italia non vi sono test cutanei eseguibili per il solo AC (se non coniugato con l'amoxicillina o la ticarcillina) né è possibile effettuare il dosaggio delle IgE specifiche. Recentemente, però, la *Buhlmann*® ha messo in commercio il singolo allergene "acido clavulanico" per il test di attivazione dei basofili, ma non vi sono ancora studi di sensibilità e specificità per il singolo allergene.

Per quanto riguarda l'esecuzione dei test cutanei per l'AC non vi è una uniformità di concentrazioni utilizzate. Nello studio recente di *Torres MJ et al* [40] sono state utilizzate diverse concentrazioni di acido clavulanico in base al tipo di test diagnostico scelto (test cutaneo o test di attivazione dei basofili). In un gruppo di pazienti che erano stati categorizzati come allergici selettivi all'AC si osservava soltanto una percentuale di positività ai test cutanei con amoxicillina-acido clavulanico. Tale osservazione è stata giustificata con la diversa concentrazione dei prick test utilizzati: per il solo AC a 20 mg/mL, per l'amoxicillina-AC a

20 mg/mL per amoxicillina ma a 4 mg/mL per AC. Questo dato, se confermato da altri lavori, potrebbe avere una rilevanza notevole dato che in molti Paesi come l'Italia l'AC come singolo allergene non è disponibile e, quindi, la negatività ai test cutanei con il mix amoxicillina-acido clavulanico (con bassa concentrazione di AC) potrebbe essere interpretata come una falsa negatività. Per ora, data la mancanza di AC come singolo allergene e la limitazione di una concentrazione massima di amoxicillina di 20 mg/mL, si può testare l'AC, insieme all'amoxicillina, ad una concentrazione massima di 4 mg/mL, sia per gli SPT che per l'IDT.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Torres MJ, Blanca M, *The contribution of major and minor determinants from benzylpenicillin to the diagnosis of immediate allergy to beta-lactams*, J Allergy Clin Immunol, 2006;117(1):220-1.
- 2) Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. *Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*, Allergy, 2013;68(6):702-12.
- 3) Torres MJ, Ariza A, Fernandez J et al., *Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin*, Allergy, 2010;65:590-596.
- 4) Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J, *Allergy to beta-lactam antibiotics in children*, Pediatrics, 1999;104(4):e45.
- 5) Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P, *Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2005;115:1314-6.
- 6) Torres MJ, Blanca M and the ENDA and the EAACI interest group

on drug hypersensitivity, *The importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to beta-lactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal*, *Allergy*, 2006;61:910-11.

- 7) Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P, *A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*, *Allergy*, 2007;62(1):53-8.
- 8) Macy E, Ngor EW, *Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin*, *J Allergy Clin Immunol: In Practice*, 2013;1:258-63.
- 9) Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P, *Drug Provocation tests in hypersensitivity drug reactions*, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011;11:299-30.
- 10) Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanaskovic' -Markovic M, *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams*, *Allergy*, 2009;64:183-193.
- 11) Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al., *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing*, *Allergy*, 2001;56:850-6.
- 12) Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N et al., *Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test*, *Clin Exp Allergy*, 2008;38:822-828.
- 13) Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P, *Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*, *Clin Exp Allergy*, 2008;38:185-190.
- 14) Dominguez-Ortega J, Martinez-Alonso JC, Marcos-Perez MC, Kindelan C, Frades A, *Allergy to cloxacillin with normal tolerance to amoxicillin and cefuroxime*, *Allergol Immunopathol*, 2006;34:37-8.
- 15) Romano A, Di Fonso M, Viola M, Adesi FB, Venuti A, *Selective hypersensitivity to piperacillin*, *Allergy*, 2000;55(8):787.
- 16) Barbaud A, Gonc A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A, *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*, *Contact Dermatitis*, 2001;2001, 45, 321-328.
- 17) Barbaud A, *Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs*, *Immunol Allergy Clin N Am*, 29, (2009);517-535.

- 18) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, Hjorth N, Maibach HJ, Malalten KE, Meneghini CL, Piril V, *Terminology of contact dermatitis*, Acta Derm Venereol, 1970;50(4):287-92.
- 19) Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P, *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*, Allergy, 2002;57:45-51.
- 20) Kelkar PS, Li JT, *Cephalosporin allergy*, N Engl J Med, 2001;345:804-9.
- 21) Petz LD, *Immunologic reactions of humans to cephalosporins*, Post Grad Med J, 1971;47(suppl):64-69.
- 22) Thoburn R, Johnson JE, Cluff LE, *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. IV. The relationship of cephalothin and penicillin allergy*, JAMA, 1966;198:345-8.
- 23) Pichichero ME, *A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients*, Pediatrics, 2005;115:1048-57.
- 24) Atanaskovic – Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B, *Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children*, Pediatr Allergy Immunol, 2005;16:341-7.
- 25) Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MI et al., *Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins*, J Allergy Clin Immunol, 2006;117:404-10.
- 26) Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sanchez F et al., *Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses*, J Allergy Clin Immunol, 2000;106:1177-83.
- 27) Testi S, Severino M, Iorno ML et al., *Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2010;20:171-172.
- 28) Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL et al., *Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins*, J Allergy Clin Immunol, 2012;129:1166-1169.
- 29) Koch C, Hjelt K, Pedersen SS, Jensen ET, Jensen T, Lanng S et al., *Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses*, Rev Infec Dis, 1991;13 Suppl 7:S608-611.

- 30) Prescott WA, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE, *Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy*, Clin Infect Dis, 2004;38:1102-7.
- 31) Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL, *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*, New Eng J Med, 2006;354:2835-7.
- 32) Chen Z, Baur X, Kutscha-Lissberg F, Merget R, *IgE-mediated anaphylactic reaction to imipenem*, Allergy, 2000;55:92-3.
- 33) Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medio B, Viola M et al., *Tolerability of meropenem in children with IgE mediated hypersensitivity to penicillins*, Allergy, 2008;63:237-40.
- 34) Moss RB, McClelland E, Williams RR, Hilman BC, Rubio T, Adkinson NF, *Evaluation of the immunologic cross-reactivity of aztreonam in patients with cystic fibrosis who are allergic to penicillin and/or cephalosporin antibiotics*, Rev Infect Dis, 1991;13Suppl 7:S598-607.
- 35) Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Tramपाल Gonzalez A, de Paz Arranz S, Rodriguez Mosguera M, *Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity*, Allergy, 1998;53:624-5.
- 36) Kamphof WG, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, *Sensitization to clavulanic acid in Augmentin*, Contact Dermatitis, 2002;47:47.
- 37) Kumar R, Qureshi S, Jakus J, Palma-Diaz MF, *A severe case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in a child after the administration of amoxicillina-clavulanic acid. Brief report*, Pediatric Dermatology, 2009; Vol. 26(5):623-25.
- 38) Tortajada Gírbés M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, García Muñoz E, Tallón Guerola M, *Hypersensitivity to clavulanic acid in children*, Allergol et Immunopathol, 2008;36(5):308-10.
- 39) Ozkaya-Parlakay A, Azkur D, Kara A, Yildiz Y, Orhan D, Cengiz AB, Ersoy-Evans S, *Localized acute generalized exanthematous pustulosis with amoxicillin and clavulanic acid*, Turk J Pediat, 2011;53(2):229-32.
- 40) Torres MJ, Ariza A, Mayorga L, Dona I, Blanca-Lopez N, Rondon C, Blanca M, *Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions*, J Allergy Clin Immunol, 2010;125(2):502-505.

CAPITOLO 4

USO EMPIRICO DEI FARMACI ANTIBIOTICI NELLE REAZIONI ALLERGICHE AI BETA-LATTAMICI IN OSPEDALE

Eleonora Dini, Carlotta Montagnani, Elio Novembre

Gli antibiotici, insieme agli anti-infiammatori non steroidei rappresentano i farmaci più comunemente causa di reazioni avverse a farmaci, soprattutto in relazione alla loro diffusione e talvolta al loro abuso. Come già detto, dal punto di visto immunochimico, gli antibiotici possono essere distinti in beta-lattamici e non beta-lattamici. Il gruppo dei beta-lattamici comprende: due classi maggiori (penicilline e cefalosporine) e 3 classi minori (carbapenemi, monobattami e clavani). Il gruppo degli antibiotici non beta-lattamici comprende: gli aminoglicosidi, i macrolidi, i chinolonici, le tetracicline, i sulfonamidi, ecc.

Gli antibiotici, ed in particolare i beta-lattamici, sono farmaci di uso comune negli ospedali e spesso danno luogo a reazioni allergiche di difficile gestione.

Raccomandazioni pratiche in caso di diagnosi di allergia agli antibiotici beta-lattamici “al letto del malato”

Il trattamento con farmaci beta-lattamici per os e per via parenterale in ospedale è molto comune, e pertanto anche le possibilità di reazioni allergiche sono molto frequenti. Queste reazioni rappresentano un serio problema di gestione della situazione, in quanto si deve tener conto della necessità da un lato di continuare a trattare l'infezione con un farmaco efficace, e dall'altra di evitare una nuova reazione allergica.

L'approccio standard alla diagnosi di allergia agli antibiotici (in particolare all'uso dei test cutanei nei casi di allergia ai beta-lattamici) suggerito dalla ENDA, risulta piuttosto schematico e comprende in ogni caso in fase iniziale i tests cutanei con penicillina, PPL, MMD, benzilpenicillina, amoxicillina (eventualmente ampicillina) ed il farmaco indice se non compreso tra i precedenti [1]. Questa fase iniziale necessita di circa 1 ora per i tests cutanei a lettura immediata (che evidenziano reazioni IgE mediate) e di 2-3 giorni per una lettura tardiva (diagnosi di reazioni di ipersensibilità che coinvolgono essenzialmente i linfociti) e può essere fatta anche al letto del malato e fornire utili indicazioni sulla scelta del trattamento.

Tuttavia vi sono situazioni cliniche che non consentono questi tempi di valutazione allergologica specialistica e il comportamento pratico deve basarsi su una accurata anamnesi che consenta in qualche modo di valutare il tipo di reazione avvenuta e il possibile rischio della somministrazione di altri o dello stesso antibiotico. Alcuni fattori sono particolarmente importanti e possono influenzare il comportamento successivo (Tabella 14, Cap 2).

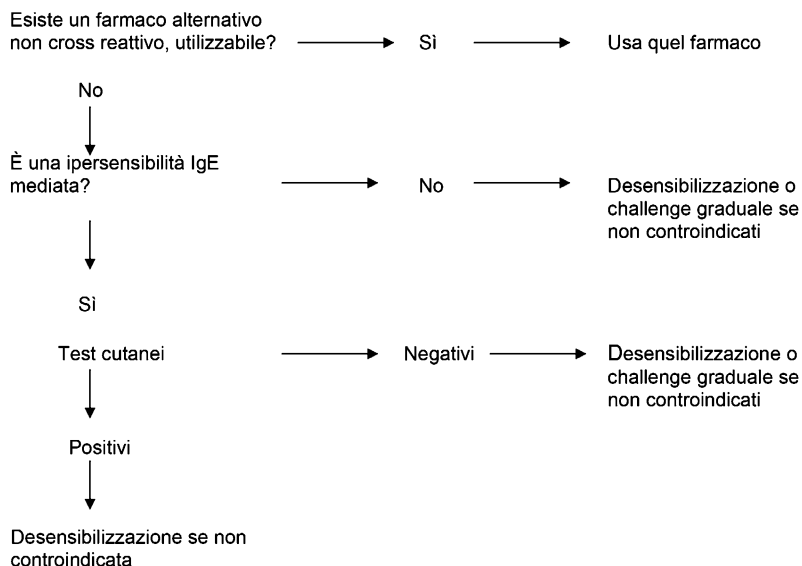


Figura 1. Comportamento in caso sia possibile eseguire una valutazione allergologica (da de Groot 2010)

In genere il comportamento pratico suggerito è il seguente:

1. Se c'è urgenza di somministrare un farmaco specifico potenzialmente allergizzante ed è **possibile eseguire una valutazione allergologica**, eseguire la valutazione allergologica e comportarsi di conseguenza (graded challenge o desensibilizzazione) Fig 1.
1. Se c'è urgenza di somministrare un farmaco specifico e i **test cutanei non possono essere eseguiti rapidamente**, scegliere un farmaco non strutturalmente correlato o scarsamente correlato da un punto di vista della possibilità di cross reazioni Fig.2.

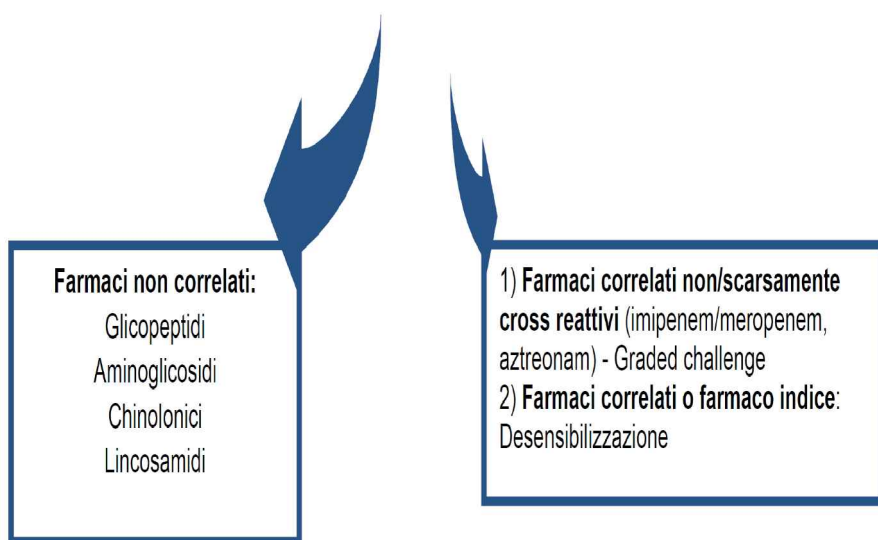


Figura 2. Necessità urgente di farmaci per via parenterale in pazienti con reazioni allergiche a betalattamici e impossibilità ad eseguire tests cutanei

In pratica, in relazione al quadro clinico e al tipo di infezione da trattare possono essere presi in considerazione in primis i farmaci non strutturalmente correlati ai farmaci betalattamici, (come glicopeptidi, aminoglicosidi, chinolonici e lincosamidi) e poi anche quelli correlati ma scarsamente cross reattivi, come imipenem/meropenem e aztreonam [2-4].

Se è necessario utilizzare un farmaco alternativo correlato strutturalmente, o addirittura il farmaco indice, esso va somministrato in regime di osservazione ospedaliera con schemi di desensibilizzazione. In questi casi la determinazione di una possibile reazione IgE mediata è particolarmente importante (5)

Tener presente che la cross reattività fra penicilline e cefalosporine e carbapenemici/monobattami è molto scarsa: infatti in uno studio che ha esaminato una ampia casistica (6) è emerso che soltanto 1 dei 112 pazienti adulti con tests cutanei positivi per penicillina era positivo anche ad imipenem-cilastatina, e nessuno dei 110 soggetti sottoposti al test di provocazione con imipenem-cilastatina presentò reazioni significative.

Risultati simili sono stati ottenuti nei bambini (7) Le allergie crociate fra farmaci beta-lattamici e monobattami quali aztreonam sembrano possibili solo fra ceftazidime ed aztreonam in quanto condividono la catena laterale (8-9).

Quindi, in una situazione di sospetta reazione allergica in cui sia necessario individuare rapidamente un antibiotico alternativo ai betalattamici, è utile conoscere sia l'antibiotico di elezione sia quelli più idonei da un punto di vista teorico ad evitare nuove reazioni. Le seguenti raccomandazioni vogliono fornire un aiuto per una migliore gestione di queste situazioni.

Verranno quindi prese in considerazione le principali infezioni, relativamente al trattamento empirico o mirato, per quadro clinico e microrganismo individuato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al., ENDA, EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity, *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*, *Allergy*, 2003;58:961-72.
- 2) Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL, *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*, *N Engl J Med*, 2006;354(26):2835-7.
- 3) Adkinson NF Jr, *Immunogenicity and crossallergenicity of aztreonam*, *Am J Med*, 1990;88:s12-s15;s38-s42.
- 4) Alvarez JS, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ, *Immediate hypersensitivity to aztreonam*, *Lancet*, 1990;335:1094.
- 5) De Groot H, Mulder WNC, *Desensitization in children*, *Eur J Ped* 2010;169:1305-1309.

- 6) Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL, *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*, N Engl J Med, 2006;354(26):2835-7.
- 7) Atanaskovic-Markovic M et al, *Tolerability of imipenem in children with IgE mediated hypersensitivity to penicillin*, J Allergy clin Immunol 2009;124:167-9.
- 8) Alvarez JS, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ, *Immediate hypersensitivity to aztreonam*, Lancet.1990;335:1094.
- 9) Frumin G et al, *Allergic cross sensitività between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotico: what are the chances?*, Ann Pharmacother, 2009;43:304-15.

TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE IN PAZIENTI CON REAZIONI A FARMACI BETA-LATTAMICI

1. INFEZIONI DELLE BASSE VIE RESPIRATORIE ACQUISITE IN COMUNITÀ

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Microrganismi possibili	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Polmonite comunitaria in pz di 4 mesi-5 anni	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> Virus respiratori	Amoxicillina ad alte dosi Ampicillina Ceftriaxone	TMP-SMX Clindamicina Vancomicina Levofloxacina
Polmonite comunitaria in pz 5-15 anni	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> Virus respiratori	Amoxicillina/Ampicillina/ Ceftriaxone + Claritromicina o Azitromicina	TMP-SMX Clindamicina Vancomicina Levofloxacina

Trattamento antibiotico mirato

Microrganismo	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillina G Ampicillina Ceftriaxone Vancomicina	Levofloxacina Clindamicina Vancomicina Linezolid
MSSA	Oxacillina Clindamicina	Clindamicina Vancomicina
MRSA	Clindamicina Vancomicina Linezolid	Clindamicina Vancomicina Linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i> tipizzabile o non tipizzabile	Ampicillina Ceftriaxone	TMP-SMX Clarithromicina Levofloxacina Ciprofloxacina
MSSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile; MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente		

2. INFEZIONI DELLE BASSE VIE AEREE ASSOCIATE ALLA PRATICA ASSISTENZIALE

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Microrganismi possibili	Trattamento d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Polmoniti acquisite in ambito sanitario ed associate alla ventilazione assistita	Variabile <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. maltophilia</i> Anaerobi	Cefalosporina di terza generazione (ceftazidime/ceftriaxone) o Piperacillina/Tazobactam + Aminoglicoside	Levofloxacina Vancomicina + aztreonam
Polmoniti acquisite in ambito sanitario ed associate alla ventilazione assistita non responsive alla terapia di prima linea o in pazienti colonizzati da batteri MDR	Variabile MRSA <i>Enterobacteriaceae</i> ESBL <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. maltophilia</i> Anaerobi	Imipenem/Meropenem + Vancomicina	Possibile tolleranza di Carbapenemi Colistina Tigeciclina

Trattamento antibiotico mirato

Microorganismi	Trattamento d'elezione	Paziente allergico ai β-lattamici
P. aeruginosa	Ceftazidime/Cefepime o piperacillina-tazobactam o Carbapeneme + Ciprofloxacina o Amikacina	Possibile tolleranza al Meropenem Colistina Ciprofloxacina + Amikacina
Acinetobacter spp.	Imipenem/Meropenem Colistina	Colistina Tigeciclina + Aminoglicoside
MRSA	Vancomicina Linezolid	Vancomicina Linezolid
Enterobacteria (ESBL)	Imipenem/Meropenem Tigeciclina	Tigeciclina + Aminoglicoside
MRSA= <i>S. aureus</i> resistente alla meticillina. ESBL= β -lattamasi ad ampio spettro		

BIBLIOGRAFIA

- 1) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al., *Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*, Clin Infect Dis, 2011;52:285-92.
- 2) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al., *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice uidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*, Clin Infect Dis, 2011;53:e25-76.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

3. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Microrganismi possibili	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Senza criteri d'ospedalizzazione	Enterobatteri (soprattutto <i>E. coli</i>)	Amoxicillina-Cla-vulanico Cefixime	TMP-SMX Ciprofloxacina
Con criteri di ospedalizzazione	Enterobatteri (soprattutto <i>E. coli</i>)	Ceftazidime Ceftriaxone Cefotaxime	Gentamicina Ciprofloxacina

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on urinary tract infection, steering Committee on quality improvement and management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, Pediatrics, 2011;128:596-610.
- 2) Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline, Pediatrics, 2011;128:572-5.
- 3) Montini G, Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A et al., Le infezioni febbrili delle vie urinarie, Medico e Bambino, 6:359-70.

4. INFEZIONI DELLA CUTE E TESSUTI MOLLI

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Microorganismi possibili	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Erisipela	Streptococcus spp	Penicillina G Amoxicillina	Clindamicina
Cellulite	S.aureus Streptococcus spp.	Amoxicillina-Clavulanico Oxacillina Clindamicina Vancomicina Linezolid	Clindamicina TMP-SMX Vancomicina Linezolid
Impetigine	S. aureus Streptococcus gruppo A	Mupirocina topica Amoxicillina-Clavulanico Clindamicina	Clindamicina TMP-SMX
Cellulite necrotizzante Fascite necrotizzante	Streptococcus spp. S. aureus Bacilli gram-negativi Clostridium Anaerobi	Cefalosporina di 3° generazione + clindamicina Piperacillina-tazobactam o imipenem o meropenem o ertapenem + clindamicina	Tigeciclina o Aztreonam o Gentamicina + Clindamicina
Infezioni cutanee in pz ospedalizzati	MRSA Enterobacteriaceae	Cefalosporine 3° generazione o Piperacillina-Tazobactam + Clindamicina o Vancomicina o Linezolid	Tigeciclina o Aztreonam o Gentamicina + Clindamicina o Vancomicina o Linezolid

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 2) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

- 3) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, *Practice Guideline for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*, Clin Infect Dis, 2005;41:1830.

5. OSTEOMIELEITE

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Eziologia	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Via ematogena	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> gruppo A <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Kingella kingae</i>	Oxacillina o Clindamicina o Vancomicina $\pm$ Ceftriaxone	Clindamicina Vancomicina $\pm$ Aztreonam o Tigeciclina

Trattamento antibiotico specifico

Microrganismo	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
MSSA	Oxacillina Clindamicina	Clindamicina
MRSA	Clindamicina Vancomicina Linezolid	Clindamicina Vancomicina Linezolid
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxone	Aztreonam Tigeciclina + Aminoglicoside
<i>Streptococcus</i> gruppo A o <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillina G Oxacillina	Clindamicina Vancomicina
MRSA= <i>S. aureus</i> meticillina-sensibile. MRSA= <i>S. aureus</i> meticillina-resistente		

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kaplan SL, *Osteomyelitis in children*, Infect Dis Clin N Am, 2005; 19:797-97.
- 2) Grose C, *Empiric antibiotic therapy for acute osteoarticular infections with suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Kingella*.

- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

6. ARTRITE SETTICA

Trattamento antibiotico empirico

Quadro clinico	Microrganismi possibili	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
Bambini con basso rischio di infezione da MRSA	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Kingellae kingae</i> <i>H. influenzae</i>	Oxacillina o Clindamicina $\pm$ Ceftriaxone	Clindamicina $\pm$ aztreonam
Bambini con basso rischio di infezione da MRSA	MRSA <i>Streptococcus</i> spp. <i>Kingellae kingae</i> <i>H. influenzae</i>	Clindamicina o Vancomicina $\pm$ Ceftriaxone	Clindamicina o Vancomicina $\pm$ aztreonam
MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente			

Trattamento antibiotico mirato

Microrganismo	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
MSSA	Oxacillina	Clindamicina
MRSA	Clindamicina Vancomicina	Clindamicina Vancomicina
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxone Cefepime Piperacillina-tazobactam	Aztreonam Levofloxacina
<i>Streptococcus</i> spp	Penicillina G Ceftriaxone	Clindamicina Vancomicina
<i>Neisseria gionorae</i>	Ceftriaxone	Aztreonam Tigeciclina + Aminoglicoside
MSSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile; MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente		

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pääkkönen M, Peltola H, *Treatment of acute septic arthritis*, *Pediatr Infect Dis J*, 2013, Feb 22.
- 2) Coakley G, Methews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, *BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for the management of the hot swollen joint in adults*, *Rheumatol*, 2006;45:1039-41.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

7. MENINGITE BATTERICA/SEPSI

Trattamento empirico della meningite

Quadro clinico	Microrganismi possibili	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
< 1 mese	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicillina + Gentamicina	(Vancomicina + Gentamicina)
1-23 mesi	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	Ceftriaxone + Vancomicina	Vancomicina + Rifampicina + Aztreonam (Cloramfenicolo + Vancomicina)
> 23 mesi	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxone + Vancomicina	Vancomicina + Rifampicina + Aztreonam (Cloramfenicolo + Vancomicina)
Sepsi in portatore di catetere venoso centrale	<i>S. aureus</i> <i>S. coagulase</i> negativi <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vancomicina + Ceftazidime o Vancomicina + Pip-tazo	Vancomicina + Gentamicina + Ciprofloxacina

Trattamento antibiotico mirato

Microrganismo	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Neisseria meningitis</i>	Penicillina G Ceftriaxone Cefotaxima	Aztreonam Moxifloxacin (Cloramfenicolo)
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillina G Ampicillina Ceftriaxone Vancomicina + Ceftriaxone	Vancomicina + rifampicina Cloramfenicolo Linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxone Cefotaxima	Aztreonam Moxifloxacin (Cloramfenicolo)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicillina G o ampicillina $\pm$ gentamicina	TMP-SMX + rifampicina Linezolid + rifampicina
MSSA	Oxacillina	Linezolid Vancomicina + Rifampicina
MRSA	Vancomicina + rifampicina Linezolid	Vancomicina + rifampicina Linezolid
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicillina G o ampicillina $\pm$ gentamicina Cefotaxima Ceftriaxone	Linezolid Vancomicina
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftriaxone o cefotaxima + Gentamicina Meropenem	Aztreonam TMP-SMX Ciprofloxacina
MSSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile; MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente		

BIBLIOGRAFIA

- 1) NICE clinical guidelines, *Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia*, September 2010.
- 2) Bamberger DM, *Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis*, Am Fam Physician, 2010;82:1491-8.
- 3) Kim KS, *Acute bacterial meningitis in infants and children*, Lancet Infect Dis, 2010;10:32-42.
- 4) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld

WM, *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*, Clin Infect Dis, 2004;39:1267-84.

- 5) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 6) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

8. ENDOCARDITE INFETTIVA

Trattamento antibiotico empirico

Microrganismi	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epidermidis</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>pneumoniae</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vancomicina + Rifampicina + Gentamicina	Vancomicina + Rifampicina + Gentamicina

BIBLIOGRAFIA

- 1) Elliot TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA, *Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, J Antimicrob Chemother, 2004; 54:971-81.
- 2) Horskotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavic A et al., *Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: task force on infective endocarditis of The European society of Cardiology*, Eur Hearth J, 2004;25:267-76.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

9. FARINGOTONSILLITE

Trattamento antibiotico empirico

Microrganismi	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Streptococcus beta emolitico</i> gr A	Amoxicillina Penicillina G benzatina Cefaclor Cefuroxima	Azitromicina Clindamicina

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M, *Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of Italian National Institute of Health guidelines*, Clin Ther, 2012;34:1442-58.
- 2) Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerbert MA, Kaplan EL, Lee G et al., *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America*, Clin Infect Dis, 2012; doi:10.1093/cid/cis629.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

10. OTITE MEDIA ACUTA

Trattamento antibiotico empirico

Microrganismi	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicillina Amoxicillina-Clavulanico Cefaclor Ceftriaxone	Azitromicina o Claritromicina + TMP-SMX

BIBLIOGRAFIA

- 1) Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R et al., *Acute otitis media: from diagnosis to prevention: summary of Italia guideline*, Int J Ped Otorhinolaryngol, 2010;74:1209-16.
- 2) American Academy of Paediatrics and American Academy of Family Physicians, *Diagnosis and management of acute otitis media*, Pediatrics, 2004;113:1451-65.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

11. SINUSITE

Trattamento antibiotico empirico

Microrganismi	Antibiotico d'elezione	Paziente allergico ai β -lattamici
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxicillina-Clavulanico (alte dosi) Cefuroxime Ceftriaxone	Levofloxacin

BIBLIOGRAFIA

- 1) Esposito S, Principi N, Italian Society of Pediatrics, Italian Society of Pediatric Infettivology, Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology, Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases, Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, Italian Society of Otorhinolaryngology, Italian Society of Chemotherapy, Italian Society of Microbiology, *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosininitis in children*, J Chemother, 2008;20:147-57.

