

Presunta allergia agli antibiotici beta-lattamici: è tempo di riflessioni e azioni?

FEDERICO MARCHETTI¹, LAURA BADINA², IRENE BERTI²

¹Uoc di Pediatria e neonatologia, Ospedale di Ravenna, Ausl della Romagna, Dipartimento Dimec, Università di Bologna; ²Ircs Materno-infantile "Burlo Garofolo", Trieste.

Pervenuto il 21 marzo 2024. Accettato il 26 marzo 2024.

Riassunto. Le eccessive, spesso non confermate, sospette allergie agli antibiotici beta-lattamici coinvolgono fino al 10% della popolazione generale, negando impropriamente a una percentuale significativa di persone l'opportunità di essere trattate con antibiotici di prima linea, costringendo i clinici a ricorrere ad antibiotici di seconda scelta, che non sono sempre altrettanto efficaci e sicuri, e contribuiscono all'aumento della resistenza agli antibiotici. I pediatri e i medici di medicina generale possono svolgere un ruolo cruciale nel riconoscere e affrontare i deboli sospetti di allergie alle beta-lattamine, partecipando attivamente alla rimozione dell'"etichetta" di essere allergici. L'articolo, basato sulle raccomandazioni del Manuale dell'Oms AWaRe, presenta le evidenze attuali sull'argomento, con raccomandazioni pratiche per promuovere un'interpretazione e una gestione accurata di un problema sovrastimato, che non incoraggia una cultura di utilizzo ottimale e prudente degli antibiotici.

Parole chiave. Allergia alla penicillina, gestione, rimozione dell'etichetta, valutazione.

Supposed allergy to beta-lactam antibiotics: is it time for reflections and actions?

Summary. The excessive, often unconfirmed suspicions of beta-lactam allergy affect up to 10% of the general population, improperly denying a significant percentage of individuals the opportunity to be treated with first-line antibiotics, forcing clinicians to resort to second-line choices that are not always equally effective, safe, and contribute to the increase in antibiotic resistance. Pediatricians and general practitioners can play a crucial role in recognizing and addressing weak suspicions of beta-lactam allergy, actively participating in removing the "label" of being allergic. The article, based on Who AWaRe Manual recommendations, presents current evidence on the issue with practical guidance to promote accurate interpretation and management of an overestimated problem that does not encourage a culture of optimal and prudent antibiotic use.

Key words. Delabeling, evaluation, management, penicillin allergy.

Introduzione

La guida dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) pubblicata a dicembre 2022 sull'utilizzo razionale degli antibiotici – tradotta in italiano su iniziativa dell'Aifa e disponibile ad accesso libero¹ – è un punto di riferimento importante per favorire un approccio prescrittivo ragionevole e motivato e per promuovere la cultura di un utilizzo ottimale e parsimonioso degli antibiotici. Un capitolo del manuale è dedicato alle presunte allergie agli antibiotici e ne descrive in modo preciso (sia per il bambino che per l'adulto) i principi generali, il quadro complessivo epidemiologico, i meccanismi sottostanti e le implicazioni per la pratica. Sappiamo che una sovradiagnosi di allergie agli antibiotici, con particolare riferimento all'amoxicillina che è di prima scelta nella maggioranza delle infezioni delle vie respiratorie^{1,2}, può portare alla successiva prescrizione di altre classi di antibiotici (macrolidi e le stesse cefalosporine), con aumento delle resistenze, problema emergenziale e ritenuto una delle principali cause di mortalità a livello mondiale³.

Il problema è oggetto di continue discussioni nella pratica corrente e non trova facilmente soluzioni o risposte definitive, che sono spesso rimandate o non affrontate. Quello che si ricava dalla lettura del capitolo del manuale dell'Oms¹ e dalla letteratura più recente che ha affrontato il problema⁴⁻⁶ può essere riassunto nei seguenti punti:

- le penicilline (amoxicillina) sono tra gli antibiotici più efficaci e sicuri per molte infezioni respiratorie batteriche comuni e sono da evitare solo quando c'è un elevato sospetto di vera allergia;
- la vera allergia grave agli antibiotici è rara e le allergie sono spesso sovrastimate. Nei Paesi ad alto reddito, il 5-15% dei pazienti riferisce un'allergia alla penicillina. Tuttavia, nella maggior parte dei casi (>95%), questi pazienti non hanno una vera allergia immunologicamente mediata ed è altamente probabile che tollerino l'antibiotico in caso di nuova esposizione;
- tutti i pazienti definiti allergici devono essere valutati attentamente e deve esserne determinato il livello di presunto rischio di allergia. Nessun bambino deve diventare adulto con il sospetto non definito con chiarezza di allergia all'antibiotico (o altro farmaco che

sia) e nessun adulto deve rimanere con l'“etichetta” di allergico alle penicilline se non confermato;

