

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Allergie agli antibiotici

Gli antibiotici possono provocare reazioni avverse (ADR) e reazioni di ipersensibilità (HSR) attraverso una varietà di meccanismi. Le allergie agli antibiotici sono spesso riportate nella cartella clinica elettronica, portando a modifiche nelle successive terapie di eventuali future malattie infettive. Se inaccuratamente definite, le allergie potrebbero portare inutilmente all'uso di antibiotici ad ampio spettro o di efficacia inferiore, con una minaccia per la sicurezza dei pazienti e per la salute pubblica. Raramente i casi di allergie sono presi in considerazione come un problema di salute pubblica, che deve essere affrontato da esperti.

Idealmente, i pazienti a basso rischio potrebbero essere studiati senza l'intervento di specialisti, mentre i pazienti ad alto rischio dovrebbero essere indirizzati a specialisti che eseguano i *test* diagnostici e abbiano le possibilità di intervenire. Alcune indagini sulle allergie sono *test* diagnostici globalmente validati, ma molti *test* per determinare l'ipersensibilità immuno-mediata ai farmaci non sono ancora ben codificati.

Classificazione, presentazione e meccanismo

Le ADR includono qualsiasi effetto indesiderato di un farmaco a normali dosi terapeutiche e le HSR sono ADR immunologicamente mediate.

Possiamo classificare le reazioni allergiche come:

- *on target*, con una reazione prevedibile basata sull'azione del farmaco, mediata dagli anticorpi (es. IgE) o puramente dalle cellule T;
- *off target*, con reazioni da ipersensibilità immuno-mediate e non immuno-mediate, dipendenti dalla tossicità cellulare e da un'alterazione dei processi fisiologici o da interazioni non immunologiche del recettore cellulare.

Sono tutte dose-dipendenti, a parte le reazioni mediate da anticorpi. Il tipo e l'intensità dell'interazione tra il farmaco e il bersaglio possono riguardare sia la dose sia la durata del trattamento e variano secondo gli individui, in rapporto a fattori genetici e acquisiti.

