

L'ALLERGIA AI FARMACI BETA LATTAMICI

Manifestazioni cliniche e approfondimenti diagnostici

INTRODUZIONE

Gli antibiotici β -lattamici (BL) rappresentano i farmaci più comunemente causa di allergia IgE e non IgE-mediata. Sono classificati in quattro gruppi principali, a cui devono essere aggiunti gli inibitori delle beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam) associati a BL in alcune preparazioni commerciali:

1. Penicilline
2. Cefalosporine
3. Carbapenemi
4. Monobattami

Una storia di allergia alla penicillina può determinare importanti problemi per i pazienti precludendo l'utilizzo delle β -lattamine, una delle più importanti classi di antibiotici a disposizione dei clinici. Questo aspetto è critico per alcuni tipi di infezione, come ad esempio la meningite, per la quale le alternative terapeutiche non sono altrettanto efficaci, e per il diffondersi di resistenze che hanno ridotto drasticamente l'efficacia di alcune classi di antibiotici (macrolidi e chinolonici).

Se un paziente riferisce una sospetta reazione avversa, è necessario confermare o meno la natura immunomediata di tale reazione. Secondo le linee guida NICE del 2014 sulla gestione delle reazioni allergiche ai farmaci (Drug allergy: diagnosis and management) i pazienti con una sospetta reazione allergica ai β lattamici andrebbero inviati dallo specialista allergologo se:

- necessitano di terapia per una malattia o condizione che può essere trattata solo con β -lattamici, *oppure*
- è verosimile che richiedano un trattamento futuro con β -lattamici (es. immunidepressi o pazienti con infezioni batteriche ricorrenti).

EPIDEMIOLOGIA

Gli antibiotici rappresentano la causa del 40% delle reazioni allergiche IgE e non IgE-mediate a farmaci; i più allergizzanti risultano i BL, molto meno lo sono i macrolidi, i sulfamidici e le tetracicline. L'amoxicillina, per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato. L'esatta prevalenza delle reazioni allergiche a BL non è conosciuta: quella che emerge dai dati anamnestici dei pazienti risulta alta (10-20% dei casi), mentre minore è la prevalenza dopo un corretto iter diagnostico (0,7-1% dei casi); la prevalenza dell'anafilassi varia dal 0,015% al 0,004% 4-7. Le ragioni di tali discrepanze sono attribuibili a diverse cause:

- **Mancanza della dimostrazione di allergia IgE e non IgE-mediata:** molti bambini che presentano reazioni in seguito alla assunzione di farmaci vengono spesso identificati come allergici senza eseguire un adeguato iter diagnostico allergologico.. Questo comportamento non solo determina la sovrastima delle reazioni allergiche a BL, ma comporta l'uso frequente di farmaci alternativi non sempre altrettanto efficaci, quasi sempre più costosi, a volte più tossici e non di prima scelta per molte patologie.
- **Errore diagnostico:** molte manifestazioni cutanee che insorgono in corso di infezioni virali o batteriche (esempio rash cutanei, orticarie, esantemi) causate dall'agente eziologico possono facilmente essere confuse con reazioni allergiche a farmaci. Tale errore è particolarmente frequente nei bambini, dove più spesso insorgono eruzioni cutanee in corso di infezioni.
- **Perdita della sensibilizzazione allergica nel tempo:** la risposta IgE ai BL è un fenomeno limitato nel tempo, in quanto dopo un iniziale "plateau" la produzione delle IgE specifiche decresce. Tale fenomeno si correla alla alta probabilità di negativizzazione dei test allergologici qualora questi vengano eseguiti dopo più di 6 mesi dalla reazione.
- **Interazione tra antibiotico e alcune malattie virali:** in soggetti con infezione da virus di Epstein Barr l'assunzione di aminopenicilline può determinare la comparsa di eruzioni cutanee che non si sarebbero manifestate se il paziente non avesse in atto l'episodio infettivo. La stessa cosa si verifica nei pazienti con infezione da HIV, che sviluppano reazioni cutanee da cotrimossazolo con una frequenza da 10 a 50 volte maggiore di quella presente nella popolazione generale.

FISIOPATOLOGIA

Per via del loro peso molecolare i BL agiscono come apteni, potendo indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche della classificazione di Gell e Coombs.

In base al tempo che intercorre tra assunzione e insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a β lattamici possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro 1 ora) e ritardate (comparsa dopo 1 ora).