- nei casi dubbi di allergia alla penicillina (con sole manifestazioni cutanee), non sono necessari test cutanei (*prick test*) prima di prescrivere un antibiotico beta-lattamico (amoxicillina) e si può eseguire la somministrazione direttamente per via orale in fenotipi a basso rischio (vedi rash maculo-papulare), accuratamente selezionati secondo dei protocolli semplici che non richiedono sempre una valutazione specialistica;
- vanno inviati allo specialista allergologo solo i casi selezionati per gravità della manifestazione primaria (reazione immediata di possibile natura anafilattica, reazione avversa severa cutanea (Severe cutaneous adverse reaction - Scar) o per la rara riproducibilità della manifestazione cutanea non grave alla successiva esposizione all'antibiotico.

Un punto cardine riguarda la valutazione del livello di rischio della presunta allergia. Per far questo è importante e anche semplice raccogliere un'anamnesi allergologica completa con i dettagli delle presunte reazioni passate, compresi i tempi relativi alla somministrazione di antibiotici (reazione immediata, intermedia, ritardata o sconosciuta) e l'eventuale trattamento ricevuto. Come riportato nella tabella 1, i pazienti possono essere classificati in tre categorie di rischio: basso, moderato e alto⁶. È facilmente intuibile che, nella maggioranza dei casi, con la sola anamnesi sia possibile chiudere il problema e risomministrare l'antibiotico.

La valutazione della presunta allergia

Vanno considerati due tipi di allergia presunta agli antibiotici.

1. Le *reazioni immediate*, che compaiono entro 1-2 ore massimo dall'assunzione della dose del farmaco (e generalmente alle prime assunzioni di quel ciclo antibiotico), di cui il prototipo è l'allergia IgE-mediata, che si esprimerà con una combinazione diversa dei sintomi che caratterizzano l'anafilassi. A livello cutaneo, la manifestazione clinica della reazione immediata è l'orticaria (più o meno associata ad angioedema), caratterizzata da elementi che singolarmente hanno una comparsa e risoluzione entro 24 ore.
2. Le *reazioni tardive*, cellulo-mediate, che esordiscono diverse ore dopo l'assunzione di una dose e più spesso giorni dopo l'avvio del trattamento (a volte anche a ciclo antibiotico sospeso) e possono essere distinte in forme cutanee isolate e benigne (in particolare le eruzioni eritematose maculo-papulari - Mpe) e forme gravi che hanno un interessamento cutaneo esteso, un coinvolgimento delle

Tabella 1. Livelli di rischio di allergia agli antibiotici basati sull'anamnesi allergologica del paziente.

Categorie di rischio	Esempi
Basso	■ Pazienti con anamnesi di sintomi isolati compatibili con intolleranza a un antibiotico, quali nausea, vomito, diarrea, mal di testa. ■ Pazienti con anamnesi di reazioni cutanee lievi, specialmente se avvenute >5 anni prima della valutazione. ■ Pazienti con reazioni locali al sito di iniezione. ■ Pazienti con anamnesi di reazioni sconosciute avvenute molto tempo prima senza caratteristiche di reazione immediate IgE-mediate. ■ Pazienti con anamnesi familiare di allergia agli antibiotici.
Moderato	■ Pazienti con anamnesi di orticaria immediata. ■ Pazienti con anamnesi di reazioni simil IgE-mediate ma senza anafilassi.
Alto	■ Pazienti con anamnesi di reazione grave o potenzialmente letale (immediata o ritardata) a un antibiotico (es. anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson o eruzione cutanea con vescicolazioni o interessamento delle mucose). ■ Pazienti con test cutaneo positivo. ■ Pazienti con reazioni ricorrenti o reazioni a più antibiotici.

Modificata da: Shenoy et al.⁶.

mucose e possono associarsi a sintomi e segni a carico di altri organi e distretti (Scar, come la sindrome di Steven-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la sindrome da reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici - Dress).