- 2) Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozec JL, Goldstein EJC, Hicks LA et al., *IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults*, Clin Infect Dis, 2012;58:e72-e112.
- 3) Bradley JS, Nelson JD, *Nelson's pocket book of pediatric antimicrobial therapy 2010-2011*, 18th Edition, American Academy of Pediatrics.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, 41st Edition, Sanford Guide.

CAPITOLO 5

ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI NON BETA-LATTAMICI

Francesca Mori, Simona Barni

Epidemiologia

Qualunque antibiotico non beta-lattamico ha la potenzialità di provocare una reazione da ipersensibilità IgE-mediata o non IgE-mediata anche se entrambe sembrano verificarsi meno frequentemente che con gli antibiotici beta-lattamici (1,2).

Le reazioni allergiche ad antibiotici non beta-lattamici, possono avere una significativa morbidità e raramente mortalità. L'incidenza cumulativa di ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici è stata stimata intorno all'1-3% della popolazione generale (2).

I risultati del Boston Collaborative Drug Surveillance Program mostrano una frequenza pari al 2.3% di reazioni cutanee a farmaci nei pazienti ospedalizzati. I seguenti farmaci sono quelli più spesso implicati: amoxicillina (5.1%), trimethoprim-sulfametossazolo (3.4%), ampicillina (3.3%), eritromicina (2.0%) e gentamicina (0.4%) (3). In questo studio non vengono riportati dati sulla popolazione pediatrica.

Le differenze nella frequenza di prescrizione dei vari farmaci e il background genetico delle diverse casistiche sono due fattori molto importanti che influenzano la prevalenza di reazioni allergiche in una certa popolazione (4,5). Infatti, i gruppi di antibiotici più spesso responsabili delle reazioni allergiche e l'incidenza di queste ultime variano nei diversi paesi e nelle diverse popolazioni.

Una revisione sistematica della letteratura attraverso una analisi degli studi pubblicati dal 1994 al 2008 sulla valutazione della prescrizione farmacologica nei pazienti ambulatoriali pediatrici soprattutto in Euro-

pa, ha dimostrato che gli antibiotici sono senza dubbio i farmaci più prescritti (4). I risultati di questa metanalisi hanno mostrato che circa il 33% dei bambini Europei riceve antibiotici nell'arco di 1 anno.

Una analisi completa di 20 studi farmacologici pubblicati tra il 2000 ed il 2005, che valutavano le prescrizioni di antibiotici nei pazienti pediatrici ambulatoriali, è stata condotta per capire il consumo di questa categoria di farmaci nella popolazione pediatrica (6). Dati sulla distribuzione delle prescrizioni per classe di farmaco hanno mostrato che le aminopenicilline, la claritromicina e l'azitromicina sono largamente utilizzate in molti paesi (Olanda, Italia, Canada), anche se in quantità variabili da paese a paese (Tabella 1). È interessante osservare che certi antibiotici sono prescritti solo in alcuni paesi (ad es. trimethoprim-sulfametossazolo è prescritto solo in Canada).

Tabella 1. Gli antibiotici più prescritti nella popolazione pediatrica ambulatoriale in Olanda, Canada e Italia durante il periodo oggetto di studio (6).
AMX-Clav=amoxicillina-acido clavulanico; TMP-SMX= trimethoprim-sulfametossazolo

Olanda (1998)		Canada (2000)		Italia (2003)		
Farmaco	Prescrizione (%)	Farmaco	Trattati (%)	Farmaco	Trattati (%)	Prescrizione (%)
Amoxicillina	48.4	Amoxicillina	45.0	AMX-Clav	23.3	38.7
AMX-Clav	9.8	Claritromicina	13.0	Amoxicillina	14.4	25.8
Azitromicina	7.8	Cefaclor	13.0	Cefaclor	10.4	18.0
Feneticillina	7.3	TMP-SMX	11.0	Claritromicina	9.1	20.5
Claritromicina	6.7	Azitromicina	9.0	Ceftriaxone	7.3	4.2

Un recente studio su una ampia casistica di pazienti ambulatoriali ha correlato i dati sull'incidenza e la prevalenza di allergia ad antibiotici, alla frequenza di utilizzazione dei diversi antibiotici nelle diverse fasce d'età (7). I dati sulla allergia a farmaci e sull'utilizzo degli antibiotici sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche di 411.543 pazienti (Consorzio di San Diego Kaiser Permanente), trattati durante il 2007, di cui il 25.3% aveva meno di 18 anni di età. I risultati hanno mostrato che le classi di antibiotici con il più alto impiego nel tempo, con crescente utilizzo in base all'età e maggiormente assunti nella prima decade di vita, nel sesso maschile, si associavano ad un tasso di reazioni allergiche più

alto in termini di prevalenza. Sebbene le penicilline, più frequentemente, venissero riportate come causa di reazioni allergiche indipendentemente dall'età, i sulfonamidici erano al secondo posto nella popolazione pediatrica (0.5% tra 0-9 anni e 2.2% tra i 10-19 anni, rispettivamente). I macrolidi avevano una prevalenza di reazioni allergiche (0.4% tra 0-9 anni e 0.7% tra i 10-19 anni, rispettivamente) paragonabile alle cefalosporine, mentre i chinolonici e le tetracicline erano raramente causa di reazioni allergiche nel bambino. In questo lavoro è stato dimostrato che la frequenza di utilizzo di un certo antibiotico rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse associate a quel farmaco; il basso impiego di chinolonici e tetracicline in bambini piccoli spiega il basso tasso di reazioni allergiche per queste molecole in questa fascia d'età. D'altra parte, secondo studi di popolazione che comprendono sia adulti che bambini, i tassi di incidenza di reazioni allergiche in soggetti esposti a diversi antibiotici sono maggiori con i sulfonamidici rispetto a tutte le altre classi di antibiotici (7).

I dati sulla prevalenza ed incidenza di reazioni allergiche ad antibiotici, soprattutto non beta-lattamici in età pediatrica sono pochi. In una review condotta analizzando 5923 cartelle cliniche pediatriche, le eruzioni cutanee si verificavano nel 7.3% dei bambini trattati privatamente con antibiotici per via orale (8). L'incidenza di reazioni avverse era dell'8.5% per i sulfonamidici, che erano al secondo posto dopo il cefaclor.

Secondo un questionario compilato dai genitori di 1446 bambini tedeschi, la prevalenza di reazioni di tipo B in rapporto al tempo nell'arco della vita era del 4.2%; con i macrolidi che rappresentavano l'8.2 %, ed il cotrimossazolo l'1.6 % di tutte le reazioni di tipo B (9).

In uno studio di popolazione condotto su 2855 bambini turchi in età scolare tra i 6 ed i 9 anni, la prevalenza di reazioni a farmaci riportata dai genitori era del 2.8% (10). Tra i farmaci ritenuti più spesso responsabili, il trimethoprim-sulfametossazolo era al secondo posto dopo gli antibiotici beta-lattamici, responsabili dell' 11.1 % di tutte le reazioni.

In uno studio epidemiologico condotto a Singapore erano stati valutati 4752 bambini in età scolare, tra i 7 e i 16 anni, provenienti in modo random da 25 scuole selezionate. Lo studio ha valutato dei questionari

compilati dai genitori su sospette reazioni avverse a farmaci avvenute nei loro figli tra Aprile 2005 ed Aprile 2006 (11). La prevalenza complessiva di reazioni avverse a farmaci riportate dai genitori era del 5.4%. Tra tutti i farmaci, i macrolidi erano responsabili di reazioni avverse nel 9.3% dei casi, il cotrimossazolo nell'11.9% dei casi.

Un altro studio su pazienti pediatrici ospedalizzati condotto sempre a Singapore, analizzava 8437 cartelle cliniche elettroniche raccolte durante il 2002, mostrando una frequenza di reazioni avverse a farmaci del 2.6 %, di cui il 23 % erano provocate da antibiotici non beta-lattamici (12).

In uno studio clinico condotto in India, in 50 bambini e adolescenti fino ai 18 anni di vita, furono analizzati i diversi tipi di reazioni cutanee ed i diversi farmaci coinvolti (13). Il cotrimossazolo risultò essere il farmaco antibatterico più spesso responsabile di reazioni avverse cutanee (11 pazienti) seguito dalla penicillina e dai suoi derivati semisintetici (8 pazienti), dai sulfonamidici (3 pazienti), e dagli altri antibiotici (4 pazienti). Le eruzioni maculo-papulari (MPEs) e l'eritema fisso da farmaci (FDE) erano le due manifestazioni cliniche più frequenti.

Un gruppo di studio italiano multicentrico sulla farmacovigilanza, ha elaborato un sistema di monitoraggio attivo delle reazioni avverse a farmaci in età pediatrica basandosi su un gruppo di 7890 bambini e utilizzando una rete di connessione tra i pediatri di famiglia della regione Veneto. L'incidenza di reazioni avverse a farmaci riportata da questo sistema di monitoraggio era di 15.1 su 1000 bambini (14). I farmaci più spesso in causa erano le cefalosporine, i macrolidi, mentre le penicilline, nonostante i numeri elevati di prescrizione, avevano un tasso di incidenza di reazione più basso.

Uno studio retrospettivo basato sull'analisi di un database creato per 281 reazioni avverse cutanee tra Gennaio 2001 e Dicembre 2008, mostrava un tasso di 8.5 reazioni ogni 1000 nuovi accessi ad un centro di terzo livello dermatologico in Malesia (15). Di tutti i pazienti, il 15.4% era sotto i 18 anni. Tra i gruppi di antibiotici più spesso coinvolti vi erano le penicilline nel 15.3% dei casi e i sulfonamidici nell'11% di tutte le reazioni presentate. In questo studio, la carbamazepina, l'allopurinolo ed il cotrimossazolo erano i tre farmaci più spesso responsabili di reazioni gravi come la Steven Johnson Syndrome/Toxic Epidermal necrolysis

(SJS/TEN) raggiungendo il 24.0%, 18.8%, e 12.5%, rispettivamente nei 96 casi analizzati. I sulfonamidici sono un gruppo di farmaci che comprendono la sulfasalazina e in questo studio, si associavano più spesso all'insorgenza di MPEs e SJS/TEN.

Uno studio prospettico osservazionale condotto su pazienti pediatrici ricoverati nel reparto di malattie infettive di un centro di riferimento in Iran, ha mostrato una incidenza di allergia ad antibiotici del 12% durante un periodo di 5.5 mesi (16). Il ceftriaxone e la rifampicina erano gli antibiotici più spesso responsabili delle reazioni avverse, costituite prevalentemente da rashes maculo-papulari. Inoltre, era stata individuata

Tabella 2. Manifestazioni cliniche da ipersensibilità indotte da antibiotici non beta-lattamici (18) (adattata da Gruchalla RS and Pirmohamed, *Antibiotic Allergy*, NEJM 2006;354(6): 601-609)

Gruppo di Antibiotici	Reazione da Ipersensibilità
Sulfonamidici	Orticaria, angioedema, anafilassi, MPE, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, SJS, TEN, FDE, pustolosi esantematica acuta generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: AGEP), reazione simil malattia da siero (Serum Sickness-Like Reactions: SSLR), leucopenia, miocardite allergica, vasculite, periarterite nodosa, reazioni da fotosensibilità, rash con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS)
Macrolidi	Orticaria, angioedema, anafilassi, EMP, SJS, TEN, AGEP, reazioni da fotosensibilità
Fluorochinoloni	Orticaria, angioedema, anafilassi, flushing, prurito, febbre, reazioni da fotosensibilità, eritema nodoso, iperpigmentazione
Vancomicina	Anafilassi, eruzioni cutanee, dermatite esfoliativa, SJS, TEN, febbre da farmaci, vasculite
Tetracicline	Orticaria, angioedema, anafilassi, pericardite, poliartralgia, esacerbazione del lupus eritematoso sistemico, infiltrati polmonari con eosinofilia, FDE

una correlazione significativa tra il numero di farmaci impiegati ed il tasso di reazioni avverse ($p=0.0001$). Per quanto riguarda i chinoloni, 3/3.200 studenti trattati con ciprofloxacina per prevenire la contaminazione meningococcica avevano presentato una reazione anafilattica, con una incidenza calcolata così di 9/1000 casi (17). Gli antibiotici non beta-lattamici possono causare un ampio spettro di reazioni da ipersensibilità (Tabella 2). Le manifestazioni cliniche sono molto variabili in relazione alla gravità, al tipo e agli organi coinvolti (1,2).

Non ci sono tests validati in vivo ed in vitro per la diagnosi di ipersensibilità a farmaci non-beta-lattamici, e molte delle diagnosi vengono raggiunte attraverso il test di provocazione sia negli adulti che nei bambini (2,19,20).

Ciò nonostante gli skin tests con quei farmaci per i quali sono state individuate le concentrazioni non irritanti (Tabella 3) possono migliorare la sensibilità del work-up diagnostico allergologico (19,20).

Tabella 3. Lista delle concentrazioni non irritanti per i tests intradermici per i più comuni antibiotici non beta-lattamici utilizzati che derivano da uno studio condotto su adulti volontari sani non esposti (21)

Antibiotico	Concentrazione Full-strength	Diluizione dalla full-strength	Concentrazioni non irritanti
<i>Azitromicina</i>	100 mg/ml	10^{-4}	10 mcg/ml
<i>Clindamicina</i>	150 mg/ml	10^{-1}	15 mg/ml
<i>Cotrimossazolo</i>	80 mg/ml	10^{-2}	800 mcg/ml
<i>Eritromicina</i>	50 mg/ml	10^{-3}	50 mcg/ml
<i>Gentamicina</i>	40 mg/ml	10^{-1}	4 mg/ml
<i>Levofloxacina</i>	25 mg/ml	10^{-3}	25 mcg/ml
<i>Tobramicina</i>	80 mg/2ml	10^{-1}	4 mg/ml
<i>Vancomicina</i>	50 mg/ml	10^{-4}	5 mcg/ml

Comunque, le concentrazioni non irritanti per i tests intradermici con antibiotici non beta-lattamici non sono state stabilite in età pediatrica. Se il risultato dello skin test è positivo in questo caso, è probabile che siano presenti IgE specifiche per il farmaco. Perciò il paziente dovrebbe essere trattato con un antibiotico altrettanto efficace ma privo di cross-reattività con il farmaco in causa o essere sottoposto ad un protocollo di desen-

sibilizzazione per indurre "forzatamente" la tolleranza. D'altra parte un test cutaneo negativo non esclude, però, la possibilità che siano presenti IgE specifiche, perché è possibile che un metabolita del farmaco sia responsabile della risposta anticorpale e che questo non venga testato come antigene con il test in vivo. In pazienti con skin tests negativi che hanno una storia di reazioni lievi, si può prendere in considerazione la possibilità di un challenge graduale con il farmaco in causa. La nuova somministrazione di un farmaco che ha provocato reazioni tardive (non IgE-mediate) gravi (es. SJS, TEN e altre), sia attraverso l'impiego di una desensibilizzazione che di un challenge graduale, è di solito controindicata, con rarissime eccezioni nel caso di terapie "salvavita" in cui i benefici del trattamento superano i rischi di avere una reazione grave. Nelle reazioni non IgE-mediate indotte da farmaci non beta-lattamici, i patch tests e/o la lettura tardiva dei tests intradermici con la molecola non sterile e sterile, rispettivamente, in alcuni casi possono aiutare nella diagnosi (19,20,22).

Dal momento che non vi sono tests validati per la diagnosi di reazioni a farmaci non beta-lattamici, la valutazione di un possibile stato di ipersensibilità non dovrebbe essere fatta a tappeto, ma solo in casi selezionati in cui è strettamente necessario il trattamento con il farmaco sospetto.

Studi clinici sui casi di reazione da ipersensibilità a farmaci non beta-lattamici

La sensibilità e/o la percentuale di positività dei tests cutanei, quando si indagano reazioni avverse cutanee a farmaci, variano dal 72% all'82%, in base al farmaco sospettato, il tipo di tests cutanei e la probabilità di reazione stabilita prima del test (23,24).

Un test cutaneo negativo non esclude la possibilità che il farmaco sia responsabile di una reazione avversa cutanea, pertanto dovrebbe essere comunque testato attraverso un test di provocazione in ospedale. Il valore predittivo negativo (VPN) dei tests cutanei per il farmaco dovrebbe essere determinato. In una analisi retrospettiva in pazienti adulti, su 260 tests di provocazione orale (TPO) e 143 prove eseguite con tests cutanei

(skin prick test [SPT], test intradermici [IDT] e patch tests[PT]), i pazienti negativi e il VPN delle indagini effettuate per il gruppo di antibiotici testati era dell'86.6% per i beta-lattamici. 9/65 TPO (13.8 %) eseguiti con gli antibiotici risultarono positivi di cui 4/30 con beta-lattamici, 2/12 con macrolidi, 1/6 con chinolonici, 1/2 con glicopeptidi, 1/4 con cicline e nessuno degli altri 11 TPO eseguiti con altri antibiotici (25).

In un altro studio condotto su larga scala, 947 adulti furono valutati per sospetta ipersensibilità a farmaci (24). Gli SPTs risultarono positivi nell'1.1% dei pazienti, tra cui 7/955 con beta-lattamici, 1/161 con trimethoprim e 1/120 con eritromicina. Un patch test positivo per uno o più farmaci si ebbe in 89/826 pazienti (10.8%), più spesso con ceftriaxone (40%), cefuroxime (13.8%), clindamicina (19%) e trimethoprim (6.2%). I macrolidi, chinolonici, e tetracicline furono testati spesso (130, 32 e 108 PTs, rispettivamente), ma non si ottennero risultati positivi. Su 246 pazienti in cui è stato eseguito il TPO, è stata individuata una concordanza di 14/17 skin tests positivi e 207/229 (90.4%) skin tests negativi. IL TPO risultò positivo in 1/11 con trimethoprim, 2/15 con cicline, 1/14 con clindamicina e 1/3 con ciprofloxacina tra i pazienti negativi agli SPTs e PTs. In un altro studio retrospettivo, furono indagati 898 pazienti (adulti e bambini) che avevano consultato un centro allergologico tra il 1996 (Settembre) e il 2001 (Agosto) per una sospetta reazione da ipersensibilità immediata a farmaci (26). Furono condotti 1372 TPO utilizzando farmaci diversi ed una volta esclusi i pazienti con reazioni cutanee gravi e quelli con skin tests positivi per beta-lattamici, si ottennero 241 (17.6%) TPO positivi con una percentuale di 15.9% tra i pazienti sotto i 18 anni. Nessuna delle reazioni al TPO fu grave. La positività del TPO e quindi la conferma diagnostica di uno stato di ipersensibilità risultò dell'8.4% per i beta-lattamici, 13.7% per i macrolidi e 27.3% per i chinolonici nell'intera popolazione oggetto di studio.

Uno studio prospettico cross-sezionale, osservazionale su 4991 pazienti (18.3% bambini) trattati per la prima volta in un ambulatorio allergologico in Spagna includeva 663 adulti e 69 bambini (9.8% della popolazione studiata) afferiti al centro per sospetta allergia a farmaci (27). I tests diagnostici effettuati erano: skin tests a lettura immediata e tardiva, PTs, TPO e tests in vitro. La diagnosi di allergia ad antibiotici non-beta-lattamici fu confermata nel 36% dei casi, esclusa nel 24% e sospettata

nel 39% dei casi, tra adulti e bambini. I risultati erano pari a 29%, 42% e 29%, rispettivamente per gli antibiotici beta-lattamici.

Valutazioni cliniche dettagliate che includano solo pazienti pediatrici con reazioni avverse ad antibiotici, soprattutto ai non beta-lattamici, sono poche in letteratura.

In uno studio su larga scala portoghese condotto su 1426 bambini di cui i genitori riferivano una reazione avversa a farmaci, l'incidenza di allergia risultava del 6.0% (28). 34 bambini di cui 6 con sospetta ipersensibilità a non beta-lattamici furono indagati con tests cutanei e di laboratorio. 1/6 (16.7%) risultò positivo al test di provocazione con un antibiotico non beta-lattamico.

In uno studio che ha valutato, per il periodo di un anno, 239 bambini con riferite 354 reazioni a farmaci, gli antibiotici beta-lattamici erano implicati nel 50% dei casi, l'aspirina nel 10% e i sulfonamidici nel 9%; il TPO ha confermato la presenza di allergia solo nel 4% dei casi. D'altra parte, i TPO risultarono positivi nel 12.5% e 20.8% dei bambini con reazioni immediate o accelerate e reazioni ritardate ai sulfonamidici, rispettivamente (29).

In uno studio recente su una coorte del Drug Allergy and Hypersensitivity Database (DAHD) comprendente 4370 pazienti-episodi, i bambini con dimostrata ipersensibilità a farmaci furono messi a confronto con gli adulti. Per qualunque classe di farmaci ad eccezione degli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), la percentuale di positività dei tests era più bassa nei bambini (10.6%), rispetto agli adulti (16.5%), soprattutto per le reazioni maculo-papulari dovute ad antibiotici ed acetaminofene. Le percentuali di conferma erano simili per beta-lattamici (9.6%) e non beta-lattamici (7.8%) tra i casi pediatrici (30).

In conclusione, fino ad oggi, un numero limitato di studi clinici sono stati condotti sui pazienti pediatrici e quelli che si conoscono al momento mostrano che circa il 5%-35% delle reazioni sospettate a farmaci non beta-lattamici possono essere diagnosticate attraverso skin tests e/o test di provocazione. Inoltre, molte di queste reazioni non sono riproducibili attraverso il challenge. Il tasso di conferma della presenza di ipersensibilità a farmaci non beta-lattamici è in qualche modo più elevato rispetto ai beta-lattamici secondo quanto riportato da questi studi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gruchalla RS, *Drug Allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2003;111:S548-59.
- 2) The Joint Task Force on Practice Parameters, *Drug Allergy: An Updated Practice Parameter*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2010;105:259-73.e78.
- 3) Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K, *Drug induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982*, JAMA, 1986;256:3358-63.
- 4) Clavenna A & Bonati M, *Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature*, Eur J Clin Pharmacol, 2009;65:749-55.
- 5) Gomes ER, Demoly P, *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005;5:309-16.
- 6) Alessandra Rossignoli, *Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005*, Eur J Clin Pharmacol, 2007;63:1099-1106.
- 7) Macy E, Poon K-Y, *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects*, Am J Med, 2009;122:778.e1-78.e7.
- 8) Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL, *Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting*, Arch Dermatol, 2000;136:849-54.
- 9) Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E, *Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:634-8.
- 10) Orhan F, Karakas T, Cakir M et al., *Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:82-5.
- 11) Tan V A K, Gerez I F A, Van Bever HP, *Prevalence of drug allergy in Singaporean children*, Singapore Med J, 2009;50(12):1158-61.
- 12) Kidon MI, See Y, *Adverse drug reactions in Singaporean children*, Singapore Med J, 2004;45(12):574-77.
- 13) Sharma VK, Dhar S, *Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India*, Pediatr Dermatol, 1995;12(2):178-83.
- 14) Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R et al., *Active monitoring of adverse drug reactions in children*, Lancet, 2000;Vol. 355:1613-14.
- 15) Ding WY, Lee CK and Choon SE, *Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia*, Int J Dermatol, 2010;49:834-41.

- 16) Khotaei GT, Fattahi F, Pourpak Z et al., *Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children*, J Microbiol Immunol Infect, 2008;41(2):160-4.
- 17) Burke P, Burne SR, *Allergy associated with ciprofloxacin*, Br Med J, 2000;320:679.
- 18) Gruchalla RS and Pirmohamed M, *Antibiotic Allergy*, NEJM, 2006;354(6):601-9.
- 19) Brockow K, Romano A, Blanca M et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*, Allergy, 2002;57:45-51.
- 20) Mirakian R, Ewan PW, Durham SR et al., *BSACI guidelines for the management of drug allergy*, Clin Exp Allergy, 2008;39:43-61.
- 21) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 2003;112:629-30.
- 22) Viola M, Quaratino D, Gaeta F et al., *Allergic reactions to antibiotics, mainly betalactams: Facts and controversies*, Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2005;37(6):223-29.
- 23) Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al., *The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse reaction*, Br J Dermatol, 1998;139:49-58.
- 24) Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O, *Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period*, Acta Derm Venereol, 2005;85:491-6.
- 25) Waton J, Tre'chot P, Loss-Ayav C et al., *Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions*, Br J Dermatol, 2009;160:786-94.
- 26) Messaad D, Sahla H, Benahmed S et al., *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*, Ann Intern Med, 2004;140(12):1001-6.
- 27) Gamboa P M, *The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services: Alergológica-2005*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2009;19(2):45-50.
- 28) Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P, *Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis*, Clin Exp Allergy, 2008;38:191-8.

- 29) Martin Munoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C et al., Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1999;9(3):172-7.
- 30) Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E et al., *Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults*, *Clinical & Experimental Allergy*, 2012;42:123-30.

I macrolidi

I Macrolidi sono un gruppo di composti strettamente correlati dal punto di vista strutturale e chimicamente costituiti da un anello lattonico macrociclico al quale sono legati una o più molecole di desossizuccheri. Sono classificati in quattro classi in base al numero di atomi di carbonio dell'anello lattonico che varia dai 12 ai 16 atomi (Tabella 1).

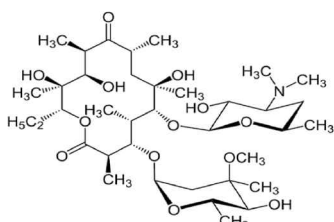
L'eritromicina, derivante dallo *Streptomyces Erythreus*, è il primo antibiotico della famiglia dei macrolidi messo sul mercato all'inizio del 1952. È stato utilizzato come alternativa agli antibiotici beta-lattamici (penicillina) per il trattamento delle infezioni da cocchi gram-positivi (*Stafilococco spp* e lo *Streptococco spp* tra cui lo *Streptococco pneumoniae*), patogeni atipici (*Micoplasma spp*, *Clamidia, spp Legionella spp, Helicobacter spp*) ed è anche un'importante alternativa alla terapia antibiotica con beta-lattamici nei soggetti allergici alla penicillina. I macrolidi più nuovi sono stati introdotti nel 1990: la claritromicina nel 1992 e l'azitromicina nel 1994. Questi macrolidi presentano alcuni vantaggi rispetto all'eritromicina: un più ampio spettro d'azione, la possibilità di una o due somministrazioni/die ed una riduzione degli effetti avversi a livello gastrointestinale.