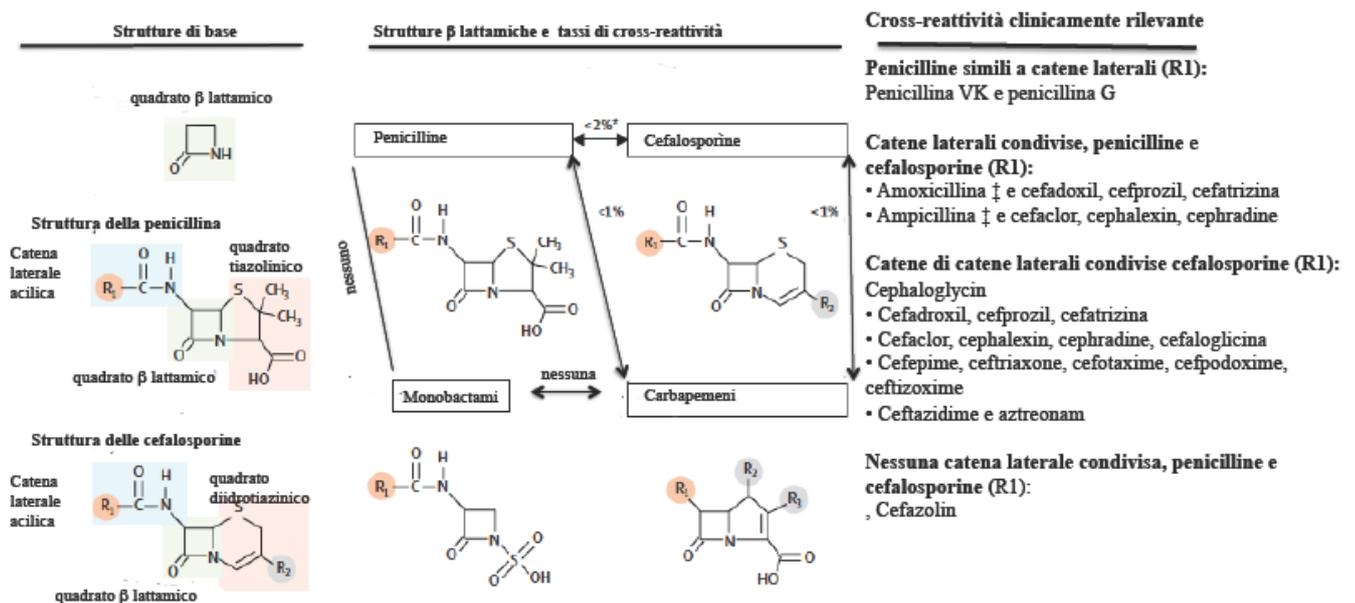
Epidemiologia

Le ADR costituiscono oltre il 3% dei ricoveri ospedalieri e complicano le terapie del 10-20% dei pazienti ospedalizzati.

Le HSR a farmaci arrivano fino al 20% delle ADR e sono riportate in circa l'8% della popolazione generale. Le più comuni HSR sono reazioni cutanee, comprese eruzione e orticaria. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia un'etichetta di allergia agli antibiotici al momento del ricovero in ospedale, le HSR cutanee di nuova insorgenza influiscono in non più del 2% dei ricoveri. Sono rare allergie severe, immediate, ma in un archivio elettronico americano l'anafilassi comprendeva il 3% delle reazioni documentate. Precedenti studi hanno identificato gli antibiotici, in particolare i β -lattamici, come causa più comune delle HSR. Tuttavia, le HSR da antibiotici vengono spesso diagnosticate erroneamente: in molti casi potrebbero esserci spiegazioni alternative per le eruzioni cutanee (ad es. infezioni da virus come *Herpesviridae* o batteri come *Streptococcus Pyogenes* e interazioni farmaco-infezione, malattie esantematiche dei bambini, ecc). Eventi classificati come allergie agli antibiotici possono essere riportati in modo non corretto nelle cartelle cliniche dopo episodi non immunologici, come sintomi gastro-intestinali, cefalea, stanchezza.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

I **β -lattamici** (figura), che comprendono penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobactam, sono le classi antibiotiche più comunemente segnalate come causa di HSR. Le ADR da β -lattamici sono documentate nel 5-15% dei pazienti.



Struttura e cross-reattività dei β -lattamici

Un'altra allergia comunemente attribuita agli antibiotici dipende dai **sulfamidici**, con ADR documentate in 2-10% dei casi. Pazienti etichettati come sulfa-allergici potrebbero aver avuto una precedente reazione agli antibiotici sulfamidici o a un sulfamidico non antibiotico, ma sappiamo che non c'è reattività crociata tra antibiotici sulfamidici e sulfamidici non antibiotici. Gli antibiotici sulfamidici sono implicati in eruzioni cutanee mediate da T linfociti e SCAR (*severe cutaneous adverse reaction*). Un terzo dei casi segnalati di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica documentata nelle cartelle cliniche elettroniche viene attribuito ad antibiotici sulfamidici.

Altri antibiotici implicati nelle HSR sono i fluorochinoloni, i macrolidi, le tetracicline e i glicopeptidi. Sebbene queste classi di antibiotici generalmente causino reazioni cutanee, il glicopeptide vancomicina è anche l'antibiotico più comunemente implicato in reazioni non IgE-mediate e in fino al 40% dei casi di sindrome DRESS (*drug reaction eosinophilia and systemic symptoms*).

Effetto sulla resistenza agli antibiotici

Ogni anno negli Stati Uniti, almeno 2 milioni di persone diventano resistenti agli antibiotici, e almeno 50.000 americani ed europei muoiono ogni anno come diretta conseguenza di infezioni resistenti. Un rapporto del Regno Unito ha previsto che 10 milioni/anno di persone potrebbero morire a livello globale per resistenza antimicrobica entro il 2050.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

I più comuni agenti patogeni resistenti sono lo MRSA (Stafilococco Aureo meticillino-resistente) e i VRE (Enterococchi vancomicina-resistenti). Uno studio nei ricoverati ospedalieri ha documentato che nei pazienti con allergia a una penicillina la prevalenza di MRSA è aumentata del 14% e di VRE è aumentata del 30%, in confronto ai pazienti non etichettati come allergici alla penicillina. Uno studio del Regno Unito ha evidenziato che un'etichetta di allergia alla penicillina conferiva un aumento dell'incidenza del 69% di MRSA e il 55% di questo rischio aumentato era attribuibile alla somministrazione di antibiotici alternativi ai β -lattamici.

