

# Ipersensibilità ad antimicrobici non beta-lattamici

Dott. Andrea Zancanaro  
UOC Medicina Interna  
Ospedale dell'Angelo - Mestre  
Ambulatorio di Allergologia e immunologi Clinica



# epidemiologia

- Boston Collaborative Drug Surveillance:  
Reazioni avverse
  - Cotrimossazolo 3,38%
  - Ampicilina 3,32%
  - Eritromicina 2,04%
  - Doxiciclina 0,47%
  - Gentamicina 0,45%

# epidemiologia

- Reazioni cutanee
  - Amoxicillina 1,2 - 5,1%
  - Ampicillina 4,5%
  - Cotrimossazolo 2,8 - 3,5%
  - Fluorochinolonici 1,6%
  - Gentamicina 1%

# epidemiologia

- Am J Med 1999
  - Terapia antibiotica parenterale per 40 gg
  - 70% reazioni ematologiche --> ospedalizzati il 2%
  - 4% reazioni allergiche --> 33% ospedalizzati

# epidemiologia

- Sintomi e segni:
  - Cutanei 69,6%
    - (orticaria-angioedema 47,8%)
  - Respiratori 8,6%
  - Cardiocircolatori 6,3%
  - Gastrointestinali 5,3%
  - Neurologici 2,4%
  - Anafilassi 2,2%
  - Altri 6,6%
    - (di cui febbre 1%)

# diagnosi

- Reazioni di tipo **immediato**
  - Prick test
  - Intradermoreazioni
  - Utilizzare preparati commerciali
    - Preparazioni parenterali
    - Preparazioni orali diluite con soluzione fisiologica sterile
  - Inizio con diluizioni spiccate ( $10^{-4}$ ), incrementando di fattore 10 in caso di negatività
  - Irritanti: tetracicline, eritromicina, aminoglicosidi

# diagnosi

- Reazioni di tipo **ritardato**
  - Patch test
  - Intradermoreazioni a lettura ritardata
  - Utilizzare preparati commerciali
    - Preparazioni parenterali
    - Preparazioni orali diluite con soluzione fisiologica sterile o con vaselina (patch)
  - Concentrazione massima 1%

# diagnosi

- Test in vitro
  - IgE specifiche
  - CAST
  - Test trasformazione linfocitaria
  - Istamina circolante
  - Triptasi
  - ECP
  - Test di Coombs

# diagnosi

- **Test di provocazione specifica**
  - Valore etiologico
  - Rischio elevato
- Test di tolleranza con farmaco alternativo
- Inizio con dosi 1/10000 - 1/1000, aumentando dose con scala logaritmica
- Lettura
  - a 30' per reazioni immediate
  - A 2 - 7 giorni per reazioni ritardate

# aminoglicosidi

- Indicati per infezioni polimicrobiche, in particolare bacilli G-
- La prevalenza di resistenza è rimasta bassa, l'insorgenza di resistenza rimane rara.
- Classificati in due gruppi
  - Streptidine: streptomicina
  - Desossistreptamina: kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, neomicina.
- I più importanti e frequenti effetti collaterali sono nefrotossicità e ototossicità

# aminoglicosidi

- Generalmente ben tollerati; assenza di fattori di rischio
- Incidenza reazioni allergiche
  - Neomicina (topici!), streptomicina >2%
  - Gentamicina, netilmicina, amikacina 0,1 - 2%
  - Kanamicina 0,1 - 0,5%
- dermatiti da contatto più frequente in USA (media 11,4%) che in Europa (2.6%)
- Riportate orticaria, eruzione maculopapulare, eritema fisso, TEN; un caso di DRESS; rara anafilassi

# aminoglicosidi

- DAC soprattutto in ulcere croniche delle gambe, otiti esterne o congiuntiviti croniche, eczema atopico
- Diagnosi DAC con patch test
- Diagnosi ipersensibilità immediata con prick o ID (attenzione a storia di anafilassi)
- Notevole cross-reattività: in caso di reazione avversa, evitare la classe
  - circa 50% in desossistreptamine
  - Meno comune con streptomina
- Desensibilizzazione possibile (EV in pazienti con SOA da streptomina; EV e inalatoria per tobramicina)