Classificazione

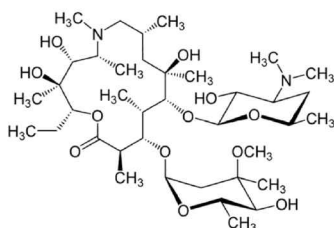
Il gruppo dei macrolidi può essere suddiviso in 4 categorie:

1. **Macrolidi antibiotici**, ulteriormente suddivisi in antibiotici approvati dalla U.S. FDA (*Food and Drug Administration*): azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina; e quelli non approvati dalla U.S. FDA: carbomicina

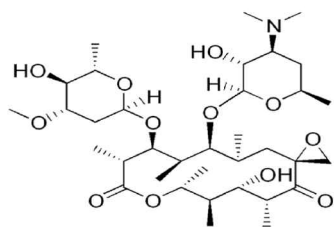
- A, josamicina, kitamicina, midecamicina/midecamicina acetato, oleandomicina solitromicina, spiramicina (approvata in Europa ed altri paesi), troleandomicina (usata in Italia e Turchia).
2. **Ketolidi:** sono una nuova classe di antibiotici strutturalmente simili ai macrolidi. Sono utilizzati nelle infezioni respiratorie causate da batteri macrolide-resistenti. Sono specialmente efficaci quelli con due siti di legame ribosomiale, mentre i più nuovi fluoroketolidi hanno tre siti di legame ribosomiale. Ne fanno parte la telitromicina, la chetromicina, la solitromicina (il primo fluoroketolide), la spiramicina, la ansamicina, l'oleandomicina e la carbomicina.
 3. **Macrolidi non-antibiotici:** tacrolimus, pimecrolimus e sirolimus utilizzati come immunosoppressori ed immunomodulatori, hanno attività simile alla ciclosporina.
 4. **Macrolidi tossici** sono stati isolati da numerosi batteri come il micolattone. Il micolattone è un polichetide macrolide-derivato prodotto e secreto da micobatteri (M.) patogeni come *M. ulcerans*, *M. liflandii*, *M. pseudoshottsii* ed alcuni *M. marinum* (1).



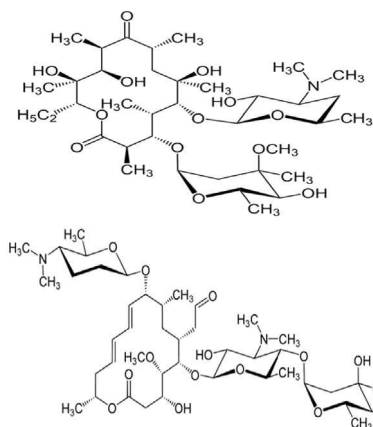
L'eritromicina è costituita da un anello macrolidico legato agli zuccheri desosamina e cladinoso, è poco solubile in acqua ma si dissolve completamente in solventi organici, perde rapidamente d'attività a 20°C ed a pH acido.



La claritromicina deriva dall'eritromicina per aggiunta di un gruppo metile all'ossidriale in posizione C6; questo gruppo metossile ne aumenta la stabilità in ambiente acido e conseguentemente ne migliora l'assorbimento orale rispetto a quello dell'eritromicina.



L'oleandomicina ottenuta dallo *Streptomyces antibioticus*, presenta in posizione 8 dell'anello lattonico un gruppo epossidico; gli zuccheri legati sono l'oleandrosio in posizione 5 e la desossamina in posizione 3. In terapia viene utilizzato il suo triacetilderivato, detto troleandomicina, profarmaco preferito per le sue migliori caratteristiche farmacocinetiche.



L'azitromicina (azalide) è un composto lattonico con un anello macrolidico a 15 atomi, deriva dall'eritromicina per aggiunta di un azoto metilato all'anello lattonico.

La spiramicina è ottenuta dallo *Streptomyces Ambofaciens*, presenta oltre al disaccaride micaminosio-micarosio in posizione 5, un aminozucchero quale la furosamina in posizione 9.

Tabella 1. Struttura chimica dei macrolidi

12 ATOMI
metimicina
neometimicina
Picromicina
14 ATOMI
eritromicina
oleandomicina
claritromicina
roxitromicina
diritromicina
eritromcilamina
Fluritromicina
micinamicina
Sporeamicina A
Troleandomicina
15 ATOMI
Azitromicina
16 ATOMI
Spiramicina
josamicina
tilamicina
midecamicina
kitasamicina
miokamicina
rokitamicina
rosaramicina
tilosina

I macrolidi sono considerati farmaci batteriostatici, tuttavia la loro attività battericida è stata dimostrata *in vitro* contro alcuni ceppi di *Streptococcus* (S.) *pyogenes* e di *S. pneumoniae*. Inoltre, la claritromicina e l'azitromicina hanno mostrato attività battericida contro l'*Haemophilus Influenzae* (2,3). I macrolidi sono composti lipofili ed hanno un basso grado di ionizzazione (3), ciò permette loro di avere un'elevata diffusione nei tessuti e nei fluidi e di conseguenza un ampio volume di distribuzione. A differenza degli antibiotici beta-lattamici e degli aminoglicosidi penetrano all'interno delle cellule di difesa, soprattutto i macrofagi ed i leucociti polimorfonucleati (4). I macrolidi hanno una biodisponibilità medio-bassa (30-55%) fatta eccezione per la roxitromicina (72-80%) (5). La biodisponibilità orale dell'eritromicina è influenzata dalla presenza di cibo e dalla formulazione somministrata, inoltre l'eritromicina è rapidamente degradata dall'ambiente acido con produzione di composti privi di attività antimicrobica. Al contrario, la claritromicina e l'azitromicina sono stabili in ambiente acido (6). Il grado d'assorbimento dei macrolidi è variabile: eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, josamicina e fluritromicina raggiungono il picco sierico in 2 ore circa, gli altri macrolidi in 4 ore. Il cibo ritarda il raggiungimento del picco sierico della claritromicina ma non ha effetti sul suo grado di assorbimento (7,8,9). Le emivite d'eliminazione dell'eritromicina, claritromicina ed azitromicina sono rispettivamente 2, 4 e 68 ore dopo una singola dose pari a 500 mg di farmaco (9). I macrolidi sono escreti principalmente tramite la via biliare e fecale (7), mentre l'escrezione renale è limitata alla claritromicina essendo l'unico macrolide che esibisce un'elevata concentrazione urinaria (8).

È ormai noto che i macrolidi hanno proprietà antinfiammatorie e quelli di ultima generazione svolgono una azione tempo e dose-dipendente. I macrolidi hanno la capacità di aumentare la clearance del muco, prevenire la formazione del biofilm batterico ed aumentare o ridurre l'attivazione del sistema immunitario. Inoltre, possono influenzare l'attività dei fagociti modificandone le molteplici azioni: chemiotassi, fagocitosi, rilascio di specie reattive dell'ossigeno, killing batterico e produzione di citochine.

I macrolidi hanno anche un'attività immunomodulante sia *in vivo* che *in vitro*: riducono l'infiammazione e la produzione delle specie reattive

dell'ossigeno, inibiscono la mobilitazione e l'attivazione neutrofila, accelerandone l'apoptosi e bloccano l'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare.

In considerazione delle loro proprietà, i macrolidi vengono utilizzati nel trattamento di molte patologie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma, la fibrosi cistica, le bronchiectasie, la bronchiolite obliterante e le infezioni virali (1).

I pazienti affetti da **asma** hanno un elevato rischio di sviluppare infezioni da rinovirus, che ne aggravano i sintomi rendendoli anche più persistenti rispetto ai soggetti sani (10). Le infezioni virali provocano un'intensa risposta infiammatoria caratterizzata dalla infiltrazione di neutrofili, eosinofili, linfociti T CD4 +, CD8 + e mastcellule. Durante questo processo infiammatorio vengono liberate numerose citochine: IL-6, IL-8, IL-16, eotassina, RANTES, IP-10 e fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (11,12). Come i virus anche i batteri atipici inducono infiammazione bronchiale tramite la secrezione di citochine da parte delle cellule nucleate nel sangue periferico e dei macrofagi. In aggiunta le cellule dell'epitelio bronchiale stimolano l'espressione di TNF- α , IL-8, IFN- γ e del fattore nucleare kb (NF-kb). Numerosi studi hanno valutato l'utilizzo dei macrolidi a breve e lungo termine, con o senza l'associazione terapeutica di corticosteroidi e antileucotrienici, nei pazienti asmatici. I macrolidi sembrano efficaci nel ridurre le esacerbazioni di malattia e nell'aumentare e/o stabilizzare la capacità polmonare (1).

Gli effetti benefici dei macrolidi sono stati valutati anche nell'asma senza infezione e tra tutti la claritromicina è risultata efficace nel ridurre l'infiammazione neutrofila nelle vie respiratorie di soggetti con asma non controllato (13). In alcuni studi, il trattamento prolungato con claritromicina si è dimostrato protettivo per le vie aeree (14), anche se questo effetto positivo non sembra perdurare dopo due anni di trattamento e non è stato osservato in tutti gli studi effettuati (15).

Nella **Fibrosi Cistica** (FC), l'infiammazione delle vie aeree è la principale causa di malattia polmonare (16). È stato dimostrato che l'utilizzo dei macrolidi a dosi elevate ritarda il declino della funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da FC, riduce l'infiammazione delle vie aeree, la viscosità dell'espettorato e l'adesione nelle vie aeree dello *Pseudomonas aeruginosa* (17,18). Molti studi hanno dimostrato che l'utilizzo dei ma-

crolidi a breve e lungo termine ha effetti positivi sia in termini di riduzione delle esacerbazioni di malattia che di stabilizzazione o aumento della capacità polmonare (1).

Studi recenti hanno associato l'elevata mortalità causata dal **virus dell'influenza** ad una eccessiva risposta infiammatoria. Tipicamente la gravità dell'infezione è strettamente correlata all'entità della liberazione di citochine indotta dal virus. Il virus dell'influenza si associa al "*cytokine storms*" cioè alla iperproduzione e secrezione di numerose citochine pro-infiammatorie. Questo meccanismo è responsabile di manifestazioni cliniche potenzialmente letali, come l'edema polmonare, la broncopneumopatia acuta, l'emorragia alveolare, l'emofagocitosi reattiva e il distress respiratorio acuto (19,20). Alcuni studi mettono in evidenza che i macrolidi potrebbero essere usati in combinazione con l'oseltamivir per prevenire le sovrainfezioni batteriche nei pazienti affetti dal virus H1N1 (21), grazie alla loro capacità di interferire con il ciclo di replicazione del virus dell'influenza e di inibire così la liberazione del virus dalle cellule infette (22).

I macrolidi sono tra gli antibiotici più utilizzati in età pediatrica (23) e studi epidemiologici mostrano anche che sono tra gli antibiotici più sicuri.

L'allergia ai macrolidi è un evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti) (24).

Studi epidemiologici più recenti condotti in età pediatrica in diversi paesi riportano una prevalenza di allergia ai macrolidi pari allo 0.07-7% (25-28).

In uno studio italiano sono state analizzate le reazioni avverse a farmaci (Adverse drug reaction=ADR) associate all'utilizzo di farmaci per via orale; l'associazione tra farmaco e comparsa di reazione allergica è stata stimata utilizzando il metodo del caso/non caso. Tra gli antibiotici, i chinolonici erano associati ad un Reporting Odds Ratio (ROR) elevato (2.09) mentre i macrolidi erano quelli con il ROR più basso (1.45) (29).

Le reazioni allergiche più frequenti ai macrolidi sono quelle causate dall'eritromicina, seguite da quelle da spiramicina e da azitromicina. L'orticaria è la manifestazione più comune (24). Raramente sono state osservate reazioni gravi correlate all'utilizzo di questa classe di antibiotici, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina (30), della claritromicina

(31) e della telitromicina (32). In particolare l'incidenza di anafilassi da claritromicina è molto bassa (1/1 milione) in studi pediatrici ad elevata numerosità (33).

Sono stati descritti anche casi singoli di reazioni gravi come SJS/TEN in età pediatrica, sebbene, in generale, le reazioni gravi siano rare con i macrolidi (34). Le reazioni alla spiramicina sono poche e più spesso si caratterizzano per la comparsa di manifestazioni cutanee tipo prurito e orticaria (35), porpora di Schonlein-Henoch (36), rinocongiuntivite ed asma di tipo occupazionale (37-39).

Per quanto riguarda la claritromicina le reazioni descritte in letteratura sono: un caso di anafilassi in un bambino di 4 anni (31), un caso di broncospasmo presumibilmente IgE-mediato (40), vasculiti leucocitoclastiche (41,42), porpora di Schonlein-Henoch (43) e rashes maculo-papulari (44).

Non esistono fino ad oggi in letteratura segnalazioni di reazioni allergiche IgE-mediate in particolare di anafilassi da azitromicina, ma sono stati riportati solo casi di reazioni da contatto (45,46).

I macrolidi cross-reagiscono poco o non cross-reagiscono con gli antibiotici della stessa famiglia (allergia non di classe); tuttavia questo aspetto non è ancora stato sufficientemente studiato. Igea et al hanno descritto un caso di cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina (35) mentre Kruppa et al hanno descritto un caso di sensibilizzazione crociata tra roxitromicina, claritromicina ed eritromicina (47). Secondo lo studio di Araujo et al (24) su 20 casi studiati, 5 presentavano cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina, mentre i restanti 15 pazienti tolleravano macrolidi diversi.

In generale quando confrontati con i beta-lattamici, i macrolidi non sembrano accompagnarsi ad un elevato grado di cross-reazioni (48). Questo aspetto è importante dal punto di vista pratico in quanto può consentire ai clinici l'utilizzo di un macrolide differente da quello che ha causato la reazione, in particolar modo nel trattamento di patologie causate da germi sensibili solo ai macrolidi.

Non vi sono sufficienti evidenze in letteratura sulla utilità dei test allergologici nella diagnosi di allergia ai macrolidi, sia per la scarsa standardizzazione dei tests cutanei che per la mancanza di validi tests in vitro per la ricerca delle IgE specifiche. In alcuni casi, è stata dimostrata

una condizione di ipersensibilità alla eritromicina, anche se il meccanismo patogenetico che ne è alla base non è stato identificato e i tests cutanei sono risultati spesso falsamente negativi (48). L'approccio diagnostico, nel sospetto di allergia ai macrolidi, si basa su una accurata anamnesi, sull'uso combinato di tests cutanei ed in vitro (quando disponibili) e sul test di provocazione (TP).

I tests cutanei per l'eritromicina, secondo le linee guida dell'EAACI (49), suggeriscono l'utilizzo di una concentrazione pari a 10 mg/ml per lo SPT, seguito dalle ID alle concentrazioni di 0.1 mg/ml, 1 mg/ml ed infine 10 mg/ml se i tests precedenti risultano negativi (50). Benhamed S et al propongono di utilizzare le stesse concentrazioni anche per la spiramicina e roxitromicina. In una casistica di soggetti con reazioni immediate (orticaria-anafilassi) e tardive alla spiramicina e roxitromicina i tests cutanei erano risultati positivi alla concentrazione di 10 mg/ml per via intradermica nel 50% dei soggetti con TP positivo (50). Nello stesso studio il tasso di positività dei tests cutanei per eritromicina e spiramicina era del 28% tra gli adulti con sospetta reazione a farmaci (50).

Secondo altri autori (30), in accordo anche con lo studio più recente di Empedrad et al (51), che ha valutato le concentrazioni non irritanti per alcuni antibiotici, l'eritromicina dovrebbe essere testata alla concentrazione di 5-50 mg/ml per gli SPTs e alla concentrazione iniziale di 0.005 mg/ml per l>ID con la possibilità di arrivare a 0.05 mg/ml in caso di negatività.

Per quanto riguarda la claritromicina, Igea JM et al hanno utilizzato la concentrazione di 10 mg/ml per lo SPT e di 1 mg/ml per l>ID (35,52). Nello studio di Mori et al, 64 pazienti con storia di reazione alla claritromicina hanno eseguito SPTs a 50 mg/ml, ID alla concentrazione di 0.5 mg/ml e 0.05 mg/ml ed il TPO (Tabella 2). In questo studio è stata individuata la diluizione di 0.5 mg/ml come la concentrazione limite non irritante utilizzabile per la ID e la correlazione tra i risultati dell>ID e del TPO ha permesso di calcolare la sensibilità ed la specificità dell>ID, rispettivamente del 75% e del 90% (53). Queste concentrazioni sono state ritenute non irritanti e quindi utilizzabili per i tests in vivo nella diagnosi di ipersensibilità alla claritromicina anche in uno studio più recente (54).

Tabella 2. Diagnosi di allergia alla claritromicina [53]

STORIA CLINICA	
TESTS CUTANEI	1) Prick test 50 mg/ml ↓ 2) ID 0.05 mg/ml ↓ 3) ID 0.5 mg/ml
RICERCA IGE SPECIFICHE	
TEST DI PROVOCAZIONE	

In caso di manifestazioni ritardate a farmaci possono essere utilizzati i PTs e/o la lettura tardiva dell'ID (55).

Nella Tabella 3 sono raggruppati tutti i macrolidi per i quali, ad oggi, è stato possibile definire le concentrazioni non irritanti per l'esecuzione dei tests cutanei.

Tabella 3. Concentrazioni non irritanti per i tests cutanei di Azitromicina, Eritromicina, Claritromicina

Macrolide	SPT	ID	Concentrazione non irritante	Autori
Azitromicina	100 mg/ml	10^{-4}	10 mcg/ml	51
Eritromicina	50 mg/ml	10^{-3}	50 mcg/ml	51
Claritromicina	50 mg/ml	10^{-3}	0.5 mg/ml	53,54

Per la diagnosi *in vitro* d'allergia ai macrolidi, attualmente sono disponibili tests non ancora standardizzati e per il momento confinati ad un ambito di ricerca.

Tra questi abbiamo la determinazione di IgE specifiche con un metodo che utilizza come fase solida il **sefariosio 6 B epossì-attivato** (56).

Come per altri antibiotici, il gold standard nella diagnosi d'allergia ai macrolidi rimane il TP, che consiste nella somministrazione controllata del farmaco, allo scopo di individuare o escludere eventuali reazioni d'ipersensibilità. Il test dovrebbe comunque essere effettuato solo quando non è possibile raggiungere un'esauriente conclusione con le altre metodiche (57). In generale, con l'uso del TPO l'allergia ai macrolidi viene confermata in una netta minoranza dei casi indagati

(7% nella casistica di Benhamed et al per spiramicina e roxitromicina; 6.2% nella casistica di Mori et al per quello che riguarda la claritromicina) (50,53).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I et al., *Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases*, Eur J Clin Pharmacol, 2012;68(5):479-503.
- 2) Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA, *Clarithromycin and azithromycin: new macrolides antibiotics*, Cin Pharm, 1992;11:37-152.
- 3) Peters DH, Friedel HA, McTavish D, *Azithromycin, A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy*, Drugs, 1992;44(5):750-99, Review.
- 4) Jain R, Danziger LH, *The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview*, Curr Pharm Des, 2004;10(25):3045-53, Review.
- 5) Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ et al., *Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections*, Drugs, 2001;61(4):443-98, Review.
- 6) McKenna S, Evans G, *Macrolides: A Canadian Infectious Disease Society position paper*, Can J Infect Dis, 2001;12(4):218-31.
- 7) LeBell M, *Clinical pharmacokinetics of clarithromycin*, Can J Infect Dis, 1993;4(Suppl A):10A-12A.
- 8) Peters DH, Clissold SP, *Clarithromycin, A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*, Drugs, 1992;44(1):117-64, Review.
- 9) Cornish P, *The new macrolides: azithromycin and clarithromycin*, Can J Clin Pharmacol, 1995;2:153-66.
- 10) Corne JM, Marshall C, Smith S. et al., *Frequency, severity and duration of rhinovirus infections in asthmatics and nonasthmatic individuals: a longitudinal study*, Lancet, 2002;359:831-34.
- 11) Papadopoulos NG, Papi A, Psarsas S et al., *Mechanisms of rhinovirus induced asthma*, Paediatr Respir Rev, 2004;5:255-60.
- 12) Sato E, Nelson DK, Koyama S et al., *Erythromycin modulates eosino-*

- phil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro*, Antimicrob Agents Chemother, 2001;45:401-6.
- 13) Simpson JL, Powell H, Boyle MJ et al., *Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma*, Am J Respir Crit Care Med, 2008;177:148-55.
 - 14) Chu HW, Kraft M, Rex MD et al., *Evaluation of blood vessels and edema in the airways of asthma patients: regulation with clarithromycin treatment*, Chest, 2001;120:416-22.
 - 15) Clavenna A, Berti A, Gualandi L et al., *Drug utilisation profile in the Italian paediatric population*. Eur J Pediatr, 2009;168(2):173-80.
 - 16) Kahn TZ, Wagener JS, Bost T et al., *Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis*, Am J Respir Crit Care Med, 1995;151:1075-82.
 - 17) Auerbach HS, William M, Kirkpatrick JA, Cloten HR, *Alternate day prednisolone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis*, Lancet, 1985;2:686-8.
 - 18) Eigen H, Rosenstein BJ, Fitzsimmons S et al., *Cystic Fibrosis Foundation Prednisolone Trial Group A multicenter study of alternate day prednisolone therapy in patients with cystic fibrosis*, J Pediatr, 1995;126:515-23.
 - 19) Belser JA, Zeng H, Katz JM et al., *Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection*, J Infect Dis, 2011;203:40-8.
 - 20) Us D, *Cytokine storm in avian influenza*, Mikrobiyol Bul, 2008;42:365-80.
 - 21) Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM et al., *Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains*, J Infect Dev Ctries, 2009;3(3):159-61.
 - 22) Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijaroen N et al., *Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells*, Biol Pharm Bull, 2008;31(2):217-22.
 - 23) Rossignoli A, *Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005*, Eur J Clin Pharmacol, 2007;63:1099-106.
 - 24) Araújo L, Demoly P, *Macrolides Allergy*, Curr Pharm Des, 2008;14(27):2840-62, Review.

- 25) Macy E, Poon K-Y, *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects*, Am J Med, 2009;122:778.e1-778.e7.
- 26) Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E, *Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:634-8.
- 27) Orhan F, Karakas T, Cakir M et al., *Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr-old urban schoolchildren*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:82-5.
- 28) Tan V A K, Gerez I F A, Van Bever H P, *Prevalence of drug allergy in Singaporean children*, Singapore Med J, 2009;50(12):1158-61.
- 29) Salvo F, Polimeni G, Cutroneo PM et al., *Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from an Italian spontaneous reporting database (GIF)*, Pharmacol Res, 2008;58(3-4):202-7.
- 39) Jorro G, Morales C, Braso JV et al., *Anaphylaxis to erythromycin*, Ann Allergy Asthma Immunol, 1996;77(6):456-8.
- 31) Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN, *Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child*, Allergy, 2009;64(6):962-3.
- 32) Bottenberg MM, Wall GC, Hicklin GA, *Apparent anaphylactoid reaction after treatment with a single dose of telithromycin*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2007;98(1):89-91.
- 33) Igea JM, Quirce S, de la Hoz B et al., *Adverse cutaneous reactions due to macrolides*, Ann Allergy, 1991;66(3):216-8.
- 34) Craft JC, Siepman N, *Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients*, Pediatr Infect Dis J, 1993;12:S142-7.
- 35) Clayton TH, Barry J, Fitzgerald D et al., *Clarithromycin suspension-associated toxic epidermal necrolysis in a 2-year-old girl*, Clin Exp Dermatol, 2007;32:749-76.
- 36) Valero Prieto I, Calvo Catala J, Hortelano Martinez E et al., *Schoenlein-Henoch purpura associated with spiramycin and with important digestive manifestations*, Rev Esp Enferm Dig, 1994;85(1):47-9.
- 37) Malet A, Amat P, Valero A et al., *Occupational hypersensitivity to spiramycin, Report of a case*, Allergol Immunopathol, 1992;20(3):127-30.
- 38) Davies RJ, Pepys J, *Asthma due to inhaled chemical agents, The macrolide antibiotic spiramycin*, Clin Allergy, 1975;1:99-103.
- 39) Moscato G, Naldi L, Candura F, *Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid*, Clin Allergy, 1984;14(4):355-61.

- 40) Gangemi S, Ricciardi L, Fedele et al., *Immediate reaction to clarithromycin*, Published in *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2001;29:31-2-vol.29 núm 1.
- 41) Gavura SR, Nusinowitz S, *Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin*, *Ann Pharmacother*, 1998;32(5):543-5.
- 42) De Vega T, Blanco S, Lopez C et al., *Clarithromycin-induced leukocytoclastic vasculitis*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993;12(7):563.
- 43) Goldberg EI, Shoji T, Sapadin AN, *Henoch-Schönlein purpura induced by clarithromycin*, *Int J Dermatol*, 1999;38(9):706-8.
- 44) Wood MJ, *The tolerance and toxicity of clarithromycin*, *J Hosp Infect*, 1991;19(Suppl A):39-46.
- 45) Mimesh S, Pratt M, *Occupational airborne allergic contact dermatitis from azithromycin*, *Contact Dermatitis*, 2004;51:148-58.
- 46) Monteagudo Paz AF, Silvestre Salvador JF et al., *Allergic contact dermatitis caused by azithromycin in an eye drop*, *Contact Dermatitis*, 2011;64:289-302.
- 47) Kruppa A, Scharffetter-Kochanck K, Krieg T et al., *Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin*, *Dermatology*, 1998;196:335-6.
- 48) Demoly P, Benahmed S, Sahla H et al., *Allergy to macrolides. 21 cases*, *Presse Med*, 2000;19:29(6):294-8.
- 49) Brockow K, Romano A, Blanca M et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*, *Allergy*, 2002;57(1):45-51.
- 50) Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D et al., *The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial*, *Allergy*, 2004;59(10):1130-3.
- 51) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112(3):629-30.
- 52) Igea JM, Lázaro M, *Hypersensitivity reaction to clarithromycin*, *Allergy*, 1998;53(1):107-9.
- 53) Mori F, Barni S, Pucci N et al., *Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy*, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010;104(5):417-9.
- 54) Brož P, Harr T, Hecking C et al., *Nonirritant intradermal skin test*

concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin, Allergy, 2012;67(5):647-52.

- 55) San Pedro de Saenz B, Gómez A, Quiralte J et al., *FDE to macrolides*, Allergy, 2002;57(1):55-6.
- 56) Pascual C, Crespo JF, Quiralte J et al., *In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin*, J Allergy Clin Immunol, 1995;95:688-71.
- 57) Aberer W, Bircher A, Romano A et al., *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*, Allergy, 2003;58(9):854-63.

Sulfamidici (o sulfonamidici)

Nonostante la loro lunga storia in quanto primo gruppo di antibiotici utilizzati, i sulfonamidici rimangono ancora oggi una categoria importante di farmaci con numerose indicazioni, impiegati sia nei bambini che negli adulti, soprattutto per il trattamento di malattie tra cui la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (Acquired Immunodeficiency Syndrome=AIDS). Attualmente l'antibiotico più utilizzato è rappresentato dalla combinazione trimetoprim-sulfametossazolo. Si definisce sulfonamidico un qualsiasi composto che contenga il gruppo SO_2NH_2 . Gli agenti antimicrobici sulfonamidici (sulfametossazolo, sulfadiazina, sulfisossazolo e sulfacetamide) sono diversi dagli altri farmaci sulfonamidici non antibiotici come, la furosemide, i diuretici tiazidici e il celecoxib, per la presenza di una ammina aromatica in posizione N4 che è necessaria per l'attività antibatterica della molecola. In aggiunta all'ammina aromatica, gli antibiotici sulfonamidici contengono un anello di sostituzione in posizione N1, che non si ritrova nei sulfonamidici che contengono ammine non-aromatiche (Figura 1). Inoltre, la sulfasalazina è un sulfonamide che si attiva nella mucosa intestinale attraverso il clivaggio da parte dei batteri del colon dell'acido 5-aminosalicilico (con attività antinfiammatoria) dalla presunta parte inattiva della sulfapiridina. L'utilizzo del termine *sulfa allergy* non è corretto e spesso confondente. Il riconoscimento di categorie diverse di sulfonilarilamine (sulfonamidici antimicrobici), non-arilamine (sulfonamidici non antimicrobici) e sulfoni è importante (1-5). I sulfonamidici non antibiotici non hanno

il gruppo amminico aromatico in N₄ e l'anello di sostituzione in N₁ che svolgono un ruolo importante nelle reazioni allergiche agli antibiotici sulfonamidici (6).