Approccio diagnostico all'allergia agli antibiotici (tabella)

Le **reazioni immediate** si verificano comunemente entro 1 ora, ma possono verificarsi fino a 6 ore dopo la somministrazione del farmaco. La determinazione della triptasi sierica, prelevata tra 30 e 90 minuti dall'inizio della reazione, è un utile marcatore per aiutare a differenziare l'anafilassi dall'attivazione dei mastociti non IgE-mediata. I **test** diagnostici specifici per le reazioni immediate da farmaco includono:

- *test* epicutaneo (cioè puntura o graffio);
- *test* intra-dermico.

La definizione di positività per un *test* cutaneo alla penicillina varia nel mondo.

Le **reazioni ritardate** si verificano in genere dopo più di 6 ore e fino a 8 settimane dopo l'esposizione al farmaco. I *test* per reazioni ritardate variano geograficamente e non sono standardizzati. I **test** in vivo per reazioni ritardate comprendono:

- *patch-test*, in cui concentrazioni di farmaci non irritanti disciolti in un diluente sono applicate da una camera di Finn (*), coperte con un nastro adesivo per 48 ore, leggendo la reazione a 96 ore e dopo 1 settimana;
- *test* intra-dermico ritardato, in cui i risultati vengono letti 24 ore e 48 ore dopo l'iniezione della soluzione farmaceutica.

(*) Le camere di Finn sono utilizzate nell'applicazione topica di allergeni per la valutazione della dermatite da contatto e della dermatite da fotosensibilizzazione. Le camere in alluminio non sterili sono già montate su nastro per un'adesione ottimizzata sulla pelle. Il supporto in carta protettiva si stacca facilmente per esporre le camere per l'applicazione di allergeni.

I **test farmacologici**, quando sono sicuri, sono spesso l'ultimo passo per confermare o escludere un'allergia ai farmaci, dopo un *test* intra-dermico epicutaneo negativo immediato o ritardato o *patch-test*. Nelle reazioni immediate, i *test* farmacologici possono essere somministrati in una singola dose piena o con 2–3 incrementi di dosaggio. Nelle reazioni ritardate, il dosaggio può essere continuato per più giorni, anche se questa potrebbe essere considerata un'esposizione non necessaria agli antibiotici. Il *test* farmacologico è controindicato per lo SCAR e la malattia di un solo organo.

In alcuni centri sono disponibili diverse opzioni diagnostiche aggiuntive *ex-vivo* e *in-vitro*, che sono attualmente allo stato di ricerca e richiedono ulteriori convalide.

Diagnosi e gestione di sospetta ipersensibilità

1. Anamnesi: include i dettagli dei sintomi, i tempi di reazione, la tempistica dalla reazione, il trattamento della reazione e ingestioni rilevanti in concomitanza con la reazione.
2. Se pertinente, rivedere i dettagli storici, come: descrizione, foto e biopsia; lista di farmaci concomitanti; diagnosi concomitante; laboratorio; i dettagli di *imaging*. Sebbene gli allergologi concordino ampiamente sul fatto che questi sono componenti importanti della storia, sono stati sviluppati, approvati e validati strumenti limitati per indagare la storia di allergie ai farmaci, in gran parte utilizzati solo dallo specialista.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Algoritmo di trattamento per pazienti con storie di allergia a penicillina

Questo algoritmo, adattato da opinioni di esperti, studi pubblicati e linee guida, può essere usato per identificare come prescrivere in modo ottimale antibiotici β -lattamici acutamente in pazienti con pregressi episodi di allergia a penicillina