Va rilevato come la maggior parte dei soggetti che riferisce un'allergia ai beta-attamici ha ricevuto questa “etichetta” di allergico per una reazione cutanea tardiva benigna. La letteratura (e lo stesso manuale dell'Oms)¹ ci dice che in più del 90% dei casi l'eruzione cutanea maculo-papulare tardiva benigna non si ripresenta alla successiva esposizione all'antibiotico. Un'altra manifestazione cutanea che non ha alcuna relazione con l'allergia agli antibiotici è l'orticaria post-infettiva. Più in dettaglio:

- *Le eruzioni cutanee benigne*. Sono definite come Mpe e interessano fino al 5-10% dei soggetti trattati con questo antibiotico. Sono lesioni peculiari per il loro aspetto e per la loro caratterizzazione clinica: insorgenza dopo qualche giorno dall'inizio della terapia; lesioni “morbilloformi”; non necessariamente pruriginose; non fugaci ma persistenti per qualche giorno, anche se l'antibiotico è sospeso; senza febbre, o altri sintomi associa-

ti. In altre parole si tratta di una manifestazione che non può lasciare dubbi sulla natura non IgE-mediata, sia per la morfologia dell'eruzione, ma anche per l'esordio tardivo, il più delle volte a 5-7 giorni dall'inizio della terapia antibiotica. Tuttavia, in un individuo già sensibilizzato, i sintomi iniziali possono comparire in poche ore e svilupparsi in un tipico esantema con massima estensione in 1 o 2 giorni. Macule eritematose e papule infiltrate a volte pruriginose sono le lesioni primarie. Il tronco e le estremità prossimali sono le sedi più spesso coinvolte, con distribuzione simmetrica. Malgrado questa possibile e non rara reazione avversa, la maggior parte delle Mpe compare durante un episodio febbrile e non è dovuta espressamente all'antibiotico, ma alla forma infettiva intercorrente, di solito di natura virale, oppure all'interazione farmaco-virus che può attivare in vario modo il sistema immunitario⁷, il più delle volte in maniera transitoria senza creare una memoria immunologica persistente nel tempo.

- **L'orticaria para-infettiva.** Anche in questo caso l'attenta raccolta anamnestica (orticaria insorta senza un rapporto temporale stretto con l'assunzione dell'antibiotico; eruzione persistita per qualche giorno indipendentemente dalla sospensione dell'antibiotico), oltre alle caratteristiche morfologiche dell'orticaria (anulare; polimorfa; a volte associata a edema delle mani e/o piedi e/o labbra), e l'assenza di compromissione generale o di altro apparato interessato permettono di escludere con ragionevole certezza la natura IgE-mediata del problema⁸.

Cosa fare di fronte a una manifestazione solo cutanea in corso di assunzione di amoxicillina?

Se si tratta di un'orticaria con le caratteristiche della forma para-infettiva o di una eruzione cutanea di altra natura anche con gli elementi della Mpe, non è obbligatorio sospendere il farmaco. È indispensabile valutare il rapporto rischio/beneficio e deve esserci la possibilità di seguire il decorso clinico del paziente, elemento fondamentale perché una Mpe potrebbe essere simile a una forma più estesa, con successivo coinvolgimento delle mucose.

L'orticaria acuta con caratteristiche compatibili con la forma IgE-mediata (entro un'ora dalla prima dose e non persistente dopo 24 ore!), come tutte le reazioni gravi più tardive compatibili con Scar, obbliga a sospendere il trattamento e merita, a nostro parere, l'invio allo specialista.

Se il sospetto di "allergia all'amoxicillina" è stato "ereditato" e non ci si può che basare sull'anamnesi, quando questa è coerente con una manifestazione

cutanea benigna, ossia tempistica dell'eruzione, assenza di sintomi sistemici, senza evoluzione bollosa, esfoliativa e/o necrotica e senza coinvolgimento delle mucose, l'ipersensibilità all'amoxicillina va considerata molto improbabile fino a prova contraria. In questi casi tutta la letteratura è concorde nel raccomandare di confermare o negare con certezza la natura immunomediata (allergica) o meno della reazione, riproponendo l'assunzione dell'antibiotico. La riproducibilità del fenomeno è *condicio sine qua non* per formalizzare la diagnosi di ipersensibilità all'amoxicillina⁹. Questa raccomandazione è particolarmente stressata dalla letteratura anglosassone dove la spinta al "delabeling" (termine della letteratura anglosassone che vuol dire "rimuovere l'etichetta" delle false allergie) è particolarmente sentita¹⁰⁻¹².