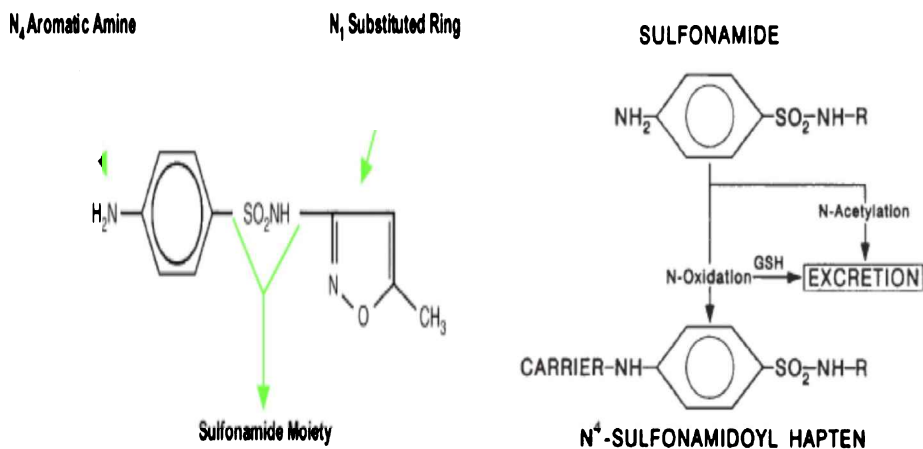


Figura 1. Struttura e metabolismo del sulfametossazolo, prototipo degli antibiotici sulfonamidici

Basandosi sulle differenze di struttura chimica tra gli antibiotici sulfonamidici e altri sulfonamidi non antibiotici, teoricamente la cross-reattività tra queste molecole sarebbe improbabile, e numerosi studi riportano l'assenza di cross-reazioni in pazienti allergici ai sulfonamidici che sono trattati con sulfonamidici non antibatterici (3,7,8,9).

Tuttavia in uno studio molto ampio osservazionale condotto su una popolazione di adulti (più di 8 milioni di persone analizzate in un periodo di 12 anni) con storia di reazione agli antibiotici sulfonamidici si è osservato che questi pazienti avevano un aumentato rischio di reazione allergica ai sulfonamidici non antibiotici, quando confrontati con soggetti senza storia di reazione (OR 2.8; 95% intervallo di confidenza, 2.1-3.7), ed erano addirittura a maggior rischio di avere reazioni con la penicillina (OR 3.9; 95 % intervallo di confidenza, 3.5-4.3) (10).

Questi risultati suggeriscono una possibile associazione tra allergia agli antibiotici sulfonamidi e aumentato rischio di reazioni con l'impiego di sulfonamidici non antibiotici, anche se questa correlazione è più probabilmente attribuibile ad una predisposizione nei confronti di reazioni allergiche in generale, piuttosto che ad una reale cross-reattività (5).

Un altro studio appositamente disegnato per valutare la potenziale cross-reattività tra diversi sulfonamidici è stato pubblicato di recente. Questo studio prospettico osservazionale su 94 adulti ospedalizzati con storia di allergia ai sulfonamidici ha evidenziato che 40 (43%) pazienti avevano preso farmaci sulfonamidici non antibatterici come terapia a domicilio per un periodo medio di 6.2 anni e che 9 pazienti (10%) avevano ricevuto sulfonamidici non antibatterici durante un ricovero ospedaliero, entrambi senza reazioni avverse. In molti casi il farmaco assunto e tollerato era la furosemide (8).

In conclusione, la prevalenza di evidenze disponibili nella popolazione adulta, suggerisce che i farmaci non antimicrobici contenenti sulfonamidici non dovrebbero essere automaticamente evitati in pazienti con ipersensibilità ad antibiotici sulfonamidici. Il dubbio che però rimane irrisolto riguarda quei pazienti che sviluppano una risposta T cellulo-mediata nei confronti di antibiotici non aptenizzati e non metabolizzati (7,8,10,11).

Uno studio recente dimostra che la sulfasalazina rappresenta una importante eccezione a quanto appena affermato. Sebbene venga classificata come un antibiotico non sulfonamidico è strutturalmente correlata a questo gruppo di antibiotici. Il test di trasformazione linfocitaria (Lymphocyte Transformation Tests: LTT) risultava positivo sia per la sulfapiridina che per il sulfametossazolo in tutti quei pazienti sensibili alla sulfasalazina o al sulfametossazolo, mostrando così l'esistenza in vitro di una forte cross-reattività tra queste molecole. Per tale motivo pazienti con ipersensibilità alla sulfasalazina o al sulfametossazolo dovrebbero evitare entrambi i farmaci (12). Comunque, c'è da precisare che la cross-reattività clinica non è stata studiata in questi pazienti per motivi etici.

Le basi teoriche di questa diversa cross-reattività e cross-allergenicità tra i sulfonamidici di diverse classi può essere spiegata sulla base dei determinanti chimici, strutturali, metabolici ed immunologici che differiscono significativamente tra i sulfonamidici antimicrobici, i diuretici, gli ipoglicemizzanti e gli antipertensivi (13).

I sulfonamidici vengono metabolizzati a livello epatico attraverso la N-acetilazione che porta alla costituzione di metaboliti non tossici e la N-ossidazione catalizzata dal citocromo P450 che porta alla formazione di idrossialamine reattive che poi si ossidano nei metaboliti dell'acido

nitrico (14). I metaboliti reattivi (prodotti ossidativi dell'acido nitrico) sono ridotti dal sistema della glutatione-reduttasi e vengono poi escreti. Quando la capacità di coniugazione con il glutatione è superata, questi metaboliti possono essere direttamente citotossici, o lo possono diventare dopo la formazione dell'N4-sulfonamidoil-apteno attraverso l'aptenizzazione a proteine carriers e la formazione, così, di complessi immunogeni (6,13,15).

È stato dimostrato che il rischio di reazioni avverse al cotrimossazolo è elevato nei bambini con mutazione del gene dell'arilamina N-acetil-transferasi (NAT2) che è importante per il metabolismo epatico del sulfametossazolo (16). Soggetti con reazioni ai sulfamidici possono essere, infatti, acetilatori lenti, cioè scarsamente dotati di capacità ossidative nei confronti del farmaco, con conseguente ridotta escrezione e maggiore disponibilità del farmaco stesso per il legame con le proteine carrier e quindi maggiore capacità immunogena.

Le reazioni indotte dai sulfonamidici si verificano di solito dopo molti giorni di trattamento suggerendo il coinvolgimento di un meccanismo immunologico. Una evidenza più diretta dell'esistenza di un meccanismo immuno-mediato deriva da studi che hanno dimostrato la presenza di linfociti T e di citochine pro-infiammatorie nella cute di pazienti con reazioni cutanee da sulfonamidici (17,18).

Inoltre, anticorpi IgE specifici sono stati individuati in pazienti con storia di reazioni immediate al sulfametossazolo (19).

La fisiopatologia complessa delle reazioni avverse al sulfametossazolo può essere spiegata in parte con un modello chiamato "danger hypothesis". Il legame dei metaboliti reattivi del sulfametossazolo alle cellule ospite può fungere da segnale di pericolo e attivare così il sistema immunitario (17).

Gli antibiotici sulfonamidici (sulfonilarilamine) sono tra le cause più comuni di reazioni a farmaci. Le reazioni avverse agli antibiotici sulfonamidici si verificano nel 2-4% della popolazione generale (20,21).

La prevalenza dell'allergia agli antibiotici sulfonamidici in età pediatrica è stata stimata tra lo 0.2 % e il 2.2 % (21-24).

Gli antibiotici sulfonamidici raramente causano reazioni IgE-mediate come l'orticaria, l'angioedema e l'anafilassi mentre più spesso provocano reazioni ritardate come le eruzioni maculo-papulari, le eruzioni

fisse da farmaci = fixed drug eruption (FDE), la dermatite esfoliativa, la SJS, la TEN, la AGEP, la SSLRs, la citopenia, la vasculite, le reazioni da fotosensibilità, la DRESS (sulfasalazina) e la epatotossicità immuno-mediata (4,5,11,26,27,28).

In uno studio clinico condotto su 200 pazienti con reazioni cutanee da farmaci, la FDE era la manifestazione clinica più frequente ed il cotrimossazolo era il farmaco più spesso responsabile di queste eruzioni tra pazienti di età variabile da 1 a 89 anni di età in India (29).

Uno studio prospettico sulle FDEs è stato condotto tra Gennaio 2003 e Dicembre 2006 nel dipartimento di dermatologia del Mymensingh Medical College Hospital e in pazienti ricoverati privatamente in Bangladesh. 61 pazienti tra i 5 ed i 65 anni (età media 24.92 anni) presentavano una FDE causata nel 59 % dei casi dal cotrimossazolo (30).

In uno studio clinico su reazioni cutanee da farmaci in pazienti pediatriche nell'India del nord, il cotrimossazolo era l'antibiotico più spesso responsabile di eruzioni da farmaci seguito dalle penicilline e dai loro derivati semisintetici. Il rash maculo-papulare e la FDE erano le due manifestazioni cliniche più spesso riportate (31).

Sebbene i sulfonamidici causino di frequente esantemi maculo-papulari e FDEs, possono essere raramente associati a malattie gravi come la SJS e/o la TEN, con una incidenza di circa 1 caso su 1.000.000 di persone nella popolazione generale. Nonostante questo, i sulfonamidici provocano la percentuale più alta di casi di SJS e TEN indotta da antibiotici (32).

Uno studio retrospettivo è stato condotto in una clinica dermatologica di terzo livello in Malesia e tra i farmaci più spesso responsabili di SJS/TEN c'erano la carbamazepina, l'allopurinolo ed il cotrimossazolo: 24.0%, 18.8%, e 12.5%, rispettivamente su un totale di 96 casi studiati. In questo studio, i sulfonamidici, quale gruppo comprendente la sulfasalazina, erano frequentemente associati ad eruzioni maculo-papulari e SJS/TEN (33).

Dati in età pediatrica sulla associazione sulfonamidici-SJS/TEN provengono dall'analisi dei risultati ottenuti da 2 studi multicentrici internazionali caso-controllo: lo studio SCAR (severe cutaneous adverse reaction) e l'EuroSCAR (multinational severe cutaneous adverse reaction) condotti in Francia, Germania, Italia, Portogallo, Olanda, Austria e Isra-

ele. Questa analisi ha incluso soggetti <15 anni, ospedalizzati per SJS, SJS/TEN o TEN suddivisi per età, sesso e provenienza. I risultati ottenuti hanno permesso l'identificazione degli antibiotici sulfonamidici (gli altri erano fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina) come più spesso associati a SJS, SJS/TEN, o TEN nei pazienti < 15 anni (34).

Gli antibiotici sulfonamidici, anche se raramente si possono associare alla SSLR e a citopenie di tipo 2 nella popolazione adulta (11,35-38).

Due studi pediatrici hanno valutato la correlazione tra l'uso di questi antibiotici e l'insorgenza della malattia da siero o della SSLD (39,40) dimostrando che il trimethoprim-sulfametossazolo era al primo posto tra gli antibiotici più spesso responsabili con una incidenza di 5 per 5.597 cicli di trattamento sebbene il cefaclor rappresentasse la causa più comune di malattia da siero tra i bambini malati trattati con antibiotici in rapporto a tutti gli antibiotici impiegati ed al numero di cicli terapeutici.

L'epidemiologia delle reazioni ad antibiotici sulfonamidici è molto cambiata nel corso degli anni per la diffusione dell'infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus). Pazienti con HIV hanno un aumentato rischio di reazioni cutanee e di reazioni sistemiche da sulfonamidici, in particolare con trimethoprim-sulfametossazolo. Le spiegazioni possibili ipotizzate per questa suscettibilità sono: l'aumentata produzione di metaboliti reattivi insieme alla relativa impossibilità di detossificazione da parte di tali pazienti a causa di un deficit sistemico di glutatione; la danger hypothesis e/o l'interazione farmacologica con i recettori immunologici (p-i concept) attraverso un legame reversibile del sulfametossazolo (41,42).

Il rischio di reazioni ai sulfonamidici è significativo poiché quasi tutti i pazienti con infezione da HIV sono suscettibili alla polmonite da *Pneumocystis carinii* (jiroveci) ed il trimethoprim-sulfametossazolo è l'agente antimicrobico di prima scelta per il trattamento sia dell'infezione attiva che per la profilassi contro questa infezione. Alcuni reports su pazienti con HIV e polmonite da *Pneumocystis carinii* (jiroveci) hanno riportato che fino al 34% dei pazienti trattati con sulfamidici possono sviluppare febbre, rash (morbilliformi, non pruriginosi né essudanti), e che per tale motivo devono sospendere la terapia. Nei pazienti con AIDS e polmonite da *Pneumocystis carinii* le reazioni a trimethoprim-sulfametossazolo raggiungono il 50%. Nella popolazione generale, invece, la percentuale

di reazione a trimethoprim-sulfametossazolo è del 3% circa, del 12% in coloro che presentano immunodeficit ma che sono HIV negativi e del 30-70% nei pazienti con AIDS (43-46).

Sebbene non così frequenti come nella popolazione adulta le reazioni a trimethoprim-sulfametossazolo si verificano anche in neonati e bambini infettati con HIV (47,48). Chanock et al hanno riportato una percentuale di reazioni a trimethoprim-sulfametossazolo del 15 % su 75 neonati infettati da HIV, alcune di queste molto gravi (48).

È importante capire la connessione tra utilizzo di sulfonamidici e sviluppo di reazioni non immediate. Al momento sono disponibili scarsi strumenti diagnostici per stabilire la presenza di ipersensibilità ai sulfonamidici.

Oltre ad una dettagliata storia clinica, si possono eseguire tests cutanei e test in vitro per individuare l'eventuale presenza di una sensibilizzazione allergica. In una casistica di 34 soggetti con storia di ipersensibilità immediata al sulfametossazolo, sono stati eseguiti SPTs con la sulfametossazolo-L-tirosina (49), riscontrando una positività nel 27% dei casi, contro lo 0% di una popolazione di controllo.

Test per trimethoprim-sulfametossazolo (Bactrim) (46,50):

Diluizioni seriali del bactrim per uso endovenoso (trimethoprim-sulfametossazolo 80-400 mg/ 5 ml = 80 mg/ml per il sulfametossazolo).

Diluizione 1:100=0.8 mg sulfametossazolo/ml; diluizione 1:1000=0.08 mg sulfametossazolo/ml; diluizione 1:10000= 0.008 mg sulfametossazolo/ml.

Skin Prick Test:

Bactrim 0.8 mg/ml per il sulfametossazolo;

Controllo positivo (istamina 10 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

In caso di negatività si eseguono i tests intradermici:

Bactrim 0.008 mg/ml per il sulfametossazolo;

Controllo positivo (istamina 1 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

se negativo: Bactrim 0.08 mg/ml per il sulfametossazolo;

se negativo: Bactrim 0.8 mg/ml per il sulfametossazolo;

Questi test non sono validati e non vi è possibilità di indagare la possibile reattività verso i prodotti di degradazione della molecola.

Nonostante non si conosca il meccanismo immunologico alla base delle reazioni ai sulfonamidici nei pazienti con HIV, si sono empiricamente sviluppati, protocolli di desensibilizzazione o di challenge graduale che hanno dato buoni risultati sia per i pazienti pediatrici che adulti (51-58).

I protocolli variano molto in relazione alle dosi e ai loro intervalli di somministrazione, comunque le percentuali di successo sono paragonabili tra di loro. In una metanalisi che ha messo a confronto il rechallenge e la desensibilizzazione con cotrimossazolo per la profilassi di infezioni opportunistiche, la seconda è stata associata ad una più bassa percentuale di interruzione della terapia e di reazione tra i soggetti infettati con HIV con storia precedente di reazione lieve-moderata al cotrimossazolo.

I protocolli di desensibilizzazione non devono essere intrapresi in pazienti che hanno avuto reazioni cutanee gravi come la SJS o TEN (48,59).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chanock S, Luginbuhl L, McIntosh K, Lipsultz S, *Life-threatening reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric human immunodeficiency virus infection*, Pediatrics, 1994;93:519-21.
- 2) Anderson JA, *Antibiotic drug allergy in children*, Curr Opinion Pediatr, 1994;6:656-60.
- 3) Slatore CG, Tilles SA, *Sulfonamide hypersensitivity*, Immunol Allergy Clin North Am, 2004;24:477-90.
- 4) Brackett CC, Singh H, Block JH, *Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group*, Pharmacotherapy, 2004;24:856-70.
- 5) Khan DA, and Solensky R, *Drug Allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2010;125:S126-37.
- 6) Dibbern Jr, DA and Montanaro A, *Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfurcontaining drugs*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2008;100:91-100.
- 7) Naisbitt D, Hough S, Gill H, Pirmohamed M et al., *Cellular disposi-*

- tion of sulphamethoxazole and its metabolites: implications for hypersensitivity*, Br J Pharmacol, 1999;126:1393-407.
- 8) Shapiro LE, Knowles SR, Seber EW et al., *Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: a pilot study*, Drug Saf, 2003;26:187-95.IIb.
 - 9) Strom BL, Schinnar R, Apter AJ et al., *Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics*, N Engl J Med, 2003;23;349(17):1628-35.
 - 10) Hemstreet BA, Page RL 2nd, *Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients*, Pharmacotherapy, 2006;26(4):551-7.
 - 11) Strom B, Schinnar R, Apter A et al., *Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics*, N Engl J Med, 2003;349:1628-35.
 - 12) The Joint Task Force on Practice Parameters, *Drug Allergy: An Updated Practice Parameter*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2010;105:259-273.e78.
 - 13) Zawodniak A, Lochmatter P, Beeler A, Pichler WJ, *Cross-reactivity in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole*, Int Arch Allergy Immunol, 2010;153(2):152-6.
 - 14) Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA et al., *Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis*, Adverse Drug React Toxicol Rev, 1996;15:9-50, IV.
 - 15) Greenberger PA, *Drug allergy*, J Allergy Clin Immunol, 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S464-70, Review.
 - 16) Gruchalla R, Pesenko, RD, Do, TT, Skiest, DJ, *Sulfonamide-induced reactions in patients with AIDS — the role of covalent protein haptentation*, J Allergy Clin Immunol, 1998;101:371-8.
 - 17) Zielinska E, Niewiarowski W, Bodalski J et al., *Genotyping of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in the prediction of idiosyncratic reactions to TMP-SMX in infants*, Pharm World Sci, 1998;20:123-30.
 - 18) Naisbitt D, Gordon S, Pirmohamed M et al., *Antigenicity and immunogenicity of sulphamethoxazole: demonstration of metabolism-dependent haptentation and T cell proliferation in vivo*, Br J Pharmacol, 2001;133:295-305.
 - 19) Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y et al., *Evidence for a role for IL-5*

- and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions*, J Allergy Clin Immunol, 2000;106:1171-6.
- 20) Carrington D, Earl H, Sullivan T, *Studies of human IgE to a sulfonamide determinant*, J Allergy Clin Immunol, 1987;79:442-7.
 - 21) Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K, *Drug induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982*, JAMA, 1986;256:3358-63.
 - 22) Macy E, Poon K-Y, *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects*, Am J Med, 2009;122:778.e1-778.e7.
 - 23) Tan V A K, Gerez I F A, Van Bever H P, *Prevalence of drug allergy in Singaporean children*, Singapore Med J, 2009;50(12):1158-61.
 - 24) Orhan F, Karakas T, Cakir M et al., *Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:82-5.
 - 25) Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E, *Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children*, Pediatr Allergy Immunol, 2008;19:634-8.
 - 26) Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL, *Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting*, Arch Dermatol, 2000;136:849-54.
 - 27) Viola M, Quarantino D, Gaeta F et al., *Allergic reactions to antibiotics, mainly betalactams: Facts and controversies*, Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2005;37(6):223-29.
 - 28) Slatore CG, Tilles SA, *Sulfonamide hypersensitivity*, Immunol Allergy Clin North Am, 2004;24:477-90.
 - 29) Bell TL, Foster JN, Townsend ML, *Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hepatotoxicity in a pediatric patient*, Pharmacotherapy, 2010;30(5):539.
 - 30) Raksha MP, Marfatia YS, *Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients*, Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008;74(1):80.
 - 31) Miah MA, Ahmed SS, Chowdhury SA et al., *Fixed drug eruptions due to cotrimoxazole*, Mymensingh Med J, 2008;17(2 Suppl):S1-5.
 - 32) Sharma VK, Dhar S, *Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India*, Pediatr Dermatol, 1995;12(2):178-83.
 - 33) Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L et al., *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis*, N Engl J Med, 1995;333:1600-7.

- 34) Ding WY, Lee CK and Choon SE, *Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia*, *Int J Dermatol*, 2010;49:834-41.
- 35) Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M et al., *Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis*, *Pediatrics*, 2009;123(2):e297-304.
- 36) Lawley TJ, Bierlory L, Gascon P et al., *A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness*, *N Engl J Med*, 1984;311:1407-13.
- 37) Curtis BR, McFarland JG, Wu GG et al., *Antibodies in sulfonamide induced immune thrombocytopenia recognize calcium-dependent epitopes on the glycoprotein IIb/IIIa complex*, *Blood*, 1994;84:176-83.
- 38) Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB, *Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy*, *Eur J Clin Pharmacol*, 1997;52:183-89.
- 39) Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM et al., *Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia*, *Eur J Haematol Suppl*, 1996;60:23-30.
- 40) Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL et al., *Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population*, *Am J Epidemiol*, 1990;132(2):336-42.
- 41) Martin J, Abbott G, *Serum sickness like illness and antimicrobials in children*, *N Z Med J*, 1995;12;108(997):123-4.
- 42) van der Ven AJAM, Koopmans PP, Vree TB et al., *Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV infection*, *Lancet*, 1991;338:431-3.
- 43) Pirmohamed M, *HIV and drug hypersensitivity*. In Pichler WJ(ed): *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger, 2007, pp.84-94.
- 44) Kennedy CA, Pimentel JA, Lewis DE et al., *Crossover of human immunodeficiency virus-infected patients from aerosolized pentamidine to trimethoprim-sulfamethoxazole: Lack of hematologic toxicity and relationship of side effects to CD4₊ lymphocyte count*, *J Infect Dis*, 1993;168:314-17.
- 45) Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ et al., *Complications of cotrimoxazole in treatment of AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men*, *Lancet*, 1983;2:1109-11.
- 46) Carr A, Cooper D, Penny R, *Allergic manifestation of human immunodeficiency virus (HIV) infection*, *J Clin Immunol*, 1991;11:55-64.

- 47) Coopman SA, Johnson RA, Platt R et al., *Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection*, N Engl J Med, 1993;328:1670-4, IV.
- 48) Simonart T, Parent D, Heenen M et al., *Skin testing in AIDS patients with cutaneous trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity*, Clin Exp Dermatol, 1998;23(1):47.
- 49) Gruchalla RS, Sullivan TJ, *Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazole-poly-L-tyrosine*, J Allergy Clin Immunol, 1991;88(5):784-92.
- 50) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 2003;112(3):629-30.
- 51) Chanock S, Luginbuhl L, McIntosh K, Lipsultz S, *Life-threatening reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric human immunodeficiency virus infection*, Pediatrics, 1994;93:519-21.
- 52) Absar N, Daneshvar H, Beall G, *Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients*, J Allergy Clin Immunol, 1994;93:1001-5.
- 53) Moreno J, Poblete R, Maggio C et al., *Rapid oral desensitization for sulfonamides in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*, Ann Allergy Asthma Immunol, 1995;74:140-6.
- 54) Palusci V, Kaul A, Lawrence R et al., *Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants and children*, Pediatr Infect Dis J, 1996;15:456-60.
- 55) Caumes E, Guernonprez G, Lecomte C et al., *Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus*, Arch Dermatol, 1997;133:465-9.
- 56) Rich J, Sullivan T, Greineder D, Kazanjian P, *Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons*, Ann Allergy Asthma Immunol, 1997;79:409-14.
- 57) Demoly P, Messaad D, Sahla H et al., *Sixhour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients*, J Allergy Clin Immunol, 1998;102:1033-6.
- 58) Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y et al., *A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant*

to T/S, Ann Allergy Asthma Immunol, 2000;85:241-4.

- 59) Kletzel M, Beck S, Esler J et al., *Trimethoprim/sulfamethoxazole oral desensitization in hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus infection with a history of hypersensitivity reactions*, Am J Dis Child, 1991;145:1428-9.

Chinolonici

I chinolonici sono in uso da circa 30 anni per il trattamento di molte infezioni. L'acido nalidixico è stato il primo chinolonico ad essere commercializzato nel 1964.

L'aggiunta di un fluoruro alla molecola iniziale ha prodotto i fluoro-chinoloni con miglioramento dello spettro d'azione antimicrobica di questa classe di antibiotici (1).

I chinolonici sono antibiotici di sintesi che consentono il trattamento anche per via orale di infezioni gravi quali la pielonefrite acuta, osteomieliti da gram-negativi, infezioni da *Pseudomonas Aeruginosa* specialmente in pazienti con fibrosi cistica, otite media cronica suppurativa (alcuni fluoro-chinolonici nuovi hanno una eccellente attività antibatterica nei confronti dello *Streptococcus Pneumoniae*), prostatiti ed infezioni da *Mycobatteri* (2).

La struttura di base dei chinolonici è costituita da uno scheletro biciclico, una piperidina condensata ad un anello aromatico. Il piridone presenta un azoto in posizione 1, un gruppo carbossilico in posizione 3 ed un gruppo carbonilico in posizione 4 (3).

Dal punto di vista chimico le differenze strutturali tra i chinolonici dipendono dal numero e posizione degli atomi di azoto, dalle catene laterali e dagli atomi di fluoruro nella struttura (Figura 1).

Alcuni chinolonici sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica tra cui la ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e la moxifloxacina, mentre altri sono utilizzati di rado o sono stati ritirati addirittura, dal mercato per la loro tossicità (gatifloxacina, gemifloxacina, enoxacina, pefloxacina, temafloxacina, trovafloxacina, sparfloxacina, lomefloxacina, grepafloxacina, clinafloxacina).

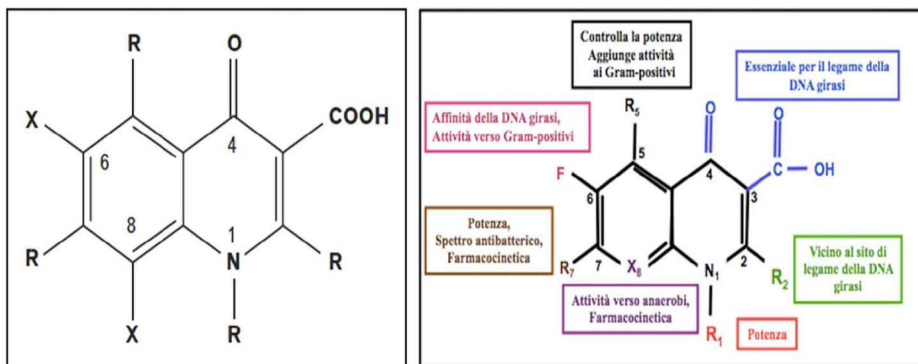
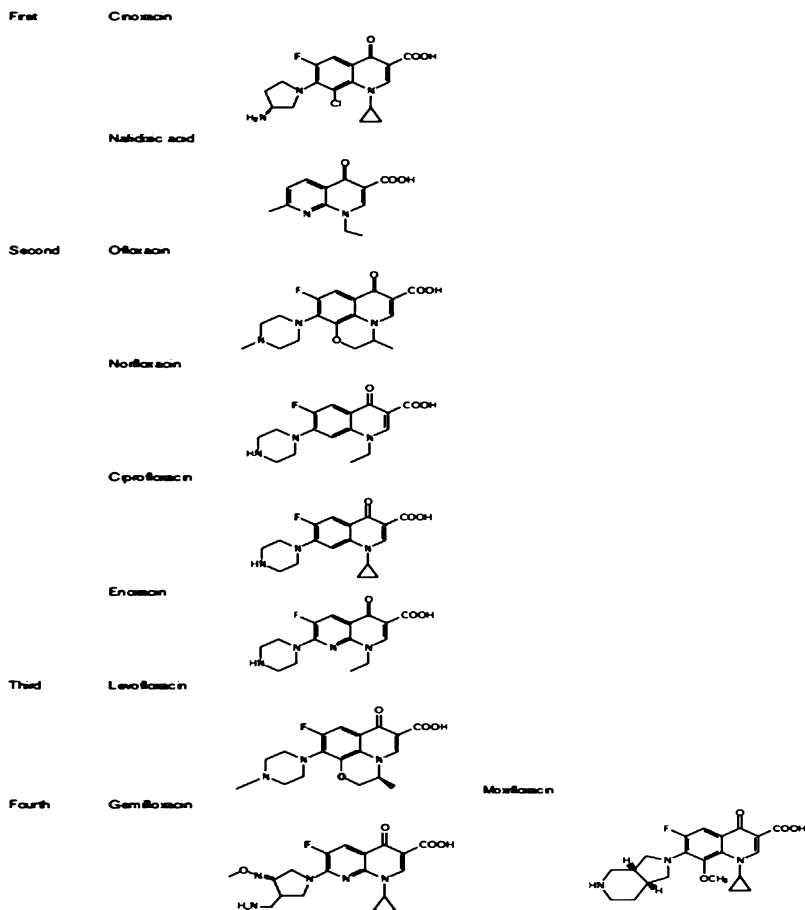


Figura 1. Struttura di base dei chinolonici

Figura 2. Struttura chimica e meccanismo d'azione.
Classificazione dei chinolonici più usati in quattro generazioni

I chinolonici possono essere classificati in base al loro meccanismo d'azione e la loro struttura chimica in quattro generazioni (Figura 2) (4).

