FORMAZIONE

Allergia ai farmaci, dalla diagnosi alla clinica

Come gestire nella pratica clinica
le reazioni ai farmaci.

Sabato 21 febbraio
Dalle 9.00 alle 16.30

Aula Magna Mangiagalli
Via della Commenda, 12

Allergia ad antibiotici non beta lattamici: diagnosi e gestione clinica

Donatella Preziosi
SS Allergologia
ASST-Lariana ospedale sant'Anna , Como

Milano, 21 febbraio 2026

EPIDEMIOLOGIA

- Le reazioni da ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici (aNBL) sono in aumento negli ultimi anni, ma a conoscenza limitata rispetto a quella degli antibiotici beta-lattamici

- aNBL sono la terza causa di reazioni da ipersensibilità a farmaci con un'incidenza cumulativa di reazioni da ipersensibilità stimata tra l'1%-3% nella popolazione generale

- L'etichetta di "allergia ad antibiotici" è molto diffusa, soprattutto:
  - donne
  - anziani
  - ricoverati

ma raramente viene confermata dopo un'accurata indagine diagnostica

(Curr Treat Options Allergy (2021) 8:161–193)

Reazioni da ipersensibilità a farmaci (DHRs)

DHRs: reazioni a farmaci che clinicamente mimano un'allergia anche se non è stato dimostrato un meccanismo immunologico

Nel caso di DHRs immunologicamente mediate si parla di allergia a farmaci

Demoly P et al. Allergy 2014

CLASSIFICAZIONE REAZIONE DI IPERSENSIBILITA'

- Classificazione classica:
- tipo A dose dipendente, reazioni prevedibili, le più frequenti
- tipo B dose indipendente , reazioni non prevedibili, sono circa il 10-15%

- Classificazione più recente proposta da E. Phillips (2016):
- "on-target" collegate al principale meccanismo d'azione del farmaco
- "off-target" associate all'interazione farmacologica

- Nomenclatura EAACI/WAO:
- allergia a farmaco indica reazioni di ipersensibilità in cui è definito il meccanismo immunologico (IgE- o cellulo-T mediato)
- Non-immunologiche

Manifestazioni cliniche suggestive di reazioni di ipersensibilità immuno-mediata

Category	Specific syndromes	Clinical findings and diagnostic criteria
IgE-mediated acute-onset allergy	Urticaria	Hives within 6 hours (typically 1 hour) of the first dose of the last course
	Anaphylaxis	Drop in blood pressure or at least 2 affected systems within 6 hours (typically 1 hour) of an oral exposure or 1 hour (typically minutes) after a parenteral exposure
T-cell–mediated delayed-onset hypersensitivity	Benign T-cell–mediated rashes	Diffuse maculopapular (flat red areas covered in confluent bumps) rash starting at least 6 hours after the first dose of the last course, but often within 2 days

ICON Classification	Reactions	Causality
Immediate type	Angioedema, Urticaria, Anaphylaxis	NSAIDs, NMBA, Aspirin, Antibiotics, Vaccines, etc.
Non-immediate type	MPE, FDE, DRESS/DiHS, SJS/TEN, AGEP, DILI	AEDs, Antibiotics, Anti-viral agents, Allopurinol, NSAIDs, etc.

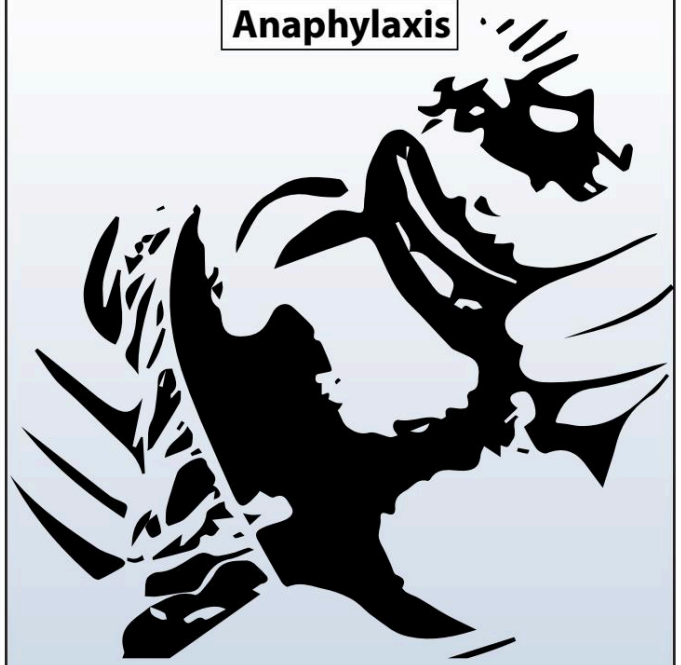
Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; DILI, drug-induced liver injury; DiHS, drug-induced hypersensitivity syndrome; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; FDE, Fixed drug eruption; MPE, Maculopapular exanthema; NMBAs, neuromuscular blocking agents; NSAIDs, nonsteroid anti-inflammation drugs; SJS/TEN, Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.