Le modalità proposte per il test di provocazione orale (Tpo) differiscono tra le diverse linee guida (si veda il box), ma tutte sono concordi nella sua facile applicabilità, riproducibilità e attendibilità del test¹³⁻¹⁸. Le raccomandazioni e gli studi clinici più recenti concordano sul fatto che, per le reazioni cutanee tardive benigne^{19,21} (in un recente lavoro anche per quelle presunte immediate)²², il Tpo può essere fatto direttamente senza passare prima dai test cutanei. Se si considera poi che il Tpo può essere effettuato direttamente iniziando con la dose terapeutica (1-step), che meno del 10% dei test sarà positivo e comunque con manifestazioni non più severe di quella "anamnestica" e che possono essere necessarie più dosi per ottenere la manifestazione (e le dosi successive alla prima vengono assunte sempre a domicilio), viene da chiedersi perché il pediatra o il medico di medicina generale non possano limitarsi a prescrivere nuovamente l'amoxicillina alla prima occasione quando indicato e occuparsi poi del problema "allergia" solo in quella piccola percentuale di pazienti che ripeterà la reazione cutanea. Questo abbatterebbe sensibilmente le diagnosi frettolose di ipersensibilità all'amoxicillina e permetterebbe di inviare allo specialista casi selezionati, in cui l'allergia è non solo possibile, ma altamente probabile.

Conclusioni

I troppi sospetti mai confermati di allergia ai beta-lattamici spesso nascono in età pediatrica e interessano fino al 10% della popolazione generale, sottraendo in maniera impropria a una percentuale rilevante di persone la possibilità di essere trattate con antibiotici di prima linea e costringendo il clinico a scelte di seconda scelta non sempre parimenti efficaci, sicure e con l'aumento delle resistenze agli antibiotici. Il pediatra e il medico di medicina generale possono avere un ruolo fondamentale nel riconoscere e affrontare i sospetti deboli di allergia ai beta-lattamici, partecipando attivamente alla rimozione dell'"etichetta" di allergico a

Box. Modalità di test di provocazione orale (Tpo) per sospetta ipersensibilità all'amoxicillina in caso di reazioni cutanee tardive non gravi.

La letteratura propone diverse soluzioni di Tpo, le cui variabilità riguarda due aspetti:

1. La modalità di somministrazione

Siamo abituati a considerare il Tpo come una modalità di esposizione protetta all'allergene (in questo caso l'amoxicillina), in cui la dose cumulativa (ossia il dosaggio terapeutico) viene raggiunto partendo da dosaggi minimali da aumentare progressivamente a intervalli regolari. Questa modalità, utile nelle forme di allergia IgE-mediata dove spesso piccole dosi sono sufficienti a evocare i sintomi che compaiono comunque entro le due ore durante il monitoraggio in ambiente protetto, rischia di essere inutilmente indaginosa nelle forme tardive in cui i sintomi spesso compaiono dopo ore dalla somministrazione (quando il paziente è già al domicilio) e spesso è necessaria la dose terapeutica (o più dosi terapeutiche successive con il raggiungimento dello steady state) per indurre la reazione.

Il senso quindi di dare la prima dose a dosaggio terapeutico in ambiente protetto ha il solo scopo di rassicurare la famiglia (e il clinico) rispetto al rischio di una manifestazione immediata che, nel soggetto indagato per possibile reazione tardiva, probabilmente differisce assai poco da quello della popolazione generale.

Come massimo scrupolo alcune linee guida mantengono l'indicazione a somministrare la prima dose in ambiente protetto (che può essere anche l'ambulatorio del pediatra di famiglia o del medico di medicina generale), scegliendo tra due modalità:

- **1-step:** la singola dose terapeutica viene somministrata tutta assieme (ossia, per l'amoxicillina 25 mg/kg, massimo 1 gr o 500 mg in alcune LG) e il paziente viene tenuto in osservazione per 1-2 ore. Questa modalità è preferita nei bambini e negli adulti con reazione anamnestica avvenuta più di 5 anni prima;
- **2-step:** la dose terapeutica (massimo 1 gr o 500 mg) viene frazionata secondo due possibili modalità:
 - a) 1/10 della dose terapeutica (calcolata come sopra); seguita dalla dose piena (25 mg/kg) a distanza di 30 minuti dalla precedente e seguita da 1-2 ore di osservazione¹⁴;
 - b) 1/10 della dose terapeutica calcolata per il peso, seguita dopo 30' da 2/10 della dose e dopo altri 30' dai rimanenti 7/10 della dose.