Il meccanismo d'azione dei chinolonici si basa sulla inibizione della sintesi del DNA attraverso un blocco della Topoisomerasi II nei gram-negativi e della Topoisomerasi IV nei batteri gram-positivi, provocandone così una morte rapida (5).

I fluorochinoloni sono ben assorbiti dopo la somministrazione orale, hanno una biodisponibilità variabile tra il 50 ed il 100%, una bassa percentuale di legame alle proteine plasmatiche e sono eliminati in parte dal rene.

I chinolonici sono degli antibiotici relativamente ben tollerati anche se si associano a molti effetti collaterali lievi che comprendono disturbi gastroenterici o del sistema nervoso centrale, allergia e fototossicità (6).

Epidemiologia

Le reazioni avverse ai chinolonici suggestive di un meccanismo immunologico sottostante sono molto rare: meno di 1/50.000 trattamenti (2). La frequenza di reazioni da ipersensibilità ai chinolonici sembra essere aumentata nell'ultimo decennio e al momento i fluorochinoloni sono gli antibiotici non beta-lattamici più spesso coinvolti in reazioni allergiche a farmaci.

Sulla base della casistica riportata in letteratura dal 2000, si può affermare che c'è stato un aumento del numero di casi di anafilassi, soprattutto alla moxifloxacina (7).

Questi risultati hanno trovato conferma in studi condotti in Spagna su un largo numero di pazienti con reazioni da ipersensibilità immediata ai chinolonici, dai quali è emerso che la moxifloxacina era responsabile del 63.2% dei casi di ipersensibilità, seguita dalla ciprofloxacina nel 28.9% e dalla levofloxacina nel 7.9%. Inoltre, le reazioni causate dalla moxifloxacina risultavano essere più gravi, con il 75% di casi di anafilassi o shock anafilattici, contro il 54% causato dalla ciprofloxacina (8). L'incidenza di anafilassi da levofloxacina è di 1/1.000.000 pazienti trattati (9). Le reazioni non immediate da ipersen-

sibilità comprendono i MPEs (10,11), le FDEs (12-14), la AGEP (15), la SJS e la TEN (16-18).

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche ai chinolonici possono essere immediate (entro 1 ora dall'assunzione del farmaco), caratterizzate soprattutto dalla presenza di orticaria, angioedema e anafilassi; o non immediate (dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco) con MPEs e FDEs quali manifestazioni cliniche più frequenti (19). Con alcuni chinolonici sono state descritte anche reazioni fatali: trovafloxacin, ciprofloxacina, temafloxacina, ofloxacina, acido nalidixico, gatifloxacina, levofloxacina ed acido pipemidico (2).

Ipersensibilità immediata

I meccanismi che regolano le reazioni da ipersensibilità immediata sono difficili da definire, perché sebbene le manifestazioni cliniche facciano sospettare che alla base vi sia un meccanismo IgE mediato, è molto spesso difficile dimostrare la presenza di IgE specifiche (8,11). In uno studio recente condotto da Sachs et al (7) il 13% dei casi di anafilassi attribuiti ai chinolonici avvenivano entro i primi 3 gg di terapia in pazienti che non avevano mai utilizzato prima quello specifico chinolonico, suggerendo un meccanismo diverso dal riconoscimento IgE-specifico. I tentativi passati di individuare la presenza di IgE specifiche per i chinolonici sono falliti (20,21). La prima dimostrazione in vitro della presenza di IgE specifiche per i chinolonici è stata fornita da Manfredi et al (22) e più tardi dallo studio di Aranda et al (8) che inequivocabilmente hanno dimostrato la presenza di IgE specifiche per i chinolonici usando un dosaggio radioimmunoenzimatico (RIA). Nello studio di Manfredi et al, 55 pazienti con reazioni immediate sono stati testati dopo 1-48 mesi dalla avvenuta reazione. I test di inibizione hanno dimostrato la specificità dei dosaggi di entrambi gli studi e quando la determinazione è stata ripetuta a distanza di tempo nei soggetti che erano risultati positivi c'è stata una riduzione dei livelli di IgE specifiche, con risultati

addirittura negativi in alcuni casi, indicando una avvenuta clearance delle IgE. Di recente la presenza di uno stato di attivazione dei basofili dopo stimolo con i chinolonici è stata dimostrata grazie al Basophil Activation Test (BAT) in pazienti con storia di reazioni da ipersensibilità immediata ai chinolonici, mentre questo test è risultato negativo in coloro che tolleravano il farmaco (8,23). Gli epitopi dei chinolonici riconosciuti dalle IgE non sono stati ancora identificati, anche se la regione che va dalla posizione C2 alla C6 e il gruppo carbossilico in posizione 3 sembrano farne parte (22). Molti studi hanno riportato reazioni allergiche ai chinolonici che si sono verificate entro 1 ora dall'assunzione del farmaco, con manifestazioni cliniche che suggeriscono un meccanismo IgE mediato. Sebbene molti di questi studi siano case reports o brevi case series (15,21,23,24,25,26,27,28), sono stati descritti diversi tipi di reazione immediata dall'anafilassi, allo shock anafilattico, all'orticaria, accompagnate o meno da angioedema. Teoricamente tutti i chinolonici possono essere responsabili di queste manifestazioni cliniche, ma di recente sono stati individuati quelli più spesso coinvolti tra cui la ciprofloxacina, la moxifloxacina e la levofloxacina (8,11,22,29,30). Gli studi che includono una casistica più ampia di pazienti sono raccolti nella Tabella 1.

In pazienti affetti da HIV, sono state descritte molte reazioni causate dalla ciprofloxacina (31-33). I sintomi clinici sono tipicamente caratterizzati da anafilassi, ma i meccanismi patofisiologici responsabili dell'aumentata frequenza di reazione in questi pazienti non sono ben noti (34).

La diagnosi di reazioni da ipersensibilità immediata ai chinolonici è difficile perché i tests cutanei non sono attendibili e mentre alcuni autori considerano gli skin tests utili (25,27,28,29,30), altri hanno descritto un elevato numero di risultati falsamente positivi con i test cutanei (8,11,15,22,35).

Queste discordanze possono essere spiegate con la capacità di alcuni chinolonici di indurre un diretto rilascio di istamina (8).

La Tabella 2 mostra le concentrazioni utilizzate da diversi autori per gli skin tests, anche se molti di questi non sono stati in grado di individuare le concentrazioni non irritanti per i test intradermici (11,23,24,25,27,28,30,35,36).

Tabella 1. Tipi di reazione e farmaci coinvolti in casistiche ampie di soggetti con reazioni da ipersensibilità immediata a chinolonici

N	Reazioni	Chinolonici	Autori
38	Orticaria (31.6%) Anafilassi (42.1%) Shock anafilattico (26.3%)	Moxifloxacina (63.2%); Ciprofloxacina (28.9%) Levofloxacina (7.9%)	Aranda et al.
64	Orticaria (53.1%) Anafilassi (32.8%) Shock anafilattico (14.1%)	Moxifloxacina (23.4%); Ciprofloxacina (43.7%) Levofloxacina (12.5%) Ofloxacina (20.3%)	Seitz et al.
55	Orticaria (85%) Shock anafilattico (13%)	Ciprofloxacina (23.2%) Cinoxacina (23.2%) Lomefloxacina (13%) Ofloxacina (10.1%) Acido Pipemidico (8.7%) Pefloxacina (8.7%) Norfloxacina (5.8%) Acido Nalidixico (2.9%) Rufloxacina (2.9%) Enoxacina (1.4%)	Manfredi et al.
16	Orticaria Anafilassi	Moxifloxacina (43.7%); Ciprofloxacina (31.2%) Ofloxacina (12.5%) Norfloxacina (6.2%) Acido Pipemidico (6.2%)	Venturini et al.
12	Orticaria (66.7%) Anafilassi (33.3%)	Moxifloxacina (15.4%); Ciprofloxacina (38.5%) Levofloxacina (38.5%) Norfloxacina (8.3%)	Lobera et al.

Molto recentemente Broz et al (37) hanno validato le concentrazioni massime non irritanti per i test intradermici con la ciprofloxacina (in soluzione salina 1:300; in albumina 1:1000). Concentrazioni simili non irritanti sono state descritte in letteratura da altri autori (38,39). Lo studio di Empedrad et al (35) che stabilisce le concentrazioni massime irritanti per i test intradermici a livelli molto bassi di diluizione pone il sospetto che il potere irritante sia legato più agli additivi che al farmaco in sé.

Per quanto riguarda i tests in vitro, il RIA ed il BAT sono stati impiegati con risultati promettenti.

Sono stati pubblicati due studi in cui è stato utilizzato il RIA in pazienti con reazioni da ipersensibilità immediata ai chinolonici e sebbene

Tabella 2. Concentrazioni non irritanti per i tests cutanei con i chinolonici

Chinolonic	SPT	ID	Paz/Controlli	Autori
Moxifloxacin	4 mg/ml	0.004 mg/ml	1/10	Sanchez-Morillas et al. Ben Said et al. Gonzalez-Mancebo et al. Chang et al. Seitz et al. Fukushima K et al.
	5 mg/ml	0.005 mg/ml	5/nd	
	1-20 mg/ml	-	1/5	
	-	0.005-0.05 mg/ml	3/nd	
	1.6 mg/ml	-	19/nd	
	5-0.5 40 mg/ml	-	-	
Ciprofloxacin	1 mg/ml	0.01-0.001 mg/ml	1/10	
	1 mg/ml	0.001 mg/ml	1/5	
	-	0.005-0.05 mg/ml	3/nd	
	2 mg/ml	-	19/nd	
	0.02 mg/ml	0.02 mg/ml	6/10	
	0.02 mg/ml	0.002 mg/ml	12/10	
	-	-	0/25	
	20 mg/ml	-	-	
Levofloxacin	5 mg/ml	0.005-0.05 mg/ml	1/10	
	5 mg/ml	0.005 mg/ml	5/nd	
	1-10 mg/ml	-	1/5	
	-	0.005-0.05 mg/ml	3/nd	
	5 mg/ml	-	19/nd	
	5 mg/ml	0.05 mg/ml	6/10	
	5 mg/ml	0.05 mg/ml	12/10	
	0.025 mg/ml	0.025 mg/ml	0/25	
Pazufloxacin	5-0.5 mg/ml	-	-	Fukushima K et al.
Garenoxacin	20 mg/ml	-	-	Fukushima K et al.
Ofloxacin	20 mg/ml	-	-	Fukushima K et al.

la specificità in entrambi sia risultata del 100%, in uno si è ottenuto il 54.5% di risultati positivi (22) e nell'altro il 28.9% (8). Entrambi gli studi hanno utilizzato la stessa metodica in vitro e lo stesso approccio clinico per la selezione dei pazienti, inoltre entrambi avevano un breve intervallo di tempo tra l'avvenuta reazione e l'esecuzione del test, sebbene differissero per il chinolonico coinvolto e per il tipo di reazioni descritte. Nello studio di Manfredi et al (22) la manifestazione clinica più frequente era l'orticaria (85%), con appena il 13% di casi di anafilassi, e i farmaci più spesso coinvolti erano la ciprofloxacin (23%) e la cinoxacin (23%).

Nello studio di Aranda et al (8), i 2/3 dei casi analizzati avevano sviluppato una reazione grave, con la moxifloxacin (63.2%) che era anche il chinolonico più frequentemente coinvolto, mentre la ciprofloxacina era al secondo posto (28.9%).

Per quanto riguarda il BAT, sono stati descritti studi preliminari su una casistica limitata di pazienti ed anche i risultati per il momento rimangono contraddittori (11,23,30). Due degli studi effettuati hanno utilizzato il CD63 come marcatore di attivazione dei basofili. Il primo è stato condotto su 4 pazienti con anafilassi dopo il TPO (11,30), ed il secondo su sei casi diagnosticati con skin tests o TPO. In quest'ultimo si è avuta una scarsa attivazione dei basofili utilizzando, però, chinolonici diversi dai 4 casi di anafilassi.

In un altro studio di Ben Said et al (23), il BAT è stato studiato in cinque pazienti con anafilassi da chinolonici risultati positivi agli skin tests, attraverso l'utilizzo del CD203c come marker di attivazione dei basofili. I pazienti studiati sono risultati tutti positivi al BAT, mentre i controlli sono risultati negativi, pertanto questo studio sostiene l'utilità del BAT nella diagnosi di allergia ai chinolonici.

Il gruppo spagnolo di Aranda et al (8) ha recentemente indagato l'utilità del BAT su una ampia casistica di pazienti con ipersensibilità immediata ai chinolonici, utilizzando il CD63 come marker di attivazione dei basofili. Il 71.05% dei pazienti sono risultati positivi con una doppia positività individuata anche con il RIA, pertanto non vi era alcun miglioramento della sensibilità del work up diagnostico quando entrambi questi tests in vitro venivano combinati. Inoltre, il BAT risultava positivo nel 69% dei casi di reazioni gravi rendendo così possibile evitare in queste condizioni il TPO per avere la conferma diagnostica.

Il TPO è stato ampiamente utilizzato per la diagnosi di reazioni immediate ai chinolonici (8,11,15,23,24,25,27,28,29,30) anche se questa procedura non è esente da rischi specialmente in caso di reazioni immediate che possono essere anche gravi.

Il TPO viene eseguito in singolo cieco, placebo controllato, in ambiente ospedaliero alla concentrazione di chinolonico raccomandata (8,11) (Tabella 3).

Tabella 3. Dosi raccomandate per il TPO con chinolonici in soggetti adulti

	Dosi dei chinolonici (mg)			
	Ofloxacin	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
Prima	5	5	5	5
Seconda	25	50	50	50
Terza	50	100	100	100
Quarta	100	150	150	100
Quinta	200	200	200	150

Tra le varie indicazioni del TPO c'è anche quella di confermare la tolleranza al farmaco sospetto come nello studio di Seitz et al (11), dove solo l'11.8% dei pazienti con una chiara storia di reazione immediata ai chinolonici, sottoposti al TPO con il chinolonico in causa, è risultato realmente allergico.

Pertanto, in questo studio nel 90% dei pazienti c.a. è stato possibile escludere la presenza di ipersensibilità immediata al farmaco, rafforzando quanto già noto e cioè che la sola storia clinica non è spesso, sufficiente per una diagnosi di certezza.

Inoltre, Venturini et al (29) hanno effettuato il TPO sia in pazienti risultati positivi che negativi ai tests cutanei ottenendo solo un 5% di positivi nel gruppo dei pazienti con tests cutanei negativi, mentre il 50% dei pazienti con tests cutanei positivi sono risultati positivi anche al TPO. Tutti i tests di provocazione orale positivi hanno presentato come manifestazione clinica l'orticaria. Questo studio ha dimostrato che i tests cutanei possono dare risultati falsamente positivi e che il TPO è il gold standard nel work up diagnostico allergologico.

Allo stesso tempo i tests cutanei possono anche dare risultati falsamente negativi (20).

Ipersensibilità non immediata

Pochi studi hanno indagato i meccanismi alla base delle reazioni da ipersensibilità non immediata da chinolonici.

Schmid et al (10) hanno dimostrato che queste reazioni possono essere guidate da una risposta T cellulo-mediata diretta contro lo specifico

chinolonico, suggerendo in questo caso che non è necessario che il farmaco venga metabolizzato o processato.

In seguito alla esposizione agli UVA, i chinolonici si possono anche legare covalentemente ad alcune proteine, dando inizio così ad una risposta immunologica. Le cellule dendritiche, infatti, una volta "fotomodificate" possono indurre fotoallergia. L'anello piperazinilico in posizione 7 è molto probabilmente, il sito di legame foto-proteico (40). Le reazioni cutanee dovute all'impiego di fluorochinolonici si verificano nello 0.5-10% dei soggetti trattati e di solito sono reversibili (41).

I MPEs, le FDEs e le reazioni fotoallergiche sono quelle più spesso descritte anche se nella maggior parte dei casi come per l'AGEP, la SJS e la TEN si tratta di singoli case reports (12,13,14,15,16,17,18).

È stato descritto anche un caso in età pediatrica di LABD (Linear Immunoglobulin A bullous disease), manifestazione cutanea a coinvolgimento mucoso più tipica dell'età adulta (42).

Schimd et al (10) hanno descritto sei pazienti con reazioni non immediate: 4 esantemi e 2 AGEP indotte in 4 casi da ciprofloxacina, in uno da moxifloxacina e ciprofloxacina e in un altro da norfloxacina.

Successivamente, Seitz et al (11) in un gruppo di 37 pazienti con reazioni da ipersensibilità non immediata ai chinolonici hanno descritto: 29 MPEs, 7 FDEs, 1 AGEP, indotti dalla ciprofloxacina in 17 casi, ofloxacina in 6 casi, levofloxacina in 8 casi e moxifloxacina in 6 casi.

Venturini et al (29) hanno studiato 10 pazienti con MPE e orticaria ritardata causati da: in 4 casi ciprofloxacina, in 3 norfloxacina, in uno ofloxacina, in uno moxifloxacina ed in uno acido pipemidico.

L'utilità dei PTs e delle ID a lettura tardiva è molto discusso. Alcuni autori hanno trovato una positività dei PTs nel 50% delle reazioni non immediate (10), mentre altri autori (11) non hanno trovato alcun risultato positivo.

Per quanto riguarda i tests intradermici è stata riportata una loro positività nel 70% dei casi anche se non può essere esclusa la possibilità di risultati falsamente positivi (29). I test intradermici a lettura tardiva sono gli stessi utilizzati nelle reazioni da ipersensibilità immediata (29).

I PTs sono stati eseguiti utilizzando le compresse di fluorochinolonici

(250 mg di ciprofloxacina, 200 mg di ofloxacina, 250 mg di levofloxacina e 500 mg di moxifloxacina) sbriciolate in un mortaio e diluite con 1 ml di soluzione salina (10,11). I PTs con i chinolonici sono stati utilizzati in vari studi ad una concentrazione del 10-25%.

La sensibilità dei PTs è inferiore a quella del LTT (43). Il LTT è stato impiegato nella diagnostica in vitro delle reazioni tardive ed è risultato positivo per la ciprofloxacina e la moxifloxacina in tutti e sei i casi studiati con storia di reazione tardiva, mentre il test è risultato negativo nei controlli (10).

Dai risultati di Seitz et al (11), analogamente a quanto descritto per i pazienti allergici alla penicillina (44), il TPO è il migliore test diagnostico nei casi di ipersensibilità ritardata ai chinolonici. Il 7% dei TPO sono risultati positivi, mentre tutti i pazienti esaminati avevano tests cutanei negativi.

Nello studio di Venturini et al (29) il TPO è risultato positivo nel 30% dei pazienti con reazioni non immediate.

Cross-reattività

La cross-reattività tra chinolonici è stata studiata per le reazioni immediate. Uno studio di qualche anno fa ha descritto la presenza di cross-reattività attraverso il TPO in tre pazienti: in uno tra norfloxacina e acido nalidixico, in uno tra ciprofloxacina e acido pipemidico, e in un altro tra acido pipemidico e nalidixico con buona tolleranza verso la norfloxacina (20).

Questi primi risultati indicano un elevato grado di cross-reattività tra i chinolonici di prima e seconda generazione.

La cross-reattività con i chinolonici di più nuova generazione come la moxifloxacina è più bassa.

Sanchez Morillas et al (27) hanno descritto un caso di anafilassi dalla moxifloxacina in un paziente che tollerava, invece, la levofloxacina; Chang B et al (25) hanno descritto tre pazienti con orticaria e anafilassi dalla moxifloxacina che in due casi tolleravano la ciprofloxacina. Gonzalez I et al (28) hanno studiato 3 casi di ipersensibilità immediata alla moxifloxacina, di cui uno tollerava la ciprofloxacina, uno la cipro e le-

vofloxacin e uno ha sviluppato una reazione da ipersensibilità immediata alla ciprofloxacina.

Quanto riportato dagli studi pubblicati, ci consente di ipotizzare che molti pazienti che descrivono reazioni immediate alla moxifloxacina potrebbero tollerare la ciprofloxacina ed anche la levofloxacina.

Comunque, quando questi autori hanno studiato la cross-reattività tra chinolonici tutti e 3 i pazienti con ipersensibilità immediata alla ciprofloxacina, reagivano alla moxifloxacina e uno anche alla levofloxacina, pertanto la cross-reattività non è un fenomeno bilaterale. Sono stati descritti diversi pattern di cross-reattività, alcuni cloni di cellule T riconoscono solo la ciprofloxacina, alcuni riconoscono due chinolonici e altri riconoscono fino a 5 molecole diverse di chinolonici (10).

Per quanto riguarda la levofloxacina, uno studio ne ha dimostrato il basso grado di cross-reattività, 4 su 5 pazienti con reazioni da ipersensibilità immediata alla ciprofloxacina avevano tollerato la levofloxacina e 3 su 4 allergici alla levofloxacina avevano tollerato la ciprofloxacina (30).

Gli studi in vitro che analizzano la cross-reattività in caso di reazioni immediate (8,22) e non-immediate (10) sono di difficile interpretazione e possono anche sovrastimare il grado di cross-reattività tra i chinolonici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hooper DC, Wolfson JS, *Fluoroquinolone antimicrobial agents*, N Engl J Med, 1991;324(6):384-94, Review.
- 2) Campi P, Pichler WJ, *Quinolone hypersensitivity*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003;3(4):275-81, Review.
- 3) Núñez Otero V, Limeres Posse J, Carmona IT, Diz Dios P, *Efficacy of fluoroquinolones against pathogenic oral bacteria*, Mini Rev Med Chem 2009;9(10):1147-58, Review.
- 4) Ball P, *Quinolone generations: natural history or natural selection?*, J Antimicrob Chemother, 2000;46 Suppl T1:17-24.
- 5) Hooper DC, *Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones*, Clin Infect Dis, 2001;15;32 Suppl 1:S9-S15.

- 6) Bertino J Jr, Fish D, *The safety profile of the fluoroquinolones*, Clin Ther, 2000;22(7):798-817; discussion 797, Review.
- 7) Sachs B, Riegel S, Seebeck J et al., *Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use*, Drug Saf, 2006;29(11):1087-100.
- 8) Aranda A, Mayorga C, Ariza A et al., *In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones*, Allergy, 2011;66(2):247-54.
- 9) Carbon C, *Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones*, Chemotherapy, 2001;47 Suppl 3:9-14; discussion 44-8.
- 10) Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ, *T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity*, Clin Exp Allergy, 2006;36(1):59-69.
- 11) Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A, *Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity*, Clin Exp Allergy, 2009;39(11):1738-45.
- 12) Fernandez-Rivas M, *Fixed drug eruption (FDE) caused by norfloxacin*, Allergy, 1997;52(4):477-8.
- 13) Alonso MD, Martín JA, Quirce S et al., *Fixed eruption caused by ciprofloxacin with cross-sensitivity to norfloxacin*, Allergy, 1993;48(4):296-7.
- 14) García Rodríguez R, Galindo Bonilla PA, Feo Brito FJ et al., *Chronic desensitization to quinolones in fixed drug eruption*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2011;21(1):76-7.
- 15) Scherer K, Bircher AJ, *Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones*, Curr Allergy Asthma Rep, 2005;5(1):15-21, Review.
- 16) Davila G, Ruiz-Hornillos J, Rojas P et al., *Toxic epidermal necrolysis induced by levofloxacin*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2009;102(5):441-2.
- 17) Yoon SY, Bae YJ, Cho YS et al., *Toxic epidermal necrolysis induced by ofloxacin*, Acta Derm Venereol, 2010;90(5):550-1.
- 18) Islam AF, Rahman MS, *Levofloxacin-induced fatal toxic epidermal necrolysis*, Ann Pharmacother, 2005;39(6):1136-7.
- 19) Mayorga C, Torres MJ, Fernandez J et al., *Cutaneous symptoms in drug allergy: what have we learnt?*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009;9(5):431-6, Review.

- 20) Dávila I, Diez ML, Quirce S et al., *Cross-reactivity between quinolones, Report of three cases*, Allergy, 1993;48(5):388-90.
- 21) Davis H, McGoodwin E, Reed TG, *Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin*, Ann Intern Med, 1989;15;111(12):1041-3.
- 22) Manfredi M, Severino M, Testi S et al., *Detection of specific IgE to quinolones*, J Allergy Clin Immunol, 2004;113(1):155-60.
- 23) Ben Said B, Berard F, Bienvenu J et al., *Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones*, Allergy, 2010;65(4):535-6.
- 24) González-Mancebo E, Fernández-Rivas M, *Immediate hypersensitivity to levofloxacin diagnosed through skin prick test*, Ann Pharmacother, 2004;38(2):354.
- 25) Chang B, Knowles SR, Weber E, *Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature*, Ann Pharmacother, 2010;44(4):740-5.
- 26) Kelesidis T, Fleisher J, Tsiodras S, *Anaphylactoid reaction considered ciprofloxacin related: a case report and literature review*, Clin Ther, 2010 Mar;32(3):515-26.
- 27) Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerria P, Reaño-Martos M et al., *Systemic anaphylaxis caused by moxifloxacin*, Allergol Immunopathol (Madr), 2010;38(4):226-7.
- 28) González I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD, *Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2005;15(2):146-9.
- 29) Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD et al., *In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2007;17(6):393-8.
- 30) Lobera T, Audicana MT, Alarcón E et al., *Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin*, J Investig Allergol Clin Immunol, 2010;20(7):607-11.
- 31) Peters B, Pinching AJ, *Fatal anaphylaxis associated with ciprofloxacin in a patient with AIDS related complex*, BMJ, 1989;4;298(6673):605.
- 32) Wurtz RM, Abrams D, Becker S et al., *Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients*, Lancet, 1989;29;1(8644):955-6.