Manifestazioni cliniche suggestive di reazioni di ipersensibilità immuno-mediata

Hives

Hives within 1 hour of the first dose of the last course

Anaphylaxis



Anaphylaxis within 1 hour of the first dose of the last course

Maculopapular Rash

Total body benign maculopapular rash starting 2-5 days after the first dose of the last course

Fenotipo/Endotipo/Biomarcatore

- Più recentemente, è stata elaborata una classificazione delle reazioni di ipersensibilità (HSR) basata su: fenotipi, endotipi e biomarcatori, applicando un approccio di medicina di precisione all'allergia ai farmaci

- **L'identificazione del fenotipo e dell'endotipo** nelle fasi iniziali della reazione è di vitale importanza

- **I fenotipi** sono caratterizzati in base alle caratteristiche cliniche, il tempo trascorso tra l'esposizione al farmaco e la insorgenza dei sintomi e comparsa dopo la prima somministrazione o dosi ripetute

- **Gli endotipi, associati ai** fenotipi, sono definiti dai meccanismi coinvolti e dai mediatori molecolari rilasciati dalle cellule effettrici utilizzati come biomarcatori

Fenotipo/Endotipo/Biomarcatore

- Lo stesso fenotipo può essere sostenuto da più endotipi
- Inoltre, un farmaco può indurre una HSR attraverso diversi meccanismi che in alcuni pazienti possono coesistere (endotipi sovrapposti)
- **I biomarcatori** sono rappresentati da parametri oggettivamente misurabili in vivo e in vitro, includono i test cutanei (prick test, intradermoreazione, patch test), le IgE farmaco-specifiche, il test di attivazione dei basofili (BAT) con la valutazione di marcatori di superficie dell'attivazione dei basofili (CD63 e CD203), la triptasi e, in alcuni casi, citochine (IL-6, fattore di necrosi tumorale [TNF])

Received: 13 April 2023 | Revised: 29 September 2023 | Accepted: 17 October 2023

DOI: 10.1111/all.15933

Allergy WILEY

REVIEW ARTICLE

Biomarkers of immediate drug hypersensitivity

Cristobalina Mayorga[1,2] | Adriana Ariza[1] | Rosa Muñoz-Cano[3] | Vito Sabato[4] | Inmaculada Doña[2] | Maria J. Torres[1,2,5]

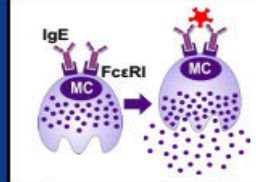
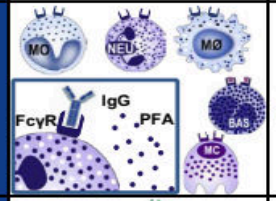
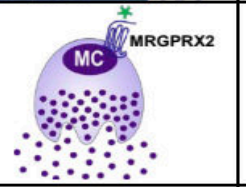
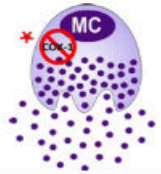
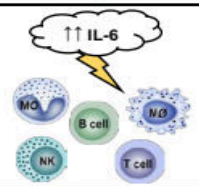
		Effector cells	Phenotyping biomarkers	Endotyping biomarkers	Effect of the dose
IgE-mediated reactions		Mast cells, basophils	Pruritus, erythema, urticaria, angioedema, rhinitis broncospasm, abdominal pain, vomiting, diarrhea, cardiovascular colapse	Tryptase, histamine, histamine metabolites, sIgE, basophil activation markers; skin tests	• From second dose • Low dose
IgG-mediated reactions		Mast cells, basophils, neutrophils, macrophages, monocytes		PAF, PAF-AH, Anaphylotoxin C3a, C5a	• From second dose • Higher dose than IgE-mediated reactions
MRGPRX2 mediated reactions		Mast cells, (conditioned) basophils		Tryptase, histamine, MRGPRX2 polymorphisms Skin tests	• From first dose • Higher dose than IgE-mediated reactions
NSAIDs cross-hypersensitivity		Mast cells		LTC4, LTD4, LTE4, 9a,11b-PGF2 NERD biomarkers: IL-5, ECP, IFN-γ, TGF-β1, DDP10, SPD, foliculin	• From first dose • Higher dose than IgE-mediated reactions
Cytokine release syndrome		Monocytes, macrophages, T cells, B cells and NK cells	Fever, chills, rigor, nausea, pain, headache, hypotension, oxygen desaturation (in mixed reactions with mast cells and basophils involving, also flushing, urticaria and cardiovascular collapse)	IL-6, IL-8, IL-10, IL-1, TNF-α, IFN-γ (in mixed reactions: tryptase, histamine)	From first dose
Bradykinin mediated angioedema		Damaged tissues	Angioedema	Serum BK, plasma activity of DPP-IV protein and APP, serum endothelial-selectin, angiopoietin-2, 6-keto-PG F1α	Higher dose than IgE-mediated reactions

FIGURE 2 Different mechanisms involved in IDHRs indicating the effector cells, phenotyping and endotyping biomarkers and the effect of the drug dose and the sensitization need.

