



Orticaria, dermatiti, eruzioni cutanee e disturbi gastro-intestinali sono alcune tra le problematiche che possono accompagnare l'utilizzo di questi farmaci

di Chiara Chiodini
Farmacista

Antibiotici reazioni di sensibilità ed effetti indesiderati

Un recente articolo pubblicato su The Journal of the American Dental Association ha preso in esame il caso di una giovane donna affetta da numerose pustole non follicolari superficiali insorte su una base eritematosa. La paziente ha manifestato tale condizione due giorni dopo aver assunto antibiotici come profilassi per l'endocardite batterica a seguito di una pulizia orale di routine. L'analisi delle colture è risultata negativa per un'infezione batterica e l'eruzione cutanea si è risolta spontaneamente nei quattro giorni successivi all'interruzione della te-

rapia antibiotica. Episodi acuti generalizzati di pustole eczematose, come nel caso preso in esame, sono infezioni cutanee causate piuttosto frequentemente dall'utilizzo degli antibiotici in terapia.

Reazioni avverse agli antibiotici

Dal 1° gennaio 2001 al 6 novembre 2008 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Aifa 6.411 segnalazioni di sospette reazioni avverse a seguito della

somministrazione di antibiotici. Di queste, soltanto il 5,4% sono state riportate da farmacisti titolari di una farmacia.

Nel 55% dei casi le segnalazioni si riferivano ad adulti, nel 32% a persone con età superiore a 65 anni, nel 9% a bambini e nel 4% ad adolescenti (12-17 anni). La provenienza regionale delle segnalazioni mostra come la Lombardia, nonostante sia una regione a basso consumo di antibiotici, sia anche la regione che segnala maggiormente le reazioni avverse qualora si verificassero. In questa regione è attivo un progetto specifico di farmacovigilanza promosso e supportato dall'Aifa, per favorire le segnalazioni di eventi avversi in ambito ospedaliero. Negli anni presi in esame, vi sono state 1.342 segnalazioni per orticaria, 622 per eritema, 494 per eruzioni cutanee, 424 per prurito, 241 per angioedema, 233 per dispnea, 192 per shock anafilattico, 165 per tendinite e 111 per ipotensione.

Antibiotici e sintomatologia gastro-intestinale

Le reazioni avverse dovute alla somministrazione di antibiotici variano a seconda della classe presa in esame, ma qualunque tipo di antibiotico può essere responsabile dell'insorgenza di colite, nausea, diarrea e mal di stomaco. In particolare, la diarrea e la colite sono causate dalle tossine prodotte dai ceppi patogeni di *Clostridium difficile*, un bacillo anaerobio gram positivo. La colonizzazione si verifica attraverso la via orofecale, attraverso l'ingestione di spore resistenti al calore che persistono nell'ambiente per un lungo periodo e sono presenti in particolar modo nei luoghi di assistenza sanitaria, quali ospedali e case di cura. La clindamicina, le penicilline ad

ANTIBIOTICI E TIPO DI REAZIONI ALLERGICHE

Penicilline: dermatite esfoliativa, orticaria, angioedema, anafilassi, eruzioni cutanee maculopapulari, sindrome di Stevens-Johnson, vasculite, necrosi epidermica, citopenie.

Cefalosporine: orticaria, angioedema, anafilassi, eruzioni cutanee maculopapulari, sindrome di Stevens-Johnson, nefropatia tossica, anemia aplastica, anemia emolitica, disfunzione epatica.

Sulfonamidi: orticaria, angioedema, anafilassi, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, miocardite allergica, eruzioni cutanee maculopapulari, sindrome di Stevens-Johnson, reazioni di fotosensibilità.

Macrolidi: orticaria, angioedema, anafilassi, eruzioni cutanee di lieve entità, necrosi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson.

Fluorochinoloni: orticaria, angioedema, prurito, fotosensibilità, febbre, brividi, angioedema, anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson.

Tetracicline: orticaria, angioedema, anafilassi, pericardite, poliartralgia, esacerbazione del lupus eritematoso sistemico, infiltrati polmonari con eosinofilia.

ampio spettro e le cefalosporine sono le classi antibiotiche più frequentemente coinvolte. Altri farmaci causali includono l'eritromicina, i sulfamidici, le tetracicline e i chinolonici. La diarrea è più frequente a seguito della somministrazione di antibiotici per via orale, ma si può manifestare anche in seguito a una somministrazione per via parenterale. Questa condizione risulta particolarmente frequente nel bambino (20-25% della popolazione under 14) e può occasionalmente portare al ricovero.

È consigliabile somministrare i probiotici?

I dati di letteratura ad oggi disponibili riguardano una correlazione fra la prevenzione della diarrea causata dagli antibiotici e la somministrazione di probiotici sono promettenti, ma non conclusivi.

La somministrazione di *Lactobacillus GG* o di *Saccharomyces boulardii* alla dose di 5-40 miliardi CFU/die sembra offrire le migliori

garanzie di successo anche se, allo stato attuale, non vi sono evidenze sufficienti per raccomandarne un uso sistematico. L'efficacia della somministrazione di *Lactobacillus sporogenes* è stata dimostrata dall'analisi dei risultati ottenuti da un unico studio. Inoltre, mancano dati precisi sull'importanza del dosaggio, sul ruolo dell'età, sulle modificazioni della compliance in seguito alla somministrazione dell'antibiotico e sui costi di gestione della malattia per la quale è stato prescritto l'antibiotico.