Reazione	Grado	Opzioni di trattamento
Immediata (potenzialmente IgE-mediata)	Severo (coinvolgimento vie aeree, broncospasmo, anafilassi, angioedema, orticaria estesa, aritmia, collasso CV, ipotensione)	Si possono somministrare con sicurezza antibiotici non β -lattamici e aztreonam. Possono essere considerati (sotto monitoraggio) cefalosporine non <i>cross</i> -reattive e carbapenemi. Considerare i test farmacologici. Evitare penicilline e cefalosporine <i>cross</i> -reattive. Se indicate, prendere in considerazione: <ul style="list-style-type: none"> • valutazione dell'allergia con <i>skin prick</i> e <i>test</i> intra-dermico (seguiti dal <i>test</i> farmacologico se negativi); • desensibilizzazione.
	Non severo (orticaria isolata o lievi eruzioni)	Si possono somministrare con sicurezza antibiotici non β -lattamici, aztreonam o carbapenemici. Sicuro l'uso di cefalosporine non <i>cross</i> -reattive. Considerare i test farmacologici. Evitare penicilline e cefalosporine <i>cross</i> -reattive. Se indicate, prendere in considerazione: <ul style="list-style-type: none"> • valutazione dell'allergia con <i>skin prick</i> e <i>test</i> intra-dermico (seguiti dal <i>test</i> farmacologico se negativi); • <i>test</i> farmacologico sotto monitoraggio.
Ritardata (potenzialmente mediata da cellule T)	Severo (SCAR, lesioni mucose, malattia da siero, dermatite esfoliativa, estesa desquamazione, citopenia, coinvolgimenti di organi - es nefrite interstiziale acuta)	Si possono somministrare con sicurezza antibiotici non β -lattamici, aztreonam. Evitare penicilline, cefalosporine, carbapenemici. Evitare desensibilizzazione o <i>test</i> farmacologici. Se indicate penicillina, cefalosporina, carbapenem, consultare lo specialista.
	Non severo (pizzicore, esantema isolato, eruzione maculo-papulare, storia infantile ignota)	Si possono somministrare con sicurezza cefalosporine, aztreonam o carbapenemici. Le penicilline possono essere considerate sotto monitoraggio. Prendere in considerazione <i>test</i> farmacologico.
Non allergica (intolleranze, nausea, cefalea, solo storia familiare)		Si possono somministrare con sicurezza tutti i β -lattamici.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Un invito universale alle procedure da seguire

Sebbene le valutazioni dell'allergia alla penicillina siano riconosciute come importanti da molti enti governativi, fondazioni e organizzazioni professionali, non esiste un approccio standardizzato per la sua valutazione o documentazione. È importante un approccio sistematico per rimuovere l'etichetta inadeguata di allergia alla penicillina. Bisogna affrontare su scala internazionale un'implementazione globale delle valutazioni per allergia alla penicillina, per migliorare qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria. L'intervento più semplice potrebbe essere uno strumento universale in grado di valutare la storia di allergia ai farmaci, volto a migliorare la documentazione e l'identificazione di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a ulteriori indagini. Quando sussistono elementi di basso rischio di allergia, in genere questi vengono rilevati da una buona storia clinica ed è appropriato che il "marchio" di allergia venga rimosso dai pazienti a basso rischio con procedure dirette di somministrazione del farmaco incriminato. Per i pazienti che dalla storia risultano a rischio moderato per allergia IgE-mediata, la valutazione può essere eseguita inizialmente usando il *test* cutaneo della penicillina, seguito da un *test* farmacologico se i *test* cutanei sono negativi. Purtroppo, sebbene il *test* cutaneo con penicillina sia stato sviluppato nel 1960, e il reattivo primario penicillil-polilisina sia disponibile in commercio, non esiste una guida chiara per il suo utilizzo su scala globale, mentre i non allergologi hanno bisogno di istruzioni chiare su come eseguire e interpretare i *test* cutanei.