- 33) Berger TG, Franklin N, *Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin in a patient infected with the human immunodeficiency virus*, J Am Acad Dermatol, 1992;26(2 Pt 1):256-7.
- 34) Ho DY, Song JC, Wang CC, *Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin*, Ann Pharmacother, 2003;37(7-8):1018-23.
- 35) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 2003;112(3):629-30.
- 36) Fukushima K, Nakatsubo M, Noda M et al., *Anaphylaxis due to intravenous levofloxacin with tolerance to garenoxacin*, Intern Med, 2012;51(13):1769-72.
- 37) Brož P, Harr T, Hecking C et al., *Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin*, Allergy, 2012;67(5):647-52.
- 38) Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S et al., *Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions*, Contact Dermatitis, 2001;45(5):265-8.
- 39) Erdem G, Staat MA, Connelly BL, Assa'ad A, *Anaphylactic reaction to ciprofloxacin in a toddler: successful desensitization*, Pediatr Infect Dis J, 1999;18(6):563-4.
- 40) Tokura Y, Seo N, Fujie M, Takigawa M, *Quinolone-photoconjugated major histocompatibility complex class II-binding peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy*, J Invest Dermatol, 2001;117(5):1206-11.
- 41) Burdge DR, Nakielna EM, Rabin HR, *Photosensitivity associated with ciprofloxacin use in adult patients with cystic fibrosis*, Antimicrob Agents Chemother, 1995;39(3):793.
- 42) Auerbach JS, Hom J, *Ciprofloxacin-induced immunoglobulin A disease*, Am J Emerg Med, 2010;28(5):641.e1-3.
- 43) Nyfeler B, Pichler WJ, *The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity*, Clin Exp Allergy, 1997;27(2):175-81.
- 44) Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N et al., *Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test*, Clin Exp Allergy, 2008;38(5):822-8.

Glicopeptidi

I glicopeptidi sono una classe di antibiotici utilizzata sempre con maggior frequenza a causa del numero sempre maggiore di infezioni causate da stafilococchi meticillino-resistenti. Questa classe di antibiotici comprende la vancomicina, la teicoplanina, la bacitracina e la polimixina.

Nella Figura 1 è riportata la struttura chimica dei due glicopeptidi più utilizzati in commercio.

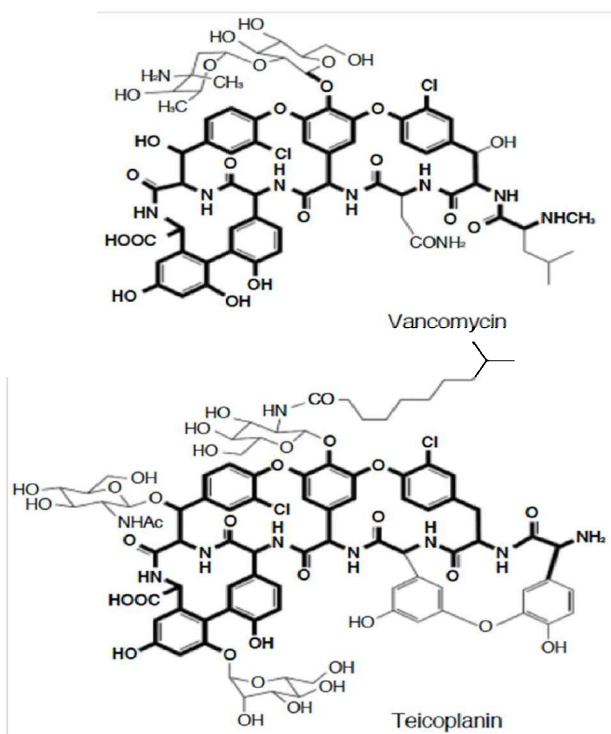


Figura 1. Vancomicina e Teicoplanina

Vancomicina

È un antibiotico glicopeptidico utilizzato nella profilassi e nel trattamento di gravi infezioni causate da batteri gram-positivi (1).

In particolare la vancomicina è impiegata nel trattamento di infezioni da *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistenti (2).

La vancomicina può essere somministrata per via endovenosa nel trattamento di infezioni sistemiche, per via orale nel trattamento della colite pseudomembranosa e per nebulizzazione (off-label). Recentemente è stato riportato anche un effetto immunomodulante della vancomicina sulle cellule T regolatorie, nel trattamento in età pediatrica delle malattie infiammatorie croniche interstinali e della colangite sclerosante primitiva (3).

In uno studio retrospettivo di coorte condotto in un periodo di 10 anni (1995-2004), su una popolazione pediatrica con storia di reazioni avverse è stato riportato che gli antibiotici (penicilline, cefalosporine e glicopeptidi) sono i farmaci più spesso responsabili. Tra le singole classi la vancomicina è risultata quella più spesso in causa. In particolare, in questo studio la vancomicina risultava essere la causa più frequente di reazioni cutanee lievi come il flushing e i rashes associati a prurito (4).

Le reazioni da ipersensibilità indotte dalla vancomicina avvengono nel 5-14% dei bambini trattati e nel 1.6-35% degli adulti (5).

La vancomicina può essere causa di due tipi di reazioni da ipersensibilità: la "Red Man Syndrome" (RMS, non-immunomediata) e l'anafilassi (immunomediata) (6).

Sebbene la RMS sia la manifestazione clinica di ipersensibilità più frequente, l'anafilassi anche se rara è stata descritta in letteratura e non se ne conosce la reale incidenza (7).

Red Man Syndrome (RMS)

È la più frequente reazione avversa descritta con la vancomicina con una incidenza del 5-50% (8-10) nei pazienti ospedalizzati in trattamento con vancomicina ad una velocità di infusione di 1 gr/ora. Comunque, l'incidenza diventa del 30% nei soggetti che ricevono l'infusione della stessa dose del farmaco in 2 ore (11). Dalla letteratura emerge che i dati sull'incidenza della RMS sono scarsi e solo pochi studi sono stati condotti in modo sistematico in età pediatrica. Molti dei casi di RMS sono stati descritti negli adulti (12). Secondo Sivagnanam S et al le reazioni più gravi da vancomicina avvengono in soggetti giovani (età < 40 anni) ed in particolare nei bambini (13).

Uno studio retrospettivo condotto su 650 bambini che erano stati sot-

toposti a trattamento con vancomicina ha riportato una bassa incidenza di RMS (1.6%). Altri studi sono stati condotti su casistiche più limitate di pazienti e descrivono manifestazioni cliniche variabili, tra cui anche l'ipotensione (14-16).

Un recente studio ha cercato di identificare i possibili fattori di rischio associati alla RMS e ha valutato il ruolo potenziale di singoli polimorfismi nucleotidici (17).

Da questo studio è emerso che la razza caucasica, l'età $\geq$ ai due anni, una storia precedente di RMS, il dosaggio elevato di vancomicina ≥ 10 mg/kg o l'elevata concentrazione ≥ 5 mg/ml e il preventivo utilizzo di antistaminici sembrano essere fattori di rischio significativi per lo sviluppo della RMS. Mentre, le varianti genetiche nel metabolismo o nei recettori dell'istamina non sembrano rappresentare dei significativi fattori di rischio.

I sintomi della RMS sono tipicamente correlati ad una infusione endovenosa veloce del farmaco ($>$ ad 1 ora). Per tale motivo si raccomanda l'infusione endovenosa del farmaco in forma diluita e lentamente (>60 minuti; massima velocità di infusione pari a 10 mg/min per dosi > 500 mg). Questa sindrome di solito compare dopo 4-10 minuti dall'inizio dell'infusione del farmaco o subito dopo il termine dell'infusione ed è caratterizzata da flushing e/o dalla comparsa di un rash eritematoso che colpisce la faccia, il collo (red neck syndrome) e la parte superiore del dorso. Queste manifestazioni cliniche sono dovute ad un meccanismo non specifico di degranolazione dei mastociti o basofili e la reazione non è IgE-mediata. La gravità della reazione può aumentare con le dosi successive o si può verificare per la prima volta anche dopo che sono state somministrate e tollerate altre dosi del farmaco. È possibile, anche, che la RMS si verifichi alla fine o subito dopo la fine di una infusione durata 90-120 minuti in pazienti già sottoposti a terapia con vancomicina da più di 7 giorni senza che si siano avute reazioni precedenti (13).

La RMS può seguire anche la somministrazione del farmaco per via orale o intraperitoneale (descrizione di case reports) (6).

Meno frequentemente la RMS si può associare a tachicardia, ipotensione e angioedema.

Le manifestazioni cliniche possono essere trattate o prevenute con

antistaminici e sono meno frequenti se si riduce ulteriormente la velocità di infusione del farmaco.

Secondo alcuni autori, infatti, il pretrattamento con antistaminici (anti-H1 e possibilmente anti-H2) può essere benefico (13).

Alcuni studi suggeriscono di associare anti-H1 e anti H2 nella profilassi della RMS (18).

In realtà nello studio più recente di Myers AL et al (17) sui fattori di rischio della RMS, gli antistaminici non solo non sembrerebbero avere un ruolo protettivo per lo sviluppo di malattia quando preventivamente somministrati prima di una terapia con vancomicina, ma addirittura ne costituirebbero un fattore di rischio. Questi risultati sottolineano la natura complessa della RMS e suggeriscono non solo il coinvolgimento del pathway istaminergico, ma anche il ruolo di altri pathways infiammatori che possono provocare o meno il rilascio di istamina (es. l'attivazione complemento-mediata delle mastcellule).

I disturbi legati al prurito o al flushing sono di solito autolimitantesi e si risolvono dai 20 minuti fino ad alcune ore dopo la sospensione dell'infusione del farmaco e raramente assumono il carattere di manifestazioni gravi.

Tuttavia, è possibile che la vancomicina possa provocare reazioni gravi come tossicità cardiaca, ipotensione fino alla morte per arresto cardiaco (19,20).

Infine, la RMS può essere provocata anche da altri farmaci tra cui antibiotici (ciprofloxacina, amfotericina B, rifampicina e teicoplanina). Inoltre, la combinazione di questi farmaci con la vancomicina può amplificare l'entità della reazione. Infine, altri farmaci come miorilassanti, oppioidi e mezzi di contrasto se somministrati insieme alla vancomicina possono esacerbare la RMS in quanto anche questi agiscono da istamino-liberatori (13).

Anafilassi da vancomicina

L'anafilassi è una reazione immunomediata dagli anticorpi IgE ed è indipendente dalla velocità di infusione del farmaco.

La ri-somministrazione della vancomicina durante un episodio di

anafilassi può portare all'arresto respiratorio. Inoltre, nel trattamento e/o profilassi della reazione anafilattica non trovano indicazione gli antistaminici (7), pertanto l'unico modo per portare a termine il trattamento antibiotico con la vancomicina è la desensibilizzazione (21).

In un recente lavoro di Kupstaite R et al sono stati raccolti i casi di anafilassi da vancomicina descritti in letteratura e si è potuto osservare che tutti sono avvenuti in soggetti adulti ad eccezione di un caso descritto in un lattante di 7 mesi (22).

Più recentemente è stato descritto il primo caso di anafilassi in un paziente affetto da fibrosi cistica in trattamento con Vancomicina per via orale (23).

Altre reazioni avverse

La vancomicina può causare anche altre manifestazioni cliniche a prevalente interessamento cutaneo tra cui l'EMP, l'AGEP, la LABD (24-29), le vasculiti (30), la FDE (31), la TEN (32), la DRESS (33) e la SJS (34).

In caso di reazione cutanea con la vancomicina (es. RMS) o in caso di reazioni cutanee tardive, una scelta alternativa può essere quella di cambiare antibiotico in base allo spettro d'azione. Sebbene la teicoplanina (una molecola di più recente utilizzo), si associ ad una più bassa insorgenza di reazioni cutanee, non vi sono evidenze sulla sua sicurezza in pazienti con precedente reazione alla vancomicina (35). È stata, infatti, descritta la possibile cross-reazione tra i due farmaci (36).

L'identificazione di pazienti a rischio di reazioni da ipersensibilità immunomediata alla vancomicina sarebbe molto utile allo scopo di prevenire eventuali reazioni allergiche nei confronti del farmaco.

I metodi diagnostici a disposizione oggi tra cui gli SPTs, i tests intradermici, i tests in vitro (determinazione di IgE specifiche o BAT) vengono impiegati nonostante la loro utilità sia ancora discussa.

Anche la utilità della esecuzione dei tests cutanei con vancomicina è dubbia. In una casistica di 10 soggetti sani volontari tutti presentavano test intradermico positivo alla concentrazione di 10 microgrammi di vancomicina per ml (37). Comunque è ancora oggetto di dibattito se una concentrazione inferiore di vancomicina per i tests intradermici debba

essere ricercata e sia utile ai fini dell'identificazione dei soggetti allergici (37). Al contrario ci sono lavori che mostrano una frequente negatività dei tests cutanei per vancomicina (38,39).

La concentrazione ottimale di vancomicina che può essere utilizzata nei tests cutanei non è ancora stata stabilita.

Test per Vancomicina secondo Polk RE et al (37):

Skin Prick test:

Vancomicina diluita (1 mg/ml);

Controllo positivo (istamina 10 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

In caso di negatività si eseguono i test intradermici:

Vancomicina diluita (0.001 mg/ml);

Controllo positivo (istamina 1 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

se negativo: vancomicina diluita (0.01 mg/ml).

Test per vancomicina secondo Empedrad et al (40):

Skin Prick test:

Vancomicina (50 mg/ml);

Controllo positivo (istamina 10 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

In caso di negatività si eseguono i test intradermici:

Vancomicina diluita (0.005 mg/ml);

Controllo positivo (istamina 1 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

Non si conosce il valore predittivo positivo o negativo degli skin tests per la vancomicina. Il test va interpretato con cautela. Reazioni falsamente positive si possono verificare a 0.01 mg/ml (37).

Patch Tests per la vancomicina:

Vancomicina diluita al 10%;

Patch Tests per teicoplanina:

Teicoplanina diluita al 4%;

Alcuni reports in passato riportavano una concentrazione variabile dallo 0.05-5% per i PTs con la vancomicina (41,42).

Anche se la concentrazione standard per i PTs con la vancomicina non è ancora stata stabilita, la diluizione al 10% è certamente quella più utilizzata (43).

20 controlli sani a cui sono stati applicati PTs con vancomicina diluita al 10% e teicoplanina diluita al 4% sono risultati tutti negativi.

I PTs non hanno alcun valore predittivo, né sono stati standardizzati per individuare la presenza di cross-reattività tra i glicopeptidi (21).

I tests in vitro per la determinazione delle IgE specifiche per la vancomicina sono meno sensibili degli skin tests e generalmente l'antigene da testare non è disponibile o non è conosciuto.

Protocolli di desensibilizzazione

Diversi autori hanno riportato la possibilità di attuare un protocollo di desensibilizzazione per la vancomicina nei soggetti allergici (44-48). I protocolli descritti in letteratura variano per l'iniziale velocità di infusione e per la durata totale della infusione, pertanto possono essere classificati in base agli intervalli di desensibilizzazione in un protocollo rapido ed uno lento.

Nel protocollo rapido la durata e la dose necessaria per la desensibilizzazione possono essere ridotte, ma questo significa che una dose più alta di farmaco sia somministrato in un più breve tempo, pertanto il rischio di reazioni da ipersensibilità immediata è maggiore.

La desensibilizzazione per la vancomicina può essere attuata sia in caso di anafilassi, che in caso di RMS (7).

Quattro diversi protocolli di desensibilizzazione rapida sono stati impiegati in cinque studi pubblicati (38,46,47,48,49), mentre il protocollo di desensibilizzazione lenta è stato descritto da Lin RY (50) (vancomicina infusa alla concentrazione di 0.001 mg/min per 5 ore il primo giorno con un graduale aumento della dose di infusione fino a raggiungere la dose terapeutica in due settimane) ed è stato anche impiegato in un paziente in cui era fallito il tentativo di desensibilizzazione rapida (45).

Il protocollo di desensibilizzazione rapida prevede degli intervalli

tra le dosi di 10-30 minuti ed il tempo massimo richiesto per una completa desensibilizzazione è di 100-300 minuti.

Cross-reattività tra glicopeptidi

La teicoplanina e la vancomicina hanno una simile efficacia clinica e antibatterica e la possibilità di cross-reazione è dovuta alla loro simile struttura molecolare. Studi di metanalisi suggeriscono la bassa possibilità di avere reazioni avverse sia con teicoplanina che con vancomicina (51,52).

In letteratura sono stati descritti pochi case reports sulla possibile cross-reattività tra vancomicina e teicoplanina e sono state riportate manifestazioni cliniche variabili: neutropenia (53,54,55); rash maculo-papulare (56); rash eritrodermico (38); vasculite (30); DRESS (43,57).

Bernedo N et al (41) hanno descritto un caso di doppia positività al PT per vancomicina e teicoplanina in un paziente con ipersensibilità alla vancomicina. In questo studio però la teicoplanina non è stata somministrata, pertanto non è stata confermata la potenziale ipersensibilità a questo farmaco.

In un recente studio è stata valutata la possibilità di reazione alla teicoplanina quando impegnata in soggetti con reazioni da ipersensibilità alla vancomicina (58). Da questo studio emerge che la possibilità di disordini ematologici è maggiore in soggetti con ipersensibilità alla vancomicina che passano al trattamento con teicoplanina. Pertanto, in caso di cross-reattività tra i due glicopeptidi è possibile utilizzare il linezolid, alternativa efficace e sicura nel trattamento di infezioni gravi (es. osteomieliti, ascessi da germi sensibili ai glicopeptidi).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG et al., *EFNS Task Force, EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults*, Eur J Neurol, 2008;15(7):649-59.

- 2) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*, Clin Infect Dis, 2011;1;52(3):285-92.
- 3) Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y et al., *Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis*, J Clin Immunol, 2013;33(2):397-406.
- 4) Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J, *Adverse drug reactions among children over a 10-year period*, Pediatrics, 2006;118(2):555-62.
- 5) Marik PE, Ferris N, *Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin*, Pharmacotherapy, 1997;17(6):1341-4.
- 6) McAuley MA, *Allergic reaction or adverse drug effect: correctly classifying vancomycin-induced hypersensitivity reactions*, J Emerg Nurs, 2012;38(1):60-2.
- 7) Wazny LD, Daghigh B, *Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity*, Ann Pharmacother, 2001;35(11):1458-64.
- 8) Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC 3rd, *Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis*, J Infect Dis, 1991;164(6):1180-5.
- 9) O'Sullivan TL, Ruffing MJ, Lamp KC et al., *Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin*, J Infect Dis, 1993;168(3):773-6.
- 10) Rybak MJ, Bailey EM, Warbasse LH, *Absence of "red man syndrome" in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin*, Antimicrob Agents Chemother, 1992;36(6):1204-7.
- 11) Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE, *Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions*, Antimicrob Agents Chemother, 1990;34(4):550-4.
- 12) Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE, *Vancomycin-induced red man syndrome*, Pediatrics, 1990;86(4):572-80.
- 13) Sivagnanam S, Deleu D, *Red man syndrome*, Crit Care, 2003;7(2):119-20.
- 14) Odio C, Mohs E, Sklar FH et al., *Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures*, Am J Dis Child, 1984;138(1):17-9.
- 15) Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD, *Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients*, J Pediatr, 1980;96(1):119-26.

- 16) Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Miyamoto K, *Intravenous vancomycin treatment in children; its clinical usefulness and serum concentration monitoring*, Jpn J Antibiot, 1993;46(7):505-10.
- 17) Myers AL, Gaedigk A, Dai H et al., *Defining risk factors for red man syndrome in children and adults*, Pediatr Infect Dis J, 2012;31(5):464-8.
- 18) Renz CL, Thurn JD, Finn HA et al., *Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion*, Crit Care Med, 1999;27(9):1732-7.
- 19) Levy M, Le J, Polk RE, *Red man syndrome*, Ann Pharmacother, 1998;32(7-8):840.
- 20) Hassaballa H, Mallick N, Orlowski J, *Vancomycin anaphylaxis in a patient with vancomycin-induced red man syndrome*, Am J Ther, 2000;7(5):319-20.
- 21) Kitazawa T, Ota Y, Kada N et al., *Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods*, Intern Med, 2006;45(5):317-21.
- 22) Kupstaite R, Baranauskaite A, Pileckyte M et al., *Severe vancomycin-induced anaphylactic reaction*, Medicina (Kaunas), 2010;46(1):30-3.
- 23) Bossé D, Lemire C, Ruel J, Cantin AM et al., *Severe anaphylaxis caused by orally administered vancomycin to a patient with Clostridium difficile infection*, Infection, 2013;41(2):579-82.
- 24) Mofid MZ, Costarangos C, Bernstein B et al., *Drug-induced linear immunoglobulin A bullous disease that clinically mimics toxic epidermal necrolysis*, J Burn Care Rehabil, 2000;21(3):246-7.
- 25) Waldman MA, Black DR, Callen JP, *Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis*, Clin Exp Dermatol, 2004;29(6):633-6, Review.
- 26) Coelho S, Tellechea O, Reis JP et al., *Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis*, Int J Dermatol, 2006;45(8):995-6.
- 27) Dellavalle RP, Burch JM, Tayal S et al., *Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis*, J Am Acad Dermatol, 2003;48(5 Suppl):S56-7.
- 28) Hughes AP, Callen JP, *Drug-induced linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis*, Dermatology, 2001;202(2):138-9.
- 29) Bernstein EF, Schuster M, *Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin*, Ann Intern Med, 1998;15;129(6):508-9.

- 30) Marshall C, Street A, Galbraith K, *Glycopeptide-induced vasculitis--cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin*, J Infect, 1998;37(1):82-3.
- 31) Gilmore ES, Friedman JS, Morrell DS, *Extensive fixed drug eruption secondary to vancomycin*, Pediatr Dermatol, 2004;21(5):600-2.
- 32) Vidal C, González Quintela A, Fuente R, *Toxic epidermal necrolysis due to vancomycin*, Ann Allergy, 1992;68(4):345-7.
- 33) Yazganoglu KD, Ozkaya E, Ergin-Ozcan P, Cakar N, *Vancomycin-induced drug hypersensitivity syndrome*, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005;19(5):648-50.
- 34) Padial MA, *Reacciones adversas tardias con antibioticos glucopeptidicos*, Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de alergia e inmunologia clinica, Sesiones interhospitalarias, 1997-1998:23-29.
- 35) Wood MJ, *Comparative safety of teicoplanin and vancomycin*, J Chemother, 2000;12 Suppl 5:21-5, Review.
- 36) Prey S, Sparsa A, Boumediene A et al., *Cutaneous drug reactions induced by glycopeptides*, Med Mal Infect, 2007;37(5):270-4.
- 37) Polk RE, Israel D, Wang J et al., *Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers*, Antimicrob Agents Chemother, 1993;37(10):2139-43.
- 38) Wong JT, Ripple RE, MacLean JA et al., *Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by a rapid continuous intravenous protocol*, J Allergy Clin Immunol, 1994;94(2 Pt 1):189-94.
- 39) Anne' S, Middleton E Jr, Reisman RE, *Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization*, Ann Allergy, 1994;73(5):402-4.
- 40) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 2003;112(3):629-30.
- 41) Bernedo N, González I, Gastaminza G et al., *Positive patch test in vancomycin allergy*, Contact Dermatitis, 2001;45(1):43.
- 42) Hwu JJ, Chen KH, Hsu WM et al., *Ocular hypersensitivity to topical vancomycin in a case of chronic endophthalmitis*, Cornea, 2005;24(6):754-6.
- 43) Kwon HS, Chang YS, Jeong YY et al., *A case of hypersensitivity syndrome to both vancomycin and teicoplanin*, J Korean Med Sci, 2006;21(6):1108-10.

- 44) Wong JT; Lin RY, *Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity*, Arch Intern Med, 1990;150(10):2197-8.
- 45) Anne'S; Chopra N, Oppenheimer J et al., *Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2000;84(6):633-5.
- 46) Lerner A, Dwyer JM, *Desensitization to vancomycin*, Ann Intern Med, 1984;100(1):157.
- 47) Villavicencio AT, Hey LA, Patel D, Bressler P, *Acute cardiac and pulmonary arrest after infusion of vancomycin with subsequent desensitization*, J Allergy Clin Immunol, 1997;100(6 Pt 1):853-4.
- 48) Sorensen SJ, Wise SL, al-Tawfiq JA et al., *Successful vancomycin desensitization in a patient with end-stage renal disease and anaphylactic shock to vancomycin*, Ann Pharmacother, 1998;32(10):1020-3.
- 49) Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL, *Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2000;84(6):633-5.
- 50) Lin RY, *Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity*, Arch Intern Med, 1990;150(10):2197-8.
- 51) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M, *Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis*, Antimicrob Agents Chemother, 2009;53(10):4069-79.
- 52) Wood MJ, *The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin*, J Antimicrob Chemother, 1996;37(2):209-22.
- 53) Hsiao SH, Chen HH, Chou CH et al., *Teicoplanin-induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin-induced neutropenia: a case report and literature review*, J Clin Pharm Ther, 2010;35(6):729-32.
- 54) Hsiao SH, Chang CM, Tsai JC et al., *Glycopeptide-induced neutropenia: cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin*, Ann Pharmacother, 2007;41(5):891-4.
- 55) McElrath MJ, Goldberg D, Neu HC, *Allergic cross-reactivity of teicoplanin and vancomycin*, Lancet, 1986;4;1(8471):47.
- 56) Davenport A, *Allergic cross-reactivity to teicoplanin and vancomycin*, Nephron, 1993;63(4):482.
- 57) Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T et al., *DRESS syndrome cau-*

sed by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6, *Int J Dermatol*, 2007;46(6):654-5.

- 58) Hsiao SH, Chou CH, Lin WL et al., *High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy*, *J Clin Pharm Ther*, 2012;37(3):296-300.

Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi sono una classe di antibiotici battericidi formati da un gruppo glicosidico ed uno amminico. Tale struttura conferisce loro proprietà basiche, elevata solubilità in acqua e di conseguenza idrofilia. A causa di questo, la loro capacità di diffusione attraverso le membrane è molto bassa (infatti solitamente richiedono il trasporto attivo). Il primo aminoglicoside ad essere descritto – la streptomina (Figura 1) – fruttò al suo scopritore, il russo Selman Abraham Waksman, il Premio Nobel per la medicina nel 1952. Questo antibiotico fu isolato dall'actinomicete *Streptomyces griseus*, da cui prende il nome; comunque tutta la classe deriva da due generi: streptomina, neomicina, kanamicina, tobramicina, paromomicina e spectinomina furono isolate dal genere *Streptomyces*; mentre la gentamicina, sisomicina, netilmicina, sagamicina, fortimicina, dactinomicina sono state isolate dal genere *Micromonospora*.

L'amikacina invece è un antibiotico semisintetico ottenuto dalla kanamicina A.

Gli aminoglicosidi possono anche essere classificati in base al nucleo aminociclitico: treptidina (streptomina) e deossistreptamina (neomicina, kanamicina, gentamicina, paramomicina, spectinomina, tobramicina). Un altro determinante antigenico è la neosamina, un diamino-zucchero presente nella neomicina e con cambiamenti minori anche nella paramomicina, kanamicina, tobramicina, amikacina e isepamicina (1).

Come antibiotici sono efficaci contro batteri gram-negativi aerobi, tra cui lo *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Acinetobacter* e l'*Enterobacter*.

Inoltre, alcuni micobatteri tra cui quello della tubercolosi sono sensibili ad alcuni aminoglicosidi. Ad esempio la streptomina è stato il primo antibiotico efficacemente impiegato nel trattamento della tubercolosi.

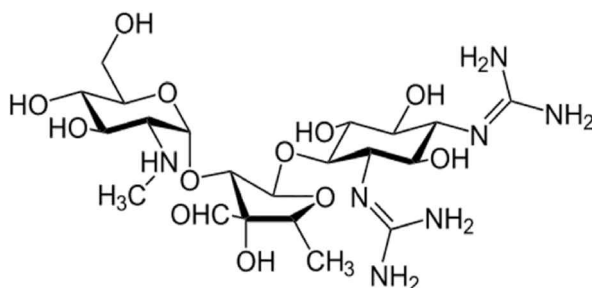


Figura 1. Struttura dell'antibiotico streptomicina

Il più frequente impiego degli aminoglicosidi è nel trattamento empirico di gravi infezioni come la setticemia, infezioni addominali complicate, infezioni complicate del tratto urinario e infezioni nosocomiali dell'apparato respiratorio.