# clindamicina

- Derivato della lincomicina, attivo vs aerobi G+ e anaerobi G-
- Reazione avverse: gusto metallico, diarrea, colite pseudomembranosa, aumento aminotransferasi, granulocitopenia e trombocitopenia
- Rare le reazioni immunomediate (anafilassi, orticaria, eruzione bollosa, ACEP, SJS, sindrome di Sweet, DRESS), insorgono più comunemente dopo 7-10 giorni.
- Test validato: provocazione orale

# chinolonici

- Efficaci vs G+ e G-
- Generalmente ben tollerati, ma frequenza reazioni avverse in aumento negli ultimi anni
- Incidenza reazioni avverse 9%, allergiche 1,5%
- Frequenza anafilassi 1,8 – 2,3 per 10.000.000 giorni di trattamento; più spesso moxifloxacina, seguita da levofloxacina (1/1000000 pazienti) e ciprofloxacina
- Atopia *sembra* fattore di rischio

# chinolonici

- La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità sono di tipo immediato
- Quelle ritardate includono esantema maculopapulare, eritema fisso, fotoreazioni, AGEP. SJS, TEN.
- Ipersensibilità di tipo immediato recentemente associata a sensibilizzazione a bloccanti neuromuscolari (curarici)

# chinolonici

- Test cutanei gravati da falsi + e falsi -, per azione diretta sui mastociti
- Se BAT -, valido strumento per decidere DPT
- Patch test poco affidabili
- DPT resta gold standard, nonostante i rischi
- Notevole cross-reattività: in caso di reazione avversa, evitare la classe
  - Eventuale desensibilizzazione (ciprofloxacina)

# macrolidi

- Buona attività vs aerobi G+ e alcuni G-, Mycoplasma e Chlamidiae
- Generalmente ben tollerati
- Incidenza reazioni ipersensibilità 0,4 - 3%
- Più frequenti orticaria o eritema
- Bassa cross-reattività: in caso di reazione avversa, *si può proporre* molecole diverse della stessa classe
- Bassa sensibilità test cutanei, spesso necessari test di provocazione

# Cloramfenicolo - tiamfenicolo

- Batteriostatico per G+ anaerobi e G-aerobi/anaerobi
- Segnalate orticaria, eruzione maculopapulare, dermatiti da contatto (12- 14 % pazienti con ulcere croniche venose)
- Uso non comune per frequenti reazioni di tipo ematologico non immunomEDIATE
- Presente cross-reattività: in caso di reazione avversa, ***evitare***

# cotrimossazolo

- Sulfametossazolo + trimetoprim
- Usato per infezioni tratto respiratorio, apparato digerente, vie urinarie; pneumocystis jirovecii, toxoplama, nocardia in immunocompromessi
- Controindicato in bambini < 2 mesi, donne prima del parto e in allattamento (kernicterus)
- La maggioranza dei pazienti allergici a sulfametossazolo può tollerare trimetoprim
- Circa il 2% dei pazienti non-HIV sviluppa reazione di ipersensibilità
- Fattori di rischio: HIV, dose e durata, metabolismo (deficit G6PDH)

# cotrimossazolo

---

## **Sulfamethoxazole**

---

- General side effects

Nausea, vomiting, anorexia, diarrhoea, hypoglycaemia, hypothyroidism, neurological reactions including aseptic meningitis, ataxia, benign intracranial hypertension, convulsions, dizziness, drowsiness, fatigue, headache, insomnia, mental depression, peripheral or optic neuropathies, psychoses, tinnitus, vertigo, and pancreatitis.

- Hypersensitivity reactions:

Skin: Exanthema, pruritus, photosensitivity reactions, exfoliative dermatitis, SJS/TEN, erythema nodosum.