Dato il gran numero di pazienti con documentata allergia alla penicillina, i programmi di valutazione devono dare la priorità ai pazienti immuno-compromessi, a quelli in programma chirurgico pre-operatorio e a quelli con infezioni in atto, utilizzando anamnesi, re-stimolazione diretta e *test* cutanei per rimuovere l'etichetta di allergia alla penicillina nei pazienti a basso rischio. È opportuno anche utilizzare strumenti diversi in situazioni diverse: nel paziente ricoverato i *test* cutanei potrebbero essere meno consigliabili rispetto alle prove farmacologiche, mentre in ambito pre-operatorio potrebbe essere preferibile il *test* cutaneo.

Sebbene gli allergologi abbiano la competenza specifica per valutare i pazienti con sospetta allergia al farmaco, non sono abbastanza numerosi per essere lasciati soli ad affrontare questo problema. Un quarto degli specialisti di malattie infettive degli Stati Uniti riferisce di non avere possibilità locali per i *test* allergici; simili carenze sono state rilevate anche in Australia e Nuova Zelanda. Nel Regno Unito, il tempo di attesa per vedere un allergologo supera i 3 mesi.

In definitiva, dunque, i casi semplici potrebbero essere affrontati dai medici di medicina generale, rimandando i casi complessi agli specialisti, anche se questo non è semplice, perché sarebbe necessario un programma educativo apposito. L'educazione dei pazienti e del pubblico in generale è cruciale per migliorare le valutazioni sull'allergia alla penicillina. I pazienti usano spesso il termine "allergia" in modo intercambiabile con gli effetti collaterali e la maggior parte dei registri sanitari elettronici segnala reazioni in modo erroneo, incoerente e con documentazione incompleta o del tutto discrepante con l'obiettività del paziente. L'educazione del paziente deve concentrarsi anche sui danni derivanti da allergie a penicillina non verificate, poiché i pazienti possono essere restii a eseguire i *test* allergologici. Vecchi studi hanno mostrato che più del 15% dei pazienti declina una valutazione dell'allergia alla penicillina con *test* cutanei. Potrebbero anche essere utili materiali educativi multi-mediali per eliminare la paura di reazioni future nei pazienti riscontrati non allergici. Per esempio, il 18% dei genitori ha rifiutato la somministrazione di penicilline al proprio bambino nella paura di una reazione allergica, nonostante una valutazione negativa di allergia alla penicillina.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Conclusioni

Sebbene siano comunemente riportate le ADR agli antibiotici, l'ipersensibilità immunologicamente mediata è rara e la vera allergia agli antibiotici IgE-mediata si verifica solo in una piccola minoranza. Per i soggetti con vere HSR da antibiotici, è indicata una valutazione specifica appropriata, per prevenire futura morbilità e mortalità correlate alle ADR. Questa valutazione include la definizione del farmaco più probabilmente implicato nella reazione allergica, il/i meccanismo/i probabile/i, e i potenziali farmaci *cross*-reattivi che dovrebbero essere evitati in futuro. Nonostante il pericolo associato alla vera allergia antibiotica, il maggior problema sono i soggetti che segnalano un'allergia alla penicillina che non esiste, per le molteplici conseguenze negative per tutta la vita, che iniziano con meno profilassi o inutili trattamenti ad ampio spettro. Date le associazioni tra allergie alla penicillina non verificate e infezioni associate a organismi multi-resistenti, bisogna aumentare a livello globale la capacità di etichettare appropriatamente l'allergia alla penicillina e ad altri antibiotici. Bisogna impegnarsi a livello internazionale per meglio definire i gruppi di rischio, determinare il metodo ottimale di valutazione dell'allergia alla penicillina e identificare una *task-force* che possa eseguire valutazioni in ambienti dove l'epidemiologia dell'allergia antibiotica è diversa, con materiali didattici e di supporto. Nonostante gli ostacoli previsti, i benefici del recupero dell'uso di β -lattamici miglioreranno la cura delle malattie infettive.

Bibliografia

1. Blumenthal KG, et al. Antibiotic allergy. Lancet [2019, 393: 183-98](#).