Gentamicina

Gli effetti avversi sono per lo più di natura tossica (nausea, diminuzione dell'udito, dermatiti da contatto) specie nelle formulazioni otologiche (2).

Sono stati descritti fino ad oggi solo rari casi di esantema generalizzato (3,4) e rari casi di anafilassi (5,6).

Test per gentamicina (3):

Skin prick test

Gentamicina (1 mg/ml);

Controllo positivo (istamina 10 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

In caso di negatività si eseguono i test intradermici:

Gentamicina (0.1 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

Controllo positivo (istamina 1 mg/ml);

Se negativo gentamicina (1 mg/ml).

Nello studio di Empedrad et al (7):

la concentrazione non irritante è pari a 4 mg/ml.

I tests cutanei con la gentamicina non sono validati e non si conosce il loro valore predittivo positivo o negativo.

Tobramicina

La tobramicina è un farmaco molto importante nel trattamento delle infezioni da *Pseudomonas Aeruginosa* in pazienti affetti da fibrosi cistica. Sono stati descritti rari casi di anafilassi da tobramicina (8).

Test per Tobramicina (7):

Skin prick test:

Tobramicina (80 mg/2ml);

Controllo positivo (istamina 10 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

In caso di negatività si eseguono i test intradermici:

Tobramicina (0.04 mg/ml);

Controllo negativo (soluzione fisiologica);

Controllo positivo (istamina 1 mg/ml);

Se negativo Tobramicina (0.4 mg/ml);

Se negativo Tobramicina (4 mg/ml).

I tests cutanei con la tobramicina non sono validati e non si conosce il loro valore predittivo positivo o negativo.

Neomicina

È l'antibiotico più spesso responsabile delle dermatiti da contatto.

Nella diagnosi di dermatiti da contatto da aminoglicosidi è spesso utile l'impiego dei patch tests (PTs).

Patch test con neomicina:

Neomicina diluita al 20% (9).

I PTs sono utili nella diagnosi di dermatiti da contatto anche da altri

aminoglicosidi: gentamicina al 20%; amikacina al 20%; tobramicina al 20% (10).

La neomicina è anche contenuta in tracce in molti vaccini in quanto protegge dalla contaminazione batterica il vaccino stesso durante la sua fase di preparazione.

Fino ad oggi è stato descritto un solo caso di anafilassi da neomicina contenuta in un vaccino (11). In soggetti con storia di anafilassi da neomicina somministrata per via sistemica o per uso topico non possono essere somministrati vaccini contenenti neomicina (12).

Dal momento, però che la neomicina contenuta nei vaccini non sembra essere responsabile di reazioni da ipersensibilità ritardata, i vaccini contenenti neomicina possono essere somministrati in soggetti con reazioni ritardate al farmaco (12).

Streptomicina

La streptomicina differisce nella struttura antigenica dagli altri aminoglicosidi, pertanto è più rara la possibilità di cross-reazione con altri farmaci della stessa famiglia.

Anche la streptomicina è stata associata all'insorgenza di reazioni di ipersensibilità gravi tra cui l'anafilassi (13). L'anafilassi è stata descritta dopo esecuzione di uno SPT con streptomicina alla concentrazione di 1 mg/ml. Pertanto, si raccomanda di partire da concentrazioni inferiori 0.1-1 ng/ml (14) e di raggiungere gradualmente la concentrazione di 20 mg/ml (15). La concentrazione utilizzata nei PTs per la streptomicina è dell'1% (3).

La cross-reattività tra gli aminoglicosidi è possibile (4). In questo studio è stato descritto un caso di cross reattività tra gentamicina per via endovenosa e tobramicina per via inalatoria.

È stata, anche, descritta la possibilità di un protocollo di desensibilizzazione per la tobramicina per via inalatoria e/o endovenosa (4,16).

Nonostante gli aminoglicosidi siano raramente responsabili di reazioni allergiche, quando un paziente reagisce ad un aminoglicoside è possibile che presensti ipersensibilità anche verso altri antibiotici della stessa famiglia (17).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kimura M, Kawada A, *Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics*, *Contact Dermatitis*, 1998;39(3):148-50.
- 2) Singhal S, Sharma SC, Singhal KC, *Adverse reactions to gentamycin in patients with ear, nose or throat infections*, *Indian J Physiol Pharmacol*, 1992;36(3):189-92.
- 3) Paniagua MJ, García-Ortega P, Tella R et al., *Systemic contact dermatitis to gentamicin*, *Allergy*, 2002;57(11):1086-7.
- 4) Spigarelli MG, Hurwitz ME, Nasr SZ, *Hypersensitivity to inhaled TOBI following reaction to gentamicin*, *Pediatr Pulmonol*, 2002;33(4):311-4.
- 5) Hall FJ, *Anaphylaxis after gentamycin*, *Lancet*, 1977;27;2(8035):455.
- 6) Schulze S, Wollina U, *Gentamicin-induced anaphylaxis*, *Allergy*, 2003;58(1):88-9.
- 7) Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS, *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*, *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):629-30.
- 8) Schretlen-Doherty JS, Troutman WG, *Tobramycin-induced hypersensitivity reaction*, *Ann Pharmacother*, 1995;29(7-8):704-6.
- 9) Morris SD, Rycroft RJ, White IR et al., *Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics*, *Br J Dermatol*, 2002;146(6):1047-51.
- 10) Millard TP, Orton DI, *Changing patterns of contact allergy in chronic inflammatory ear disease*, *Contact Dermatitis*, 2004;50(2):83-6.
- 11) Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK, *MMR vaccine and neomycin allergy*, *Am J Dis Child*, 1993;147(2):128-9.
- 12) Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA et al., *Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, *MMWR Recomm Rep*, 1998;22;47(RR-8):1-57.
- 13) Romano A, Viola M, Di Fonso M et al., *Anaphylaxis to streptomycin*, *Allergy*, 2002;57(11):1087-8.
- 14) Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K et al., *Case report: streptomycin-induced anaphylactic shock during oocyte retrieval procedures for in vitro fertilization*, *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109(3):571-2.

- 15) Tinkelman DG, Bock SA, *Anaphylaxis presumed to be caused by beef containing streptomycin*, Ann Allergy, 1984;53(3):243-4.
- 16) Earl HS, Sullivan TJ, *Acute desensitization of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and aminoglycoside antibiotics*, J Allergy Clin Immunol, 1987;79(3):477-83.
- 17) Parmar JS, Nasser S, *Antibiotic allergy in cystic fibrosis*, Thorax, 2005; 60(6):517-20.

Tetraciclina

La storia di questi antibiotici inizia nel 1947-48 con la scoperta della clortetraciclina (aureomicina) in colture di *Streptomyces aureofaciens*. È del 1950 la scoperta della ossitetraciclina (terramicina), isolata dallo *Streptomyces rimosus*. Il terzo esponente degli antibiotici tetraciclinici naturali fu originariamente chimicamente preparato: si tratta della tetraciclina stessa, considerata come il prototipo di questi antibiotici, ottenuta per idrogenolisi catalitica della clortetraciclina. In seguito la tetraciclina è stata isolata anche da uno streptomicete proveniente da un campione di terreno texano; non solo, ma si accertò che anche lo *Streptomyces aureofaciens*, normale produttore di clortetraciclina, in opportune condizioni può elaborare come antibiotico principale la tetraciclina. La demeclociclina o demetilclortetraciclina è il prodotto di un ceppo mutante di *Streptomyces aureofaciens*; la metaciclina, la doxiciclina, la minociclina, la rolitetraciclina e la limeciclina sono tutti derivati semisintetici. La clortetraciclina, la metaciclina, l'ossitetraciclina, la demeclociclina e la tetraciclina, con i due sottocomposti rolitetraciclina e limeciclina, sono definite tetracicline di *prima generazione*, mentre dossiciclina e minociclina sono dette di *seconda generazione*.

Le tetracicline possono dare tossicità gastrointestinale, renale, epatica e centrale, eritema da fotosensibilizzazione e per la loro capacità chelante, si accumulano nelle ossa (provocando malformazioni scheletriche) e nei denti. È quindi sconsigliata la somministrazione ai bambini e a donne in gravidanza.

Proprio per il raro utilizzo in età pediatrica di tetracicline e chinoloni la frequenza di reazioni allergiche è molto bassa (1).

Le tetracicline sono responsabili anche di reazioni cutanee da ipersensibilità ritardata quali la FDE soprattutto nella popolazione adulta (2), ma anche in età pediatrica (3). La minociclina è tra le tetracicline di seconda generazione più spesso associate a fenomeni autoimmuni tra cui il LES indotto da farmaci, l'epatite autoimmune, la SSLD, la vasculite e la DRESS (4-6).

La DRESS associata all'utilizzo di minociclina è stata descritta anche in un ragazzo di 15 anni che ha sviluppato in aggiunta un disordine di tipo autoimmune in seguito al trattamento antibiotico (7).

I tests cutanei per le tetracicline non sono standardizzati e non se ne conosce il valore predittivo positivo e negativo (8).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Macy E, Poon K-Y T, *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects*, Am J Med, 2009;122(8):778.e1-7.
- 2) Mahboob A, Haroon TS, *Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases*, Int J Dermatol, 1998;37(11):833-8.
- 3) Sehgal VH, Gangwani OP, *Genital fixed drug eruptions*, Genitourin Med, 1986;62(1):56-8.
- 4) Eichenfield AH, *Minocycline and autoimmunity*, Curr Opin Pediatr, 1999;11(5):447-56.
- 5) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W, *Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus*, Br J Dermatol, 2007;157(3):540-6.
- 6) Peyrière H, Dereure O, Breton H et al., *Network of the French Pharmacovigilance Centers. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?*, Br J Dermatol, 2006;155(2):422-8.
- 7) Brown RJ, Rother KI, Artman H et al., *Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae*, Arch Dermatol, 2009;145(1):63-6.
- 8) Menon MP, Das AK, *Tetracycline asthma-a case report*, Clin Allergy, 1977;7(3):285-90.

I farmaci antitubercolari

La terapia antitubercolare è rappresentata dall'impiego dei seguenti farmaci: pirazinamide, rifampicina, isoniazide, etambutolo e streptomina (1). I farmaci anti-tubercolari possono provocare reazioni di tipo B che non sono prevedibili e sono indipendenti dalla dose. Le reazioni avverse di tipo B costituiscono il 10-20% di tutte le reazioni avverse a farmaci. In questo gruppo di reazioni sono comprese sia quelle immunomediate che idiosincrasiche (non immunomediate) (2). Le più comuni reazioni avverse associate all'impiego di farmaci antitubercolari sono l'epatite, le reazioni avverse cutanee, nausea/vomito, la sindrome simil-influenzale e le artralgie (3). I fattori di rischio associati ad una maggiore incidenza di reazioni avverse ai farmaci antitubercolari sono: età avanzata, sesso femminile, concomitante infezione da HIV, etnia asiatica.

Le reazioni avverse cutanee possono interessare solo la cute o possono coinvolgere altri organi, complicando così la terapia antitubercolare con i farmaci di prima scelta e molti di quelli di seconda scelta.

Le **reazioni avverse cutanee** ai farmaci antitubercolari di prima linea, tra cui gli esantemi maculo-papulari sono le manifestazioni cliniche più comuni (4).

L'incidenza di rashes è dello 0.1-5.7% in pazienti che vengono trattati con farmaci anti-tubercolari di prima linea: isoniazide, rifampicina, etambutolo, pirazinamide. Sebbene le eruzioni lievi possono essere autolimitantesi e tollerate, rashes più gravi costringono all'interruzione e portano ad un ritardo nel trattamento della tubercolosi (3).

Le reazioni cutanee descritte con i farmaci antitubercolari vanno dalle eruzioni morbilliformi, a forme più gravi quali la SJS, la DRESS, le vasculiti, le eruzioni lichenoidi e l'AGEP. Un singolo farmaco antitubercolare può causare reazioni diverse (5-18).

Generalmente le reazioni avverse cutanee si verificano nella prima settimana di terapia (19). Il tiacetazone per esempio viene sconsigliato in soggetti con tubercolosi infettati anche con HIV in quanto è stato associato frequentemente allo sviluppo di forme gravi di SJS/TEN (20).

L'incidenza di reazioni avverse cutanee causate da farmaci antitubercolari non è nota perché gli studi pubblicati fino ad ora differiscono molto tra loro per numerosità, etnia, presentazione clinica e grado di severità delle manifestazioni cliniche (21). I dati a disposizione sugge-

riscono, comunque una incidenza di reazioni cutanee da ipersensibilità associate all'utilizzo di farmaci antitubercolari elevata, variabile dal 5.7% in un ospedale della Malesia, 9% in bambini dello Zambia, 20% in soggetti con HIV trattati a Nairobi e in Kenya con tiacetazone e del 23% in uno studio prospettico camerunense su 235 pazienti trattati per la tubercolosi senza l'impiego di tiacetazone (15,19,22,23).

In un ospedale inglese il 13% dei pazienti con tubercolosi e HIV trattati con farmaci antitubercolari, aveva presentato reazioni cutanee gravi tali da richiedere l'interruzione della terapia contro un 8% di soggetti con tubercolosi non infettati da HIV (24).

Tra i farmaci antitubercolari associati all'insorgenza di DRESS abbiamo l'isoniazide, la rifampicina, la streptomina e la pirazinamide (23,25,26). SJS/TEN sono state associate all'impiego di rifampicina, pirazinamide, isoniazide, etambutolo con una mortalità elevata (5,19,22). La FDE è stata associata all'uso della rifampicina e dei fluorochinoloni (27-30). Eruzioni lichenoidi sono state descritte con l'isoniazide, la pirazinamide e l'etambutolo (10,23,31, 32). Rifampicina e pirazinamide possono causare vasculiti anche se raramente (33-35). Inoltre i farmaci antitubercolari possono causare fotodermatiti e orticaria (10,36,37). La patogenesi non è nota ma è stata descritta l'associazione tra alcuni polimorfismi di geni che codificano per enzimi del citocromo p450 e il rischio aumentato di sviluppare eruzioni morbilliformi in corso di terapia antitubercolare.

Alla base degli esantemi maculo-papulari si pensa vi sia un coinvolgimento T cellulo-mediato attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità (38).

I farmaci non sono immunogeni di per sé, i metaboliti reattivi generati dagli enzimi che metabolizzano questi farmaci si legano a proteine ad alto peso molecolare e divengono immunogeni (39). I metaboliti dell'isoniazide come l'idrazina, possono causare per esempio danno epatico e il metabolismo dell'isoniazide con la formazione dei metaboliti reattivi è geneticamente determinato (40,41).

In uno studio recente è stata analizzata l'associazione tra i polimorfismi dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci antitubercolari e l'insorgenza di esantemi maculo-papulari. I polimorfismi genici CYP2C19 e CP2C9 sono risultati significativamente

associati con l'insorgenza di esantemi maculo-papulari in seguito all'utilizzo di farmaci antitubercolari (42).

Generalmente, in caso di reazioni avverse cutanee è necessaria la sospensione della terapia antitubercolare e solo quando i parametri di laboratorio si saranno normalizzati e le manifestazioni cliniche saranno scomparse sarà possibile reinserire i farmaci (43,44,45).

Una somministrazione controllata di pirazinamide in un paziente di 8 anni che ha sviluppato un rash durante la terapia con più farmaci antitubercolari (pirazinamide, etambutolo, rifampicina, isoniazide) è stato descritto in letteratura con successo (46).

La desensibilizzazione con farmaci antitubercolari si è dimostrata efficace in caso di reazioni IgE-mediate ed in caso di DRESS (1).

Come reinserire i farmaci se con una dose singola o con un challenge graduale è ancora oggetto di discussione. Sharma et al (47), in uno studio ben disegnato, hanno dimostrato che il reinserimento del farmaco in monosomministrazione rispetto al challenge graduale non si associava ad un maggior rischio di sviluppare epatite farmaco-indotta. Inoltre, dal momento che si tratta spesso di terapie con più farmaci in associazione, ancora oggi non è noto quale farmaco reinserire per primo. Alcuni autori sostengono che debba essere reinserito prima quello che meno probabilmente ha causato la reazione, mentre altri suggeriscono di ripartire da quello più efficace, rifampicina e isoniazide, per evitare i rischi di un trattamento subottimale (44,48,49). Le morbidità e mortalità associate alla nuova comparsa di reazioni cutanee durante il rechallenge, rispetto a quelle di una terapia subottimale non sono ad oggi note.

Anche sui farmaci ritenuti più spesso responsabili di reazioni avverse cutanee non c'è consenso: secondo alcuni la pirazinamide è il più rischioso secondo altri lo è la streptomina (8,50). Yee et al (8) hanno individuato la rifampicina come farmaco più spesso responsabile di reazioni in soggetti infettati da HIV rispetto ai pazienti non infettati. In uno studio condotto a Cape Town, la rifampicina era causa di reazione nel 57% dei soggetti con HIV a cui veniva reintrodotta il farmaco dopo una precedente reazione cutanea (8,51). Quando reinserire la terapia antitubercolare è ancora oggi oggetto di discussione, in uno studio a Cape Town 22/23 delle reazioni da reintroduzione della terapia antitubercolare, si sono verificate entro 72 ore dalla ripresa della terapia con il

farmaco in causa. Prurito, epatite e febbre erano le manifestazioni cliniche più frequenti nel 48-39-35% dei casi, rispettivamente, nei 23 pazienti studiati (51).

Quindi, le reazioni da reinserimento della terapia possono avvenire e non sono un evento così raro. In uno studio condotto in Zimbabwe, il 13% dei pazienti aveva presentato una nuova reazione ai farmaci antitubercolari quando reinseriti (50).

Inoltre, è stata descritta anche la possibile reattività con più di un farmaco antitubercolare (4/23 nello studio in esame) (51). I motivi di questa reattività multipla non sono noti. Tra le cause sono state identificate: infezioni virali (HIV, EBV, HHV6, CMV), cross-reattività tra epitopi allergenici (improbabile tra i farmaci antitubercolari) e la "multiple drug hypersensitivity syndrome" (reattività immuno-mediata a farmaci diversi dovuta probabilmente ad un deficit dei meccanismi di tolleranza verso composti chimici di piccole dimensioni).

Le reazioni avverse ai farmaci antitubercolari, in particolare le reazioni da ipersensibilità hanno importanti limitazioni diagnostiche e terapeutiche per vari motivi: (i) i meccanismi responsabili delle reazioni da ipersensibilità non sono ancora completamente compresi per la maggior parte di questi farmaci; (ii) i test diagnostici per la conferma immunologica sono stati raramente studiati; (iii) il meccanismo con cui avviene la desensibilizzazione non è noto (52-56).

Nella diagnosi di reazioni ritardate a farmaci antitubercolari ci sono studi che hanno utilizzato i PTs anche se si tratta per lo più di case reports.

La rifampicina, isoniazide ed etambutolo sono testati ad una concentrazione del 50% in paraffina. L'isoniazide è risultata negativa in 10 soggetti di controllo non allergici ai cui sono stati applicati PTs alla stessa concentrazione (25).

In un altro studio i farmaci antitubercolari sono stati testati nei PTs anche al 10% in paraffina (17).

I PTs non hanno una elevata sensibilità; in alcuni studi, nonostante risultassero negativi, è stata comunque dimostrata la presenza di ipersensibilità alla rifampicina (57).

Per le reazioni tardive da farmaci antitubercolari è stato utilizzato anche il test in vitro di stimolazione linfocitaria. Suzuki et al (49) hanno

individuato una sensibilità di questo test in vitro pari al 14.9% per tutti i farmaci antitubercolari di prima scelta (isoniazide 14.3%; rifampicina 13.6%; etambutolo 14.3%; pirazinamide 0%) (49).

Warrington et al (58) hanno individuato una sensibilità del LTT pari al 50% nella diagnosi di epatite indotta da isoniazide.

La variabilità nella sensibilità del LTT con i farmaci antitubercolari può dipendere dal farmaco stesso, dalla patologia di base oppure dal fatto che il meccanismo immunopatogenetico alla base delle reazioni ritardate può non essere spiegato solo dall'attivazione dei linfociti T.

In caso di reazioni da ipersensibilità, quando è di vitale importanza continuare il trattamento, è necessario ricorrere alla desensibilizzazione che dovrebbe comunque essere eseguita solo in centri specializzati, da personale esperto e sotto stretta sorveglianza medica (54).

Reazioni da ipersensibilità che costringono ad interrompere la terapia antitubercolare o a cambiare il piano terapeutico sono rare, verificandosi nel 4-5% della popolazione generale (52).

La desensibilizzazione è stata descritta con beta-lattamici, vancomicina ed anche con farmaci antitubercolari anche se in età pediatrica l'esperienza è limitata (52,59).

In età pediatrica è stato descritto il caso di un bambino con ipersensibilità multipla ai farmaci antitubercolari per il quale è stato utilizzato un protocollo di desensibilizzazione modificato (52) rispetto a quello utilizzato per la penicillina. In questo protocollo rapido di desensibilizzazione si è tenuto conto del picco di concentrazione sierica dei farmaci antitubercolari tra cui isoniazide, etambutolo e rifampicina: gli intervalli tra le dosi sono stati di 45 minuti (56).

Nel caso di reazioni da ipersensibilità non IgE-mediata possono essere adottati protocolli diversi di desensibilizzazione (60).

Isoniazide

Le reazioni avverse all'isoniazide si verificano nel 5% dei pazienti.

Le più comuni reazioni avverse sono rappresentate dalla citolisi epatica, neuropatia periferica, rash cutanei (morbilloformi, maculopapulari o orticarioidi, dermatiti da contatto), infiltrati polmonari, polmoni-

te interstiziale, leucopenia, DRESS, febbre, sindrome similinfluenzale, sindrome lupica, pancreatite acuta. Essendo metabolizzata nel fegato in metaboliti maggiori e minori, sia l'isoniazide che i suoi metaboliti possono causare reazioni da ipersensibilità. Alcune reazioni fanno sospettare che alla base vi sia un meccanismo IgE-mediato, mentre in altri casi sono descritte reazioni ritardate.

I tests in vivo per le reazioni immediate non sono standardizzati. Le raccomandazioni pubblicate suggeriscono di testare la isoniazide alla seguente concentrazione: farmaco non diluito per lo SPT e alla diluizione 1:10 per l'ID (1).

In letteratura è stato descritto un protocollo di desensibilizzazione rapida (1) (Tabella 2).

Rifampicina

È un antibiotico semisintetico, metabolizzato dal fegato prescritto da più di 30 anni per il trattamento di infezioni da micobatteri.

Reazioni avverse sono state riportate nel 20% dei pazienti trattati (61) e possono essere tossiche (gastrointestinali ed epatiche) o immunologiche: di tipo I IgE-mediate (orticaria (62), dispnea, ipotensione, anafilassi); di tipo II con autoanticorpi rivolti verso la rifampicina (sindrome respiratoria allergica, insufficienza renale acuta, anemia emolitica); di tipo III mediate da immunocomplessi (sindrome simil-influenzale, malattia da siero); di tipo IV tra cui anche la dermatite esfoliativa (63). Comunque, le reazioni da ipersensibilità sono rare e si verificano più spesso in regimi di terapia intermittenti o dopo una sospensione.

In varie occasioni sono state riportate reazioni cutanee associate all'applicazione topica di Rifampicina SV (Figura 1) e talvolta le reazioni sono da attribuire a coloranti contenuti nello sciroppo (64). In molti casi di reazione immediata alla Rifampicina SV è stato possibile dimostrare anche la presenza di IgE specifiche per il farmaco (65-68).

Gli SPTs vengono effettuati con il farmaco non diluito e se l'esito è negativo, si passa alla esecuzione di ID ad una concentrazione di 1/1000 e in caso di negatività 1/100 della concentrazione full-strength (64).

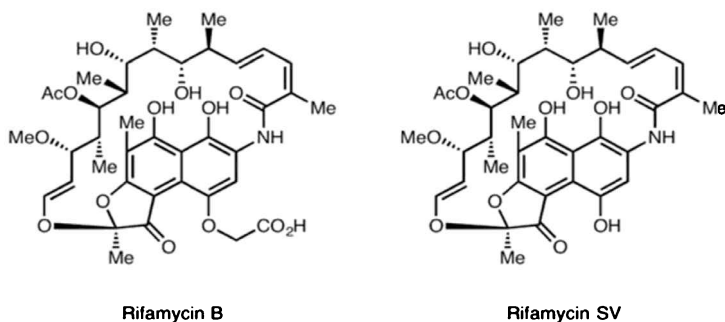


Figura 1. Differenze strutturali tra la Rifampicina B ed SV

Alcuni autori hanno effettuato i tests cutanei alla stessa concentrazione utilizzata per l'isoniazide (1). I risultati positivi descritti in letteratura per i tests cutanei con rifampicina possono anche essere dei falsi positivi proprio per le caratteristiche irritanti di questo farmaco. Recentemente sono state suggerite le concentrazioni non irritanti per l'esecuzione dei test intradermici con la rifampicina (da 1:30.000 a 1/100.000 rispetto alla concentrazione stock di 60 mg/ml) (69).

In letteratura (1) è stato proposto un protocollo di desensibilizzazione (Tabella 1).

Pirazinamide

Antibiotico sintetico analogo alla nicotinamide, responsabile della maggior parte delle reazioni avverse in corso di terapia antitubercolare (8).

Le reazioni possono essere tossiche e interessare diversi organi: fegato (citolisi), articolazioni (artralgie), il sistema gastroenterico (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, anoressia). La pirazinamide si può associare anche a reazioni cutanee (eruzione maculo-papulare talvolta associata a dispnea, dolore addominale, suggerendo un meccanismo anafilattico o anafilattoide; eritema polimorfo, fototossicità, acne, pella-gra), febbre, DRESS.

I meccanismi alla base di queste manifestazioni cliniche non sono conosciuti.

Etambutolo

L'etambutolo è stato il primo farmaco antitubercolare impiegato nel 1966. Ai dosaggi terapeutici utilizzati l'etambutolo ha un'attività batteriostatica contro il *Mycobacterium Tuberculosis* (70-72).

I principali vantaggi dell'etambutolo sono la sua bassa tossicità, il costo contenuto e la possibilità di somministrazione per via orale. Pitt et al (73) hanno riportato una frequenza di reazioni avverse inferiore al 2% in 2000 soggetti trattati con etambutolo a 15 mg/kg. Tra le reazioni avverse vi sono le eruzioni cutanee (0.5%), l'alopecia, l'orticaria, l'eritema multiforme, l'iperidrosi, la comparsa di strie cutanee, le eruzioni bollose e la dermatite esfoliativa (13). Sono state associate ad etambutolo anche reazioni cutanee gravi come la TEN (74), la DRESS (17), la febbre da farmaci (0.3%), la dispnea, gli infiltrati polmonari, l'iperbilirubinemica, l'eosinofilia e la neutropenia. In età pediatrica si utilizza quando si sospettano forme di tubercolosi resistenti all'isoniazide o quando la malattia tubercolare assomiglia a quella che si ha nell'adulto (75). È utilizzato come quarto farmaco da associare all'isoniazide, rifampicina e pirazinamide. L'effetto avverso più grave è la tossicità oculare, pertanto l'impiego di questo farmaco prima dei 5 anni di vita deve essere ben ponderato (76,77).

Non si conoscono i meccanismi alla base di queste reazioni. Un protocollo di desensibilizzazione è stato proposto in letteratura (1) (Tabella 1).