Altri eventi avversi e fenomeni di ipersensibilità agli antibiotici

Beta-lattamici. Gli antibiotici beta-lattamici comprendono le penicilline, le cefalosporine, i carbapenemi, i monobactami e gli inibitori delle betalattamasi. Le reazioni avverse in seguito all'assunzione di antibiotici beta-lattamici si manifestano con elevata frequenza, nonostante il minore impiego delle peni-

cilline rispetto al passato, e il crescente ricorso alle cefalosporine di nuova generazione. I beta-lattamici causano una reazione avversa ogni 50.000 trattamenti. La molecola più frequentemente coinvolta è l'amoxicillina, che da sola è responsabile del 30% dei casi di reazioni avverse causate da questa classe antibiotica.

Il meccanismo patogenetico coinvolto è sia di tipo immunologico (reazioni immunopatogene di tipo I, II, III e IV secondo la classificazione di Gell e Coombs) sia di tipo pseudo-allergico. La reazione IgE-mediata è la più frequentemente chiamata in causa.

Come la maggior parte dei farmaci, questi antibiotici non sono in grado di innescare da soli una reazione immunologica, dal momento che sono caratterizzati da un basso peso molecolare. È dall'interazione di una porzione della molecola o di un suo metabolita attivo con una proteina carrier endogena che si realizza il determinante antigenico, in grado di innescare una reazione immunopatogenica. Orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi sistemica sono le manifestazioni avverse più frequentemente riscontrate. Sono possibili anche casi di immunocitopenie, dermatite eczematosa e reazioni esantematiche.

Sulfamidici. In passato, i sulfamidici davano luogo a fenomeni di sensibilizzazione di tipo allergico. Attualmente questi farmaci sono poco utilizzati e si riscontrano solo casi di sensibilizzazione al cotrimossazolo. Clinicamente, le reazioni avverse che si manifestano più frequentemente sono la febbre, il rush cutaneo e la linfadenopatia.

Chinolonici. Sempre più frequenti, dato il costante aumento nell'utilizzazione di questi farmaci, sono le reazioni avverse ai chinolonici ed in

particolare ai fluorochinoloni. Sono state descritte reazioni esantematiche, orticaria, angioedema, anafilassi sistemica, iperpigmentazione e fotosensibilità.

Aminoglicosidi e macrolidi. Di gran lunga meno frequenti, ma non rare, sono le reazioni avverse agli antibiotici aminoglicosidici e ai macrolidi.

Generalmente si manifestano sotto forma di quadri localizzati di rush cutaneo od orticaria e angioedema, ma anche di forme sistemiche di vasculite o anafilassi.

Tetracicline. Le reazioni avverse in seguito all'assunzione di tetracicline comprendono orticaria, angioedema ed esacerbazione del lupus eritematoso sistemico.

Cosa fare in caso di reazioni allergiche?

L'insorgenza di un qualsiasi effetto avverso, o di una reazione allergica conclamata in seguito all'assunzione di farmaci antibatterici, porta inevitabilmente alla sospensione del trattamento in atto e alla sostituzione della molecola che ha provocato l'evento indesiderato con una classe antibiotica differente, non sempre di pari efficacia nei confronti di un determinato patogeno.

I test per la sensibilità ai farmaci antibatterici devono essere eseguiti solo nei casi in cui esista una storia positiva di reazione a un dato antibiotico con un quadro sintomatologico non grave; oppure laddove si verifici una storia negativa per il farmaco in esame, ma sussiste il rischio di possibili fenomeni di cross-reattività. Se il paziente ha manifestato reazioni avverse gravi, quali deficit respiratori, cardiovascolari, sindromi di Lyell e di Stevens-Johnson, oppure quadri sintomatologici chiaramente provocati dall'antibio-

tico in esame, è prudente evitare le prove cutanee e ricorrere ai test di laboratorio anche se la loro sensibilità appare limitata.

Solo per pochi antibiotici esistono test diagnostici attendibili. In particolare, per i beta-lattamici, le cutireazioni (prick e intradermo) sono il cardine della diagnosi e possono essere affiancate, ma non sostituite dal dosaggio delle IgE specifiche in vitro. Per i sulfamidici non esistono prove predittive cutanee e di laboratorio: l'unico test eseguibile è quello della tolleranza.

Solo se strettamente necessari

Carte vincenti contro le infezioni causate dai batteri, gli antibiotici sono ormai diventati dei veri alleati della salute. Secondo uno studio pubblicato nel settembre 2008 dalla rivista *Clinical Infectious Diseases*, gli eventi avversi e le reazioni di ipersensibilità causati dall'assunzione di antibiotici sono responsabili di circa 142 mila visite al pronto soccorso all'anno negli Stati Uniti. L'autore dello studio, Daniel Budnitz, direttore medico del Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), sottolinea come "questo dato rappresenti un importante reminder sia per i medici che per i pazienti. Gli antibiotici possono infatti provocare effetti indesiderati che potrebbero essere evitati e devono essere assunti solo se strettamente necessari".

Il test di sensibilità agli antibiotici, infine, appare di notevole importanza non solo per orientare la terapia antibiotica, ma anche per limitare l'insorgenza di fenomeni allergici e gettare quindi le basi del trattamento empirico delle infezioni causate dai ceppi batterici. 