Le reazioni immediate possono essere IgE mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione (e pertanto tali reazioni non si verificano alla prima dose a meno che non vi sia stata una precedente sensibilizzazione), nel secondo caso invece i sintomi possono insorgere anche alla assunzione della prima dose. Non sempre è comunque agevole identificare con certezza quando è avvenuta la assunzione della prima dose: la sensibilizzazione a penicilline, infatti, può avvenire molto precocemente, perfino in epoca neonatale (ad esempio tramite il latte materno) e a volte si verifica in forma occulta, ad esempio per ingestione di alimenti contenenti tracce di BL, come carni o surgelati.

Nelle reazioni non immediate sono principalmente in causa meccanismi di ipersensibilità cellulo mediata, (tipo IV), ma sono possibili anche reazioni di tipo II e III della classificazione di Gell e Coombs.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La **cute** rappresenta l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni di ipersensibilità a BL e a volte tale coinvolgimento si accompagna a sintomi sistemici. In una minore percentuale di casi le reazioni possono non coinvolgere la cute, ma colpire altri organi come fegato, polmone, rene, sistema emopoietico. La diversità dei quadri clinici dipende dal meccanismo della ipersensibilità, dalla dose del farmaco, dalla durata del trattamento. Nell'ipersensibilità allergica IgE mediata le manifestazioni cliniche sono principalmente rappresentate dall'orticaria-angioedema, più raramente da anafilassi. Nelle forme non IgE mediate i sintomi insorgono in genere dopo diverse ore dalla somministrazione del farmaco e questo rende spesso difficile la diagnosi differenziale con esantemi virali o altre manifestazioni dermatologiche, che insorgono durante l'infezione per la quale l'antibiotico è stato prescritto. La manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'esantema maculo-papulare, rash cutaneo di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, polimorfiche. Reazioni meno comuni, ma più severe, comprendono esantemi bollosi (Sindrome di Stevens Johnson, Sindrome di Lyell). Altri possibili quadri cutanei sono gli esantemi fissi e la dermatite da contatto.

La più comune **reazione ematologica** indotta da BL è l'anemia emolitica, inizialmente riportata per l'assunzione di penicillina, ma in seguito evidenziata anche con l'uso di cefalosporine, piperacillina e di inibitori delle beta-lattamasi. Meno frequentemente può insorgere neutropenia o piastrinopenia, che si associano in genere a lunghi trattamenti (>14 giorni) con BL ad alte dosi.

Il coinvolgimento epatico, riportato con l'uso di vari farmaci come amoxicillina associata o meno ad acido clavulanico o di flucoxacillina, può indurre colestasi, epatite granulomatosa, danno epatocellulare e insufficienza epatica. Nefrite acuta interstiziale, pancreatite, polmonite, miocardite sono altre possibili sedi

di reazioni ritardate a BL in forma isolata o associata alla cosiddetta “Drug Reaction Eosinophilic Systemic Syndrome” (DRESS). Si tratta di una grave patologia sistemica, che può essere indotta da vari farmaci (anticonvulsivanti, antibiotici, immunosoppressori, antipertensivi, allopurinolo) e che insorge tra 2 e 6 settimane dall’assunzione (media 21 giorni). Si manifesta con febbre, rash cutaneo generalizzato, linfadenopatia, coinvolgimento multiorgano, eosinofilia, linfocitosi con linfociti atipici.

Nelle forme non IgE mediate la manifestazione clinica più frequente è l’esantema maculo-papulare, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL.

ANAMNESI

L’anamnesi di una reazione allergica è molto importante al fine di decidere quali farmaci possano essere utilizzati e deve considerare:

- Precedenti allergici personali o famigliari
- Quando è avvenuta la reazione: a causa della frequente perdita della sensibilizzazione nel tempo, nel caso di reazioni immediate insorte da più di 6 mesi, è consigliabile ripetere l’intera procedura diagnostica a distanza di 1 settimana. Nel caso di reazioni ritardate sembra che la sensibilizzazione permanga nel tempo, anche se esiste la possibilità di una sua progressiva diminuzione. Nelle reazioni cutanee gravi (necrosi, dermatiti bollose) o anemie emolitiche o nefriti i test diagnostici non sono indicati (e nemmeno la desensibilizzazione)
- Caratteristiche cliniche delle manifestazioni, durata nel tempo e modalità di remissione
- il timing della reazione rispetto alla somministrazione in molti casi permette di differenziare fra le reazioni IgE mediate e quelle non IgE mediate (anamnesi spesso difficile e incompleta, soprattutto quando sono passati molti anni, e il cut-off di un’ora può non essere valido in assoluto soprattutto in caso di somministrazione per via orale)
- la dose e la via di somministrazione. Nel caso delle formulazioni orali andrebbe sempre considerata l’eventualità di reazioni a eccipienti, uno dei più importanti dei quali è rappresentato dal sodio benzoato. In uno studio recente condotto su 89 bambini affetti da storia di reazioni avverse ad amoxicillina/ clavulanato, il test di provocazione orale con tale eccipiente era positivo nel 13% dei casi, quello con i farmaci attivi nell’11%, mentre il 3% dei bambini presentava doppia positività (farmaco attivo+eccipiente).
- il trattamento ricevuto
- il successivo uso dello stesso antibiotico e/o di farmaci correlati e le eventuali reazioni

TEST CUTANEI

L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (patch test, intradermoreazioni a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%).

Nel caso di reazioni immediate i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano invece l'approccio diagnostico validato. Vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (esempio: antistaminici).

I test cutanei per i beta-lattamici consistono nel testare inizialmente con il **prick test** i determinanti maggiori e minori della penicillina. In caso di negatività del prick test per tali allergeni si procede, in base alla anamnesi, testando altre penicilline (penicillina G, amoxicillina, ampicillina) ed eventualmente anche una cefalosporina. In caso di negatività del prick test si procede con le **intradermoreazioni**, utilizzando gli stessi farmaci a diluizioni scalari della dose soglia (1:100, 1:10 e non diluiti). Infine, qualora il soggetto abbia presentato una reazione immediata alla combinazione amoxicillina-acido clavulanico e sia negativo ai test cutanei per penicilline/amoxicillina, è necessario testare il preparato contenente l'associazione dei due farmaci (per la mancanza di formulazioni commerciali contenenti esclusivamente l'acido clavulanico). Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche (1,3% del totale dei pazienti testati, 8% dei soggetti con storia clinica di anafilassi). I **test in vivo** per i farmaci (in particolare i test di tolleranza ed i test cutanei a lettura immediata) possono essere eseguiti esclusivamente in strutture ospedaliere "protette" (Centri Allergologici di II livello), dove sia cioè disponibile l'intervento dell'anestesista-rianimatore.

Va sottolineata inoltre l'inutilità del "pomfo di prova" effettuato prima della somministrazione di un antibiotico. Infatti l'inoculazione del farmaco come tale può dare una falsa negatività se le IgE specifiche sono rivolte a metaboliti, una falsa positività se il farmaco indiluito esercita una azione irritante sulla cute ed una reazione allergica anche grave nel caso in cui il paziente sia direttamente sensibilizzato al farmaco e non a metaboliti intermedi.

TEST IN VITRO

Il metodo in vitro commercialmente più diffuso per le reazioni immediate ai BL è il CAP system (Phadia AB – Thermofisher): la specificità è buona (90%), ma la sensibilità bassa (50%).

I test in vitro, anche se presentano una minore sensibilità rispetto ai test cutanei, possono avere valore complementare, in quanto sono descritti casi di soggetti negativi ai test cutanei, ma positivi a quelli in vitro.

TEST DI PROVOCAZIONE

Il test di provocazione con BL (Challenge o Drug Provocation Test: DPT) rappresenta il gold standard diagnostico, sia per le reazioni immediate sia per le ritardate. Deve essere eseguito a distanza dall'episodio acuto (almeno di un mese), con il farmaco sospetto, utilizzando la stessa via di somministrazione. È indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia a BL e negatività dei test in vivo e in vitro.

CROSS-REATTIVITÀ

Provvedimenti nei riguardi di eventuali reazioni di cross reattività tra BL, in particolare tra penicilline e cefalosporine, andrebbero presi solo dopo aver accertato la reale presenza di allergia al BL sospetto. In riferimento alle reazioni immediate, il rischio di cross reattività clinica tra penicilline e cefalosporine rappresenta un problema tuttora controverso e in molti casi sopravvalutato. Studi non recenti riportavano una frequenza di cross reazioni del 10% dei casi: questi studi erano però gravati da evidenti "bias", come la definizione di allergia (basata sulla storia clinica), le preparazioni di cefalosporine di riferimento (ancora "grezze" e con la possibilità di essere contaminate da penicilline) e la mancanza della conoscenza della precisa struttura molecolare dei composti. Ulteriore elemento di confusione era rappresentato dalla frequente cross reattività penicilline/cefalosporine nei test in vitro (dosaggio IgE specifiche, BAT), non accompagnata da analoga cross reattività in vivo.