Tabella 1. Protocollo rapido di induzione della tolleranza con isoniazide, rifampicina, etambutolo, pirazinamide

Tempo (minuti)	Dose (mg)	Dose cumulativa (mg)
Isoniazide		
0	0,05	0.05
20	0.10	0.15
40	0.25	0.40
60	0.50	0.90
80	1.00	1.90
100	2.00	3.90
120	4.10	8.00
140	8.20	16.20
160	16.30	32.50
180	30.60	63.10
200	50.30	113.40
340	100.00	213.40
480	150.00	363.40 (dose totale/die)
Rifampicina		
0	0.10	0.10
20	0.50	0.60
40	1.00	1.60
60	2.00	3.60
80	4.00	7.60
100	8.00	15.60
120	16.00	31.60 (sospeso)
Etambutolo		
0	0.10	0.10
45	0.50	0.60
90	1.00	1.60
135	2.00	3.60
180	4.00	7.60
225	8.00	15.60
270	16.00	31.60
315	32.00	63.60
360	50.00	113.60
405	100.00	213.60
450	200.00	413.60
495	400.00	813.60
660 (11 ore)	400.00	1213.60 (dose totale/die)
Pirazinamide		
0	5	5
30	10	15
60	20	35
Giorno 2 (ogni 30 minuti)	10	45
	20	65
	40	105
Giorno 3 (ogni 30 minuti)	40	145
	80	225
	150	375
Giorno 4 (ogni 3.5 ore)	250	625
	250	875
	250	1125
Giorno 5	500	1625 (dose totale/die)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J, *Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case*, Allergol Immunopathol (Madr), 2009;37(6):336-8.
- 2) Thong BY, Tan TC, *Epidemiology and risk factors for drug allergy*, Br J Clin Pharmacol, 2011;71(5):684-700.
- 3) Forget EJ, Menzies D, *Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs*, Expert Opin Drug Saf 2006;5(2):231-49.
- 4) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al., *American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society, American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med, 2003;15;167(4):603-62.
- 5) Akula SK, Aruna AS, Johnson JE, Anderson DS, *Cycloserine-induced Stevens-Johnson syndrome in an AIDS patient with multidrug-resistant tuberculosis*, Int J Tuberc Lung Dis, 1997;1(2):187-90.
- 6) Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL et al., *Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial*, AIDS, 2010;24 Suppl 5:S29-36.
- 7) Hmouda H, Laouani-Kechrid C, Nejib Karoui M et al., *A rare case of streptomycin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with tuberculosis: a therapeutic dilemma*, Ann Pharmacother, 2005;39(1):165-8.
- 8) Yee D, Valiquette C, Pelletier M et al., *Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med, 2003;1;167(11):1472-7.
- 9) Azad A, Connelly N, *Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous pustulosis*, Intern Med J, 2006;36(9):619-20.
- 10) Choonhakarn C, Janma J, *Pyrazinamide-induced lichenoid photodermatitis*, J Am Acad Dermatol, 1999;40(4):645-6.
- 11) Girling DJ, *Adverse effects of antituberculosis drugs*, Drugs, 1982 Jan-Feb;23(1-2):56-74.
- 12) Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA, *Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with*

- a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia, Tuberculosis (Edinb)*, 2003;83(1-3):183-6.
- 13) Holdiness MR, *Adverse cutaneous reactions to antituberculosis drugs*, Int J Dermatol, 1985;24(5):280-5, Review.
 - 14) Jaiswal AK, Vaishampayan SS, Verma R, Varada K, *Unusual fixed drug eruption due to rifampicin*, Lepr Rev, 2000;71(2):217-8.
 - 15) Kuaban C, Bercion R, Koulla-Shiro S, *HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reactions in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone free anti-tuberculosis treatment in Yaounde, Cameroon*, East Afr Med J, 1997;74(8):474-7.
 - 16) Kushimoto H, Aoki T, *Toxic erythema with generalized follicular pustules caused by streptomycin*, Arch Dermatol, 1981;117(7):444-5.
 - 17) Lee JH, Park HK, Heo J et al., *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs*, J Korean Med Sci, 2008;23(3):521-5.
 - 18) Park JJ, Choi YD, Lee JB et al., *Psoriasiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasma-cytoid dendritic cells*, Acta Derm Venereol, 2010;90(3):305-6.
 - 19) Chintu C, Luo C, Bhat G et al., *Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV-I*, Arch Dis Child, 1993;68(5):665-8.
 - 20) Raviglion MC, Narain JP, Kochi A, *HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment*, Bull World Health Organ, 1992;70(4):515-26, Review.
 - 21) Todd G, *Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: a clinician's global perspective*, Dermatol Clin, 2006;24(4):459-72, Review.
 - 22) Nunn P, Gicheha C, Hayes R et al., *Cross-sectional survey of HIV infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya*, Tuber Lung Dis, 1992;73(1):45-51.
 - 23) Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA, *Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs*, Med J Malaysia, 2007;62(2):143-6.
 - 24) Breen RA, Miller RF, Gorsuch T et al., *Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection*, Thorax, 2006;61(9):791-4.
 - 25) Rebollo S, Sanchez P, Vega JM et al., *Hypersensitivity syn-*

- drome from isoniazid with positive patch test, Contact Dermatitis, 2001;45(5):306.*
- 26) Liu BA, Knowles SR, Cohen LB et al., *Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy, Ann Pharmacother 1997;31(6):724-6.*
 - 27) Kawada A, Hiruma M, Morimoto K et al., *Fixed drug eruption induced by ciprofloxacin followed by ofloxacin, Contact Dermatitis, 1994; 31(3):182-3.*
 - 28) Hager JL, Mir MR, Hsu S, *Fluoroquinolone-induced generalized fixed drug eruption, Dermatol Online J, 2009;15;15(12):8.*
 - 29) Goel A, Balachandran C, *Bullous necrotizing fixed drug eruption with hepatitis due to rifampicin, Indian J Lepr, 2001;73(2):159-62.*
 - 30) Mimouni A, Hodak E, Mimouni M, *Fixed drug eruption following rifampin treatment, DICP, 1990;24(10):947-8.*
 - 31) Grossman ME, Warren K, Mady A, Satra KH, *Lichenoid eruption associated with ethambutol, J Am Acad Dermatol, 1995;33(4):675-6.*
 - 32) Lee AY, Jung SY, *Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test, Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1998;14(2):77-8.*
 - 33) Kim JH, Moon JI, Kim JE et al., *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide, Allergy Asthma Immunol Res, 2010;2(1):55-8.*
 - 34) Iredale JP, Sankaran R, Wathen CG, *Cutaneous vasculitis associated with rifampin therapy, Chest, 1989;96(1):215-6.*
 - 35) Chan CH, Chong YW, Sun AJ, Hoheisel GB, *Cutaneous vasculitis associated with tuberculosis and its treatment, Tubercle, 1990;71(4):297-300.*
 - 36) Dutau H, Saadjian M, Bonneau V, Charpin D, *Unsuccessful rapid intravenous desensitization to rifampicin, Allergy, 2000;55(8):778-9.*
 - 37) Maurya V, Panjabi C, Shah A, *Pyrazinamide induced photoallergy, Int J Tuberc Lung Dis, 2001;5(11):1075-6.*
 - 38) Roychowdhury S, Svensson CK, *Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin, AAPS J, 2005;9;7(4): E834-46, Review.*
 - 39) Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC, *Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity, Crit Rev Toxicol, 2005;35(4):325-61, Review.*

- 49) Sarich TC, Youssefi M, Zhou T et al., *Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits*, Arch Toxicol, 1996;70(12):835-40.
- 41) Singh N, Dubey S, Chinnaraj S et al., *Study of NAT2 gene polymorphisms in an Indian population: association with plasma isoniazid concentration in a cohort of tuberculosis patients*, Mol Diagn Ther, 2009; 13(1):49-58.
- 42) Kim SH, Kim SH, Yoon HJ et al., *NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic polymorphisms in anti-TB drug-induced maculopapular eruption*, Eur J Clin Pharmacol, 2011;67(2):121-7.
- 43) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al., *ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee, An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy*, Am J Respir Crit Care Med, 2006;15;174(8):935-52, Review.
- 44) *Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998*, Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, Thorax, 1998;53(7):536-48
- 45) Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H et al., *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?*, Arch Dermatol, 2000;136(3):323-7.
- 46) Olivier C, Radal M, Mazaud S et al., *-Skin eruption after the first dose of antitubercular quadri-therapy: consideration of pyrazinamide-*, Arch Pediatr, 1998;5(3):289-90.
- 47) Sharma SK, Singla R, Sarda P et al., *Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity*, Clin Infect Dis, 2010;15;50(6):833-9.
- 48) Kura MM, Hira SK, *Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization*, Int J Dermatol, 2001; 40(7):481-4.
- 49) Suzuki Y, Miwa S, Shirai M et al., *Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs*, Chest, 2008;134(5):1027-32.
- 50) Pozniak AL, MacLeod GA, Mahari M et al., *The influence of HIV status on single and multiple drug reactions to antituberculous therapy in Africa*, AIDS, 1992;6(8):809-14.
- 51) Lehloenyia RJ, Todd G, Badri M, Dheda K, *Outcomes of reintroducing*

- anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions*, Int J Tuberc Lung Dis, 2011;15(12):1649-57.
- 52) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L, *Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin*, Chest, 1990;98(6):1518-9.
- 53) Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C et al., *Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management*, Med Mal Infect, 2007;37(5):253-61.
- 54) Buergin S, Scherer K, Häusermann P, Bircher AJ, *Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance*, Int Arch Allergy Immunol, 2006;140(1):20-6.
- 55) Vervloet D, Pradal M, Castelain M, in *Drug Allergy*, 3rd edition, Uppsala, Sweden, Pharmacia & Upjohn, 1999, pp.70-72,82-83,86-88.
- 56) Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ, *Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol*, Allergy, 2003;58(6):540-1.
- 57) Strauss RM, Green ST, Gawkrödger DJ, *Rifampicin allergy confirmed by an intradermal test, but with a negative patch test*, Contact Dermatitis, 2001;45(2):108.
- 58) Warrington RJ, McPhilips-Feener S, Rutherford WJ, *The predictive value of the lymphocyte transformation test in isoniazid-associated hepatitis*, Clin Allergy, 1982;12(3):217-22.
- 59) Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ, *Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease*, Am J Respir Crit Care Med, 1994;149(3 Pt 1):815-7.
- 60) Gruchalla R, *Understanding drug allergies*, J Allergy Clin Immunol, 2000;105(6 Pt 2):S637-44, Review.
- 61) Martínez E, Collazos J, Mayo J, *Hypersensitivity reactions to rifampin, Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions*, Medicine (Baltimore), 1999;78(6):361-9, Review.
- 62) Gupta CM, Bhate RD, *Shortness of breath with urticaria due to once monthly rifampicin*, Lepr Rev, 1987;58(3):308-9.
- 63) Goldin HM, Schweitzer WJ, Bronson DM, *Rifampin and exfoliative dermatitis*, Ann Intern Med, 1987;107(5):789.
- 64) Calışkaner Z, Oztürk S, Karaayvaz M, *Not all adverse drug reactions originate from active component: coloring agent-induced skin eruption in a patient treated with rifampicin*, Allergy, 2003;58(10):1077-9.

- 65) Mancuso G, Masarà N, *Contact urticaria and severe anaphylaxis from rifamycin SV*, *Contact Dermatitis*, 1992;27(2):124-5.
- 66) Cardot E, Tillie-Leblond I, Jeannin P et al., *Anaphylactic reaction to local administration of rifamycin SV*, *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95(1 Pt 1):1-7.
- 67) Erel F, Karaayvaz M, Deveci M, Ozangüç N, *Severe anaphylaxis from rifamycin SV*, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998;81(3):257-60.
- 68) Magnan A, Venemalm L, Porri F, Vervloet D, *Anaphylactic reaction to rifamycin SV: presence of specific IgE antibodies*, *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103(5 Pt 1):954-6.
- 69) Brož P, Harr T, Hecking C et al., *Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin*, *Allergy*, 2012;67(5):647-52.
- 70) Chan ED, Chatterjee D, Iseman MD, Heifets LB, *Pyrazinamide, ethambutol, ethionamide and aminoglycosides*, in Rom WN, Garay SM, eds, *Tuberculosis*, 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp. 776-789.
- 71) Peloquin CA, *Clinical pharmacology of the anti-tuberculosis drugs*, in Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 3rd ed. London UK: Arnold, 2003:pp 176-178.
- 72) Bakker-Woudenberg IA, van Vianen W, van Soolingen D et al., *Antimycobacterial agents differ with respect to their bacteriostatic versus bactericidal activities in relation to time of exposure, mycobacterial growth phase, and their use in combination*, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;49(6):2387-98.
- 73) PITT FW, *Tuberculosis prevention and therapy*, in Hook EW, Mandell GL, Gwaltney JM eds, *Current concepts of infectious disease*, New York: John Wiley & Sons, 1977:181-94.
- 74) Pegram PS Jr, Mountz JD, O'Bar PR, *Ethambutol-induced toxic epidermal necrolysis*, *Arch Intern Med*, 1981;141(12):1677-8.
- 75) Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al., *Global trends in resistance to antituberculosis drugs*, *World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*, *N Engl J Med*, 2001;26;344(17):1294-303.
- 76) World health organization, *Ethambutol efficacy and toxicity*, *Litera-*

ture review and recommendations for daily and intermittent dosage in children, WHO/HTM/TB/2006.365;WHO/FCH/CAH2006, Geneva, Switzerland:WHO,2006.

- 77) Donald PR, Maher D, Mariitz JS, Qazi S, *Ethambutol dosage for the treatment of childre:literature review and recommendations*, Int J Tuberc Lun Dis, 2006;10:1318-30.

CAPITOLO 6

GESTIONE DELLE REAZIONI ALLERGICHE

A FARMACI ANTIBIOTICI

Elio Novembre, Neri Pucci

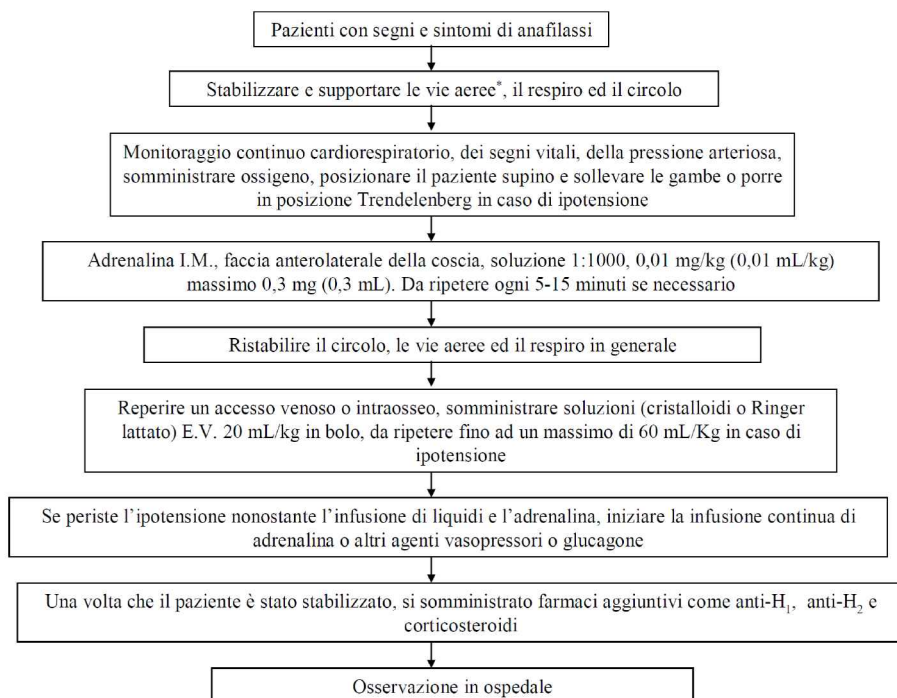
Nel sospetto di una reazione da farmaci il primo passo consiste nella sospensione dell'antibiotico sospetto e nella terapia della reazione con i farmaci adeguati. La gestione delle reazioni prevede l'uso di farmaci antistaminici, cortisonici, beta-2 agonisti e adrenalina. Quest'ultima è fondamentale in caso di anafilassi sistemica, insieme all'impiego di altre misure generali (Tabella 1).

La sostituzione del farmaco in causa dovrà essere effettuata scegliendo una molecola alternativa, con struttura molecolare differente ma con la medesima efficacia.

In particolari situazioni cliniche, come le infezioni batteriche gravi (endocardite enterococcica, meningite batterica, ascessi cerebrali ecc.) e nei soggetti con patologie croniche (HIV, fibrosi cistica), tuttavia, la scelta di farmaci diversi dagli antibiotici beta-lattamici, si correla ad un rischio significativo di fallimento terapeutico. Pertanto, nei casi in cui il farmaco venga giudicato indispensabile ed insostituibile si può attivare un procedimento di desensibilizzazione. La desensibilizzazione è in grado di indurre uno stato di tolleranza nei confronti del farmaco verso cui il soggetto è allergico^[1]. L'esempio clinico più comune in cui la desensibilizzazione può essere indicata, è rappresentato dai soggetti affetti da fibrosi cistica per i quali le beta-lattamine, in generale, e le cefalosporine attive su *Pseudomonas* spp., in particolare, rappresentano l'antibiotico di prima ed unica scelta per questo tipo di infezione.

Il meccanismo patogenetico alla base della desensibilizzazione, con

Tabella 1. Gestione dell'anafilassi nel bambino

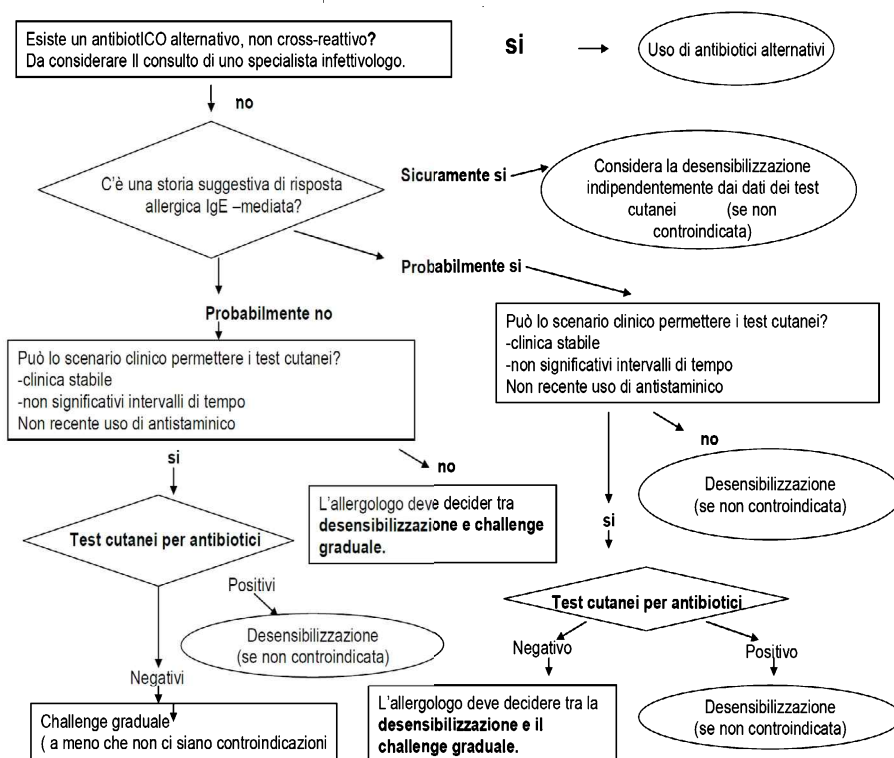


* Il supporto delle vie aeree può richiedere: intubazione, cricotirotomia, adrenalina per via aerosolica, assistenza anestesiológica, aerosol con albuterolo in caso di broncospasmo

sisterebbe in una graduale iposensibilizzazione mastocitaria antigene-specifica che determinerebbe la comparsa di uno stato di tolleranza nei confronti del farmaco somministrato, senza con questo influenzare la risposta verso altri farmaci. Non è chiaro quale sia il meccanismo con il quale questo stato di tolleranza si realizzi. Si è ipotizzato che la somministrazione frazionata ed il graduale incremento delle dosi del farmaco, partendo da concentrazioni molto basse, possa determinare una lenta aggregazione dei recettori delle IgE specifiche sui mastociti, con conseguente inattivazione^[2-3].

La desensibilizzazione è un processo attivo e reversibile che dipende dalla continua presenza dell'antigene. Per mantenere lo stato di tolleranza è necessario proseguire nel tempo la somministrazione del farmaco, perché con la sua sospensione si può tornare rapidamente ad uno stato di sensibilità.

Tabella 2. Approccio alla desensibilizzazione per farmaci antibiotici [5, modificata]



La desensibilizzazione può essere attuata mediante schemi diversi che portano alla acquisizione di tolleranza in alcune ore (desensibilizzazione rapida) o in diversi giorni (desensibilizzazione lenta). La via di somministrazione del farmaco può essere sia quella parenterale che quella orale, a seconda del farmaco in causa e delle specifiche necessità. In Tabella 2 è riportato l'approccio clinico per decidere se ricorrere alla desensibilizzazione agli antibiotici.

La dose di partenza deve essere individuata singolarmente. Nel caso della via parenterale è consigliabile iniziare da una diluizione pari a 1:10.000-1:100.000 della dose terapeutica individuata. In seguito, la dose di partenza verrà progressivamente raddoppiata ogni 15-30 minuti, in modo da poter raggiungere la dose terapeutica in ore o giorni^[4-5-6].

Recentemente sono stati proposti schemi rapidi in 12 steps, ma dinamici e flessibili, che si basano sulla velocità di infusione di 3 concentrazioni scalari^[7].

In alternativa alla desensibilizzazione, nelle forme non IgE mediate, il trattamento può anche consistere, a giudizio dell'allergologo, in un challenge graduale^[5,8].

Prima di iniziare la procedura e poi durante tutto l'iter, andranno monitorizzati i parametri vitali. Inoltre, dovranno essere attentamente valutati eventuali fattori di rischio come la assunzione da parte del paziente di farmaci beta-bloccanti, la presenza di patologie cardiache gravi, asma instabile ecc. In generale non è raccomandata la premedicazione con cortisonici ed antistaminici che potrebbe mascherare i sintomi prodromici di anafilassi.

Le reazioni cliniche più frequenti in corso di desensibilizzazione sono generalmente quelle più lievi come prurito, orticaria, rash. La loro comparsa determina un aggiustamento della dose e/o una variazione degli intervalli fra le stesse. Nel caso di reazioni immediate gravi come broncospasmo ed ipotensione arteriosa andrà somministrata una dose 10 volte più bassa della precedente che poi sarà ripetuta più volte fino alla scomparsa dei sintomi. Secondo alcuni AA, raramente le reazioni sono talmente gravi da richiedere l'interruzione della procedura^[9]. In un recente studio retrospettivo, tuttavia, la desensibilizzazione con antibiotici per RAF è stata interrotta nel 19% dei casi per l'insorgenza di reazioni sistemiche gravi, e pertanto la possibilità di insuccesso di questa procedura va sempre considerata nella valutazione costo-beneficio^[5].

Tabella 3. Protocollo di desensibilizzazione endovenosa rapida (2 ore e mezza) per cefalosporine ad 1 grammo o 2 grammi/pro-dose [9]

	1 grammo/dose	2 grammi/dose	
Dose	mg	mg	tempo
1°	0,1	0,1	15 minuti
2°	0,2	0,4	15 minuti
3°	1	1	15 minuti
4°	2	4	15 minuti
5°	10	10	15 minuti
6°	20	40	15 minuti
7°	70	140	15 minuti
8°	200	400	15 minuti
9°	700	1400	15 minuti
Totale	1003,3	1995,5	2 ore e ¼

In generale, comunque, la percentuale di successi negli studi retrospettivi effettuati varia dal 58 al 100%^[7].

La Tabella 3 illustra uno schema rapido di desensibilizzazione eseguito per via endovenosa ed utilizzabile per alcune cefalosporine iniettive. Gli intervalli fra le singole somministrazioni sono in questo caso di 15 minuti e le dosi sono calcolate in modo retrospettivo a partire dalla quantità totale pro-dose di farmaco necessaria. Raggiunto il dosaggio desiderato, la somministrazione dovrà essere proseguita agli usuali schemi posologici continuativamente, pena la perdita della tolleranza. Se la somministrazione del farmaco viene interrotta per più di 24-48 ore, il paziente è considerato nuovamente a rischio di reazioni immediate ed una eventuale nuova procedura di desensibilizzazione dovrà essere ripetuta.

Altre volte il raggiungimento dello stato di tolleranza richiede dei tempi più lunghi, pena l'insorgenza di un maggior numero di effetti collaterali.

In Tabella 4 viene riportato uno schema orale di desensibilizzazione per penicilline^[10] (Leung et al 2003).

Tabella 4. Protocollo di desensibilizzazione orale per penicillina [10]

Dose # (per os)	Concentrazione (mg/ml)	Quantità (ml)	Dose (mg)	Dose totale (mg)
1°	0,5	0,1	0,05	0,05
2°	0,5	0,2	0,1	0,15
3°	0,5	0,4	0,2	0,35
4°	0,5	0,8	0,4	0,75
5°	0,5	1,6	0,8	1,55
6°	0,5	3,2	1,6	3,15
7°	0,5	6,4	3,2	6,35
8°	5	1,2	6	12,35
9°	5	2,4	12	24,35
10°	5	5	25	49,35
11°	50	1	50	100
12°	50	2	100	200
13°	50	4	200	400
14°	50	8	400	800

le dosi sono somministrate ad intervalli regolari di 15 minuti

Con il presente protocollo si raggiunge lo stato di tolleranza in poco più di tre ore somministrando ad intervalli di circa 15 minuti una dose crescente di penicillina. Al termine della procedura dopo una ulteriore attesa di 30 minuti si potrà dare la dose piena della corrispondente penicillina.

Le procedure di desensibilizzazione sono molto utili in diverse circostanze cliniche, ma sono relativamente rischiose e devono essere eseguite da personale esperto capace di trattare adeguatamente le eventuali reazioni indesiderate.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gruchalla RS, *Acute drug desensitization*, Clin Exp Allergy, 1998; 28:63-4.
- 2) Kepley CL, *Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels*, Int Arch Allergy Immunol, 2005;138:29-39.
- 3) Morales AR, Shah N, Castells M, *Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2005;94:575-80.
- 4) Castells M, *Desensitization for drug allergy*, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006;6:476-81.
- 5) Turvey Se, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF, *Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2004;92:426-32.
- 6) de Groot H, Mulder WNC, *Desensitization in children*, Eur J Pediatr, 2010;169:1305-1309.
- 7) Liu A et al, *Desensitization regimens for drug allergy: state of art in the 20° century*, Clin Exp Allergy, 2011;41:1679-1689.
- 8) *Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter*, Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, Ann Allergy Asthma Immunol, 1999;83:665-700.

- 9) Win PH, Brown H, Zankar A, Ballas ZK, Hussain I, *Rapid intravenous cephalosporin desensitization*, J Allergy Clin Immunol, 2005;116: 225-8.
- 10) Leung DYM, Sampson H, Geha R, *Pediatric Allergy; Principles and Practice*, Mosby, 2003.

DOI

Capitolo 1. Aspetti generali delle reazioni avverse a farmaci

Elio Novembre, Elisabetta Rossi - DOI: 10.4458/2546-01

Capitolo 2. Reazioni da farmaci antibiotici beta-lattamici

Francesca Saretta, Elio Novembre - DOI: 10.4458/2546-02

Capitolo 3. Aspetti pratici della diagnosi ai farmaci beta-lattamici

Francesca Saretta, Elio Novembre DOI: 10.4458/2546-03

Capitolo 4. Uso empirico dei farmaci antibiotici per le reazioni allergiche ai beta-lattamici in ospedale

Eleonora Dini, Carlotta Montagnani, Elio Novembre - DOI: 10.4458/2546-04

Capitolo 5. Reazioni da farmaci antibiotici non beta-lattamici

Francesca Mori, Simona Barni - DOI: 10.4458/2546-05

Capitolo 6. Gestione delle reazioni allergiche a farmaci antibiotici

Elio Novembre, Neri Pucci - DOI: 10.4458/2546-06

Finito di stampare nel maggio 2014
con tecnologia print on demand
presso il Centro Stampa "Nuova Cultura"
p.le Aldo Moro, 5 - 00185 Roma
www.nuovacultura.it

Per ordini: ordini@nuovacultura.it

[Int_9788868122546_17x24bn_LM08]