2. Il proseguimento del Tpo a domicilio per 2-5 giorni

In circa il 6% dei casi la reazione compare dopo alcuni giorni di terapia (somministrazione ogni 8-12 ore di dose terapeutica) per cui diversi autori propongono di far continuare a domicilio l'assunzione del farmaco per 5 giorni dando alla famiglia le istruzioni su come ricontattare il medico in caso di comparsa di sintomi e come documentare le lesioni¹⁸. In alcuni lavori molte delle reazioni registrate al 5° giorno di terapia sono "rash lievi e transitori" non meglio descritti dagli autori o altri sintomi aspecifici (per es., dolenzia addominale) il cui reale rapporto causa-effetto con l'antibiotico non potrebbe essere dato per assodato. In uno studio prospettico, La Tour et al.¹³ hanno seguito i bambini testati con Tpo per storia di allergia non immediata e non grave ai betalattamici usando un protocollo in cui il farmaco veniva assunto per soli 2 giorni (e non 5, per limitare la durata di un ciclo antibiotico non necessario) verificando che il valore predittivo negativo del Tpo era pari al 97%. Dei bambini risultati positivi al Tpo, solo l'11% continuava a reagire al farmaco (e solo a livello cutaneo) quando sottoposto a nuovo Tpo dopo 3 anni.

chi non la merita; specialmente quando la reazione anamnestica è stata una reazione cutanea benigna di possibile natura virale o una banale quanto veniale eruzione maculo-papulare tardiva e inviando allo specialista solo i casi selezionati per gravità della manifestazione primaria (reazione immediata di possibile natura anafilattica, reazione tardiva grave tipo Scar) o per riproducibilità della manifestazione cutanea non grave alla successiva esposizione allo stesso farmaco.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Manuale antibiotici AWARe (Access, Watch, Reserve). Edizione italiana a cura dell'Agenzia Italiana del Farmaco del "The WHO AWARe Antibiotic Book". Disponibile su: <https://lc.cx/RMYCxb> [ultimo accesso 26 marzo 2024].
2. Marchetti F, Barbi E. Antibiotici. Medico e Bambino 2021; 40: 2.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399: 629-55.
4. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet 2019; 393: 183-98.
5. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. N Engl J Med 2019; 381: 2338-51.
6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 321: 188-99.
7. Pichler WJ, Brüggen MC. Viral infections and drug hypersensitivity. Allergy 2023; 78: 60-70.
8. Pilia MP, Meneghetti G, Longo G. Orticaria acuta post-infettiva. Medico e Bambino 2007; 26: 647-51.
9. Longo G. La supposta allergia all'amoxicillina: un'ipotesi da non lasciare indefinita. Medico e Bambino 2013; 32: 415-7.
10. Saravanabavan S, Aulakh A, Douglas J, et al. Penicillin de-labelling in Vancouver, British Columbia, Canada: comparison of approaches, outcomes and future directions. Allergy Asthma Clin Immunol 2023; 19: 30.
11. Shaker M, McWilliams S, Greenhawt M. Update on penicillin allergy delabeling. Curr Opin Pediatr 2020; 32: 321-7.
12. Fender AW, Thompson JL, Thompson LA. What parents need to know about penicillin allergy labels. JAMA Pediatr 2024; 178: 322.
13. La Tour AT, Michelet M, Eigenmann FP, Caubet JC. Natural history of benign nonimmediate allergy to betalactams in children: a prospective study in retreated pa-

- tients after a positive and a negative provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1321-6.
14. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 669-75.
 15. Gateman DP, Rumble JE, Protudjer JLP, Kim H. Amoxicillin oral provocation challenge in a primary care clinic: a descriptive analysis. *CMAJ Open* 2021; 9: E394-E399.
 16. Srisuwatchari W, Phinyo P, Chiriac AM, Saokaew S, Kullert P. The safety of the direct drug provocation test in beta-lactam hypersensitivity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 506-18.
 17. Waldron JL, Hackett J, Chaung YL, et al. Oral penicillin challenge in adult community practice and primary care in Australia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 3786-8.e3.
 18. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 375-80.e1.
 19. Copaescu AM, Vogrin S, James F, et al. Efficacy of a clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 944-52.
 20. Ramsey A, Mustafa SS. The penicillin allergy decision rule-something new for penicillin allergy. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 953-4.
 21. Wong J, Atkinson A, Timberlake K, Beck CE, Maguire B, Science M. Improving inpatient paediatric de-labelling of allergies to beta-lactams: a quality improvement study. *Arch Dis Child* 2024 Apr 25: archdischild-2023-326533.
 22. Moral L, Toral T, Muñoz C, et al. Direct oral challenge for immediate and non-immediate beta-lactam allergy in children: a real-world multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2024; 35: e14096.