Systemic: DiHS (with involvement of various organs), Henoch Schönlein purpura, interstitial nephritis (DD crystallisation); anaphylaxis/urticaria.

Blood: eosinophilia, agranulocytosis, aplastic anaemia, thrombocytopenia, leucopenia, hypofibrinemia, acute haemolytic anemia (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)

## **Trimethoprim**

---

- General side effects

Nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, thrombocytopenia, megaloblastic anemia, hyperkalemia, rise in serum creatinine.

- Hypersensitivity reactions:

Drug-induced liver injury (cholestatic and hepatocellular hepatitis)

IgE-mediated anaphylaxis

---

# cotrimossazolo

- Sulfametossazolo (SMX) è profarmaco
  - SMX-NO può stimolare IgE e T- cellule
  - Tipico esempio di *p-i concept* (interazione farmacologica con immunorecettori, HLA o TCR)
- Assenza cross-reattività tra sulfonamidi antibiotici e non-antibiotici (glibenclamide, furosemide, celecoxib)
- In paziente con reazione lieve, senza coinvolgimento mucose o extra-cutaneo, il trattamento può essere continuato o ri-somministrato seguendo un protocollo di desensibilizzazione (necessità di monitoraggio)

# tetracicline

- Tetracicline, clortetracicline, ossitetracicline, declocicline e altre semisintetiche (doxiciclina e minociclina)
- Attive su G+, G-, rickettsie, clamidie e micoplasmi
- Altre indicazioni: acne vulgaris, pemfigoide vulgaris, rosacea, artrite reumatoide
- Attraversano la barriera placentare e possono accumularsi su ossa lunghe e denti
- Controindicati in bambini e gravide oltre V settimana

# tetracicline

- Generalmente abbastanza ben tollerate
- Possibili reazioni di tutti i tipi di ipersensibilità e anche autoimmuni
- Riducono la severità dell'eruzione in pazienti trattati con inibitori EGFR
- Sembrano inibire la risposta IgE mediata e attenuare la risposta allergica inibendo la via NF-kB (attivazione B linfociti)
- Discreta cross-reattività

# tetraciclina

- Più frequente eruzione fissa; poi DRESS, TEN, reazioni d'organo (fegato, polmoni, SNC)
- Le reazioni immediate insorgono dopo breve intervallo
- Reazioni foto-tossiche e foto-allergiche, di solito dopo 5 giorni dalla somministrazione (possono estendersi in zone coperte)
- SPT/IDT per reazioni immediate, IDT/patch per ritardate
- Discreta cross-reattività

# Sulfonamidi - diaminopirine

- Incidenza reazioni avverse
  - 3-5% popolazione generale
  - 40-80% pazienti con AIDS
  - Reazioni gravi 0,01%
- Fattori di rischio
  - Grado immunodeficienza
  - Dose e durata terapia
  - Infezioni virali
  - Acetilatore lento
  - Atopia ?

# Sulfonamidi - diaminopirine

- Rara anafilassi, più frequenti orticaria-angioedema, eritema polimorfo, eritema fisso, S-J, Lyell
- Frequente cross-reattività
- In assenza di alternative:
  - Nei casi lievi, medicazioni con anti-istaminici
  - Nei casi più gravi, desensibilizzazione

# glicopeptidi

- Reazioni immuno-mediate immediate e non-immediate sono infrequenti
- Sindrome “dell’uomo rosso” da stimolazione diretta basofili e mastociti (3.7 – 47% pazienti); non necessita sensibilizzazione
  - Aumento del rischio: mastocitosi, miorilassanti, MdC



# glicopeptidi

- Rara cross-reattività
- Reazioni lievi: riduzione dosi, infusione lenta, medicazione con anti-H1
- Reazioni più gravi: desensibilizzazione

# Antimicotici azolici

- Dermatite da contatto (topici)
- Orticaria-angioedema, esantema fisso o morbilliforme, AGEP, anafilassi (sistemici)
- Segnalate numerose reattività crociate

# Grazie dell'attenzione



*(...92' di applausi!)*