Una recente metanalisi evidenzia che, in presenza di allergia a penicilline o ad amoxicillina, l'aumentato rischio di cross reazioni con le cefalosporine riguarda solo alcune molecole come cefalotina, cefaloridina e cefalessina (tutte di prima generazione), ma non è dimostrato per altre come cefprozil, cefpodoxime, ceftazidime, cefuroxime. Studi eseguiti utilizzando anti-corpi monoclonali hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i determinanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o della amoxicillina non è dimostrato un maggior rischio di reazioni crociate. Per lo stesso motivo, il rischio di cross reattività tra cefalosporine con catene laterali diverse è molto basso. A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri beta-lattamici, in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi. Le cefalosporine di terza e quarta generazione (ceftriaxone, ceftazidima, cefepima) raramente cross-reagiscono con le penicilline.

Si possono considerare a "basso rischio" soggetti con anamnesi di reazioni a penicilline avvenute > 10 anni fa e/o non IgE mediate (cioè senza orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione) e ritardate (>1 ora dall'assunzione/somministrazione) e che hanno interessato esclusivamente la cute e di entità lieve (rash maculopapulare o morbilliforme). In questi soggetti il rischio di cross-reattività con cefalosporine di terza-quarta generazione è molto basso e possono essere utilizzate. In

tutti gli altri casi (non “a basso rischio”) la somministrazione di cefalosporine deve essere preceduta da test allergologici ed eventuale challenge graduale (in questo caso il consulto allergologico è indispensabile)

I carbapenemi presentano importanti similitudini chimiche con le penicilline e il loro principale metabolita (carbapenemoile) possiede attività antigenica analoga al benzilpenicilloile. Nonostante tali similitudini molecolari, che possono giustificare una teorica alta cross reattività tra penicilline e carbapenemi, la prevalenza di cross reazioni risulta bassa (0,9%).

Per le differenze della struttura molecolare, la cross reattività tra monobattami/penicilline è rara, se si eccettua quella tra ceftazidime e aztreonam, che possiedono una identica catena laterale. È tuttavia buona norma in soggetti con allergia dimostrata a un BL, una volta esclusa la reattività al nucleo centrale della molecola, eseguire i test cutanei per BL con differenti catene laterali; non essendo la cutinegatività sempre predittiva di tolleranza.

Nel caso delle reazioni ritardate, anche se i T linfociti sono in grado di riconoscere anche il “core” centrale della molecola, nella maggior parte dei casi (70%) le cross-reazioni sono dovute al riconoscimento delle catene laterali; di conseguenza la maggior parte delle cross reazioni ritardate tra penicilline e cefalosporine (e quelle tra cefalosporine diverse) sono evitabili usando molecole con catene laterali diverse.

DESENSIBILIZZAZIONE

Tale procedura può essere indicata in pazienti allergici a un BL non sostituibile, per l'efficacia clinica o per la presenza di effetti collaterali dei farmaci alternativi (ad esempio in donne in gravidanza affette da sifilide, o in pazienti affetti da fibrosi cistica). A tale scopo si somministrano dosi crescenti di un BL in un periodo di tempo relativamente breve (da ore a giorni), fino ad arrivare alla dose terapeutica. I protocolli orali e parenterali pubblicati sono numerosi, ma è essenziale, prima di effettuare tale procedura, valutare con attenzione i rischi e i benefici per il paziente. Il mantenimento della tolleranza è comunque legato alla continua assunzione del farmaco e si perde con la sua sospensione; per tale motivo in caso di nuova necessità dello stesso farmaco dovrà essere eseguita una nuova procedura di desensibilizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Macy E. *Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis*. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Nov;14(11):476.
2. Cartabellotta A, Iacono C. *Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'allergia ai farmaci*. Evidence 2014;6(11).
3. National Institute for Health and Care Excellence. *Drug allergy: diagnosis and management*. Clinical guideline Published 2014.