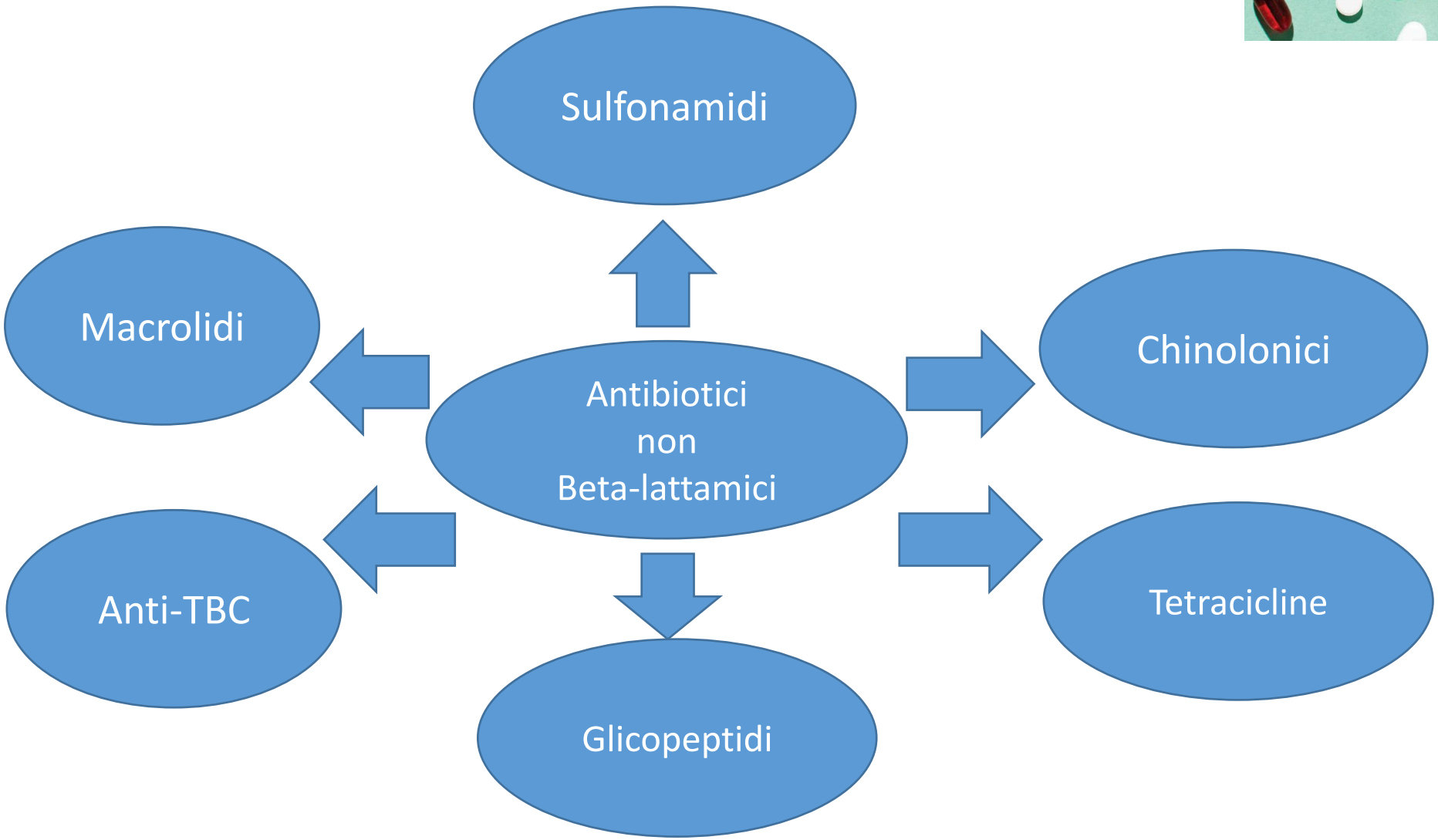
Endotipi

Fenotipi

A	B	C	D			
Type I	Type II	Type III	Type IVA	Type IVB	Type IVC	Type IVD
Ab (IgE)	Ab (IgG - C)	Ag-Ab (IgG - IgM - C)	Th1 (IFNy) Inflammation Monocytes	Th2 (IL-4 e IL-5) Inflammation Eosinophils	T CD8 (15-kDa granulysin) Lymphocytes	T (CXCL8, IL17 Inflammation Neutrophils
Urticaria Angioedema Bronchial spasm Gastrointestinal symptoms Anaphylaxis Anaphylactic shock	Cytopenia	Serum sickness Urticaria-Vasculitis	Allergic contact dermatitis	MPR DRESS	MPR SJS-TEN AGEP	AGEP
30 min. a 6 hs.	5-15 d	7-8 d (SS) 7-21 d (U-V)	1-21 d	4-7 d (MPR) 2-6 sem (DRESS)	1-2 d (MPR) 4-28 d (SJS-TEN)	1-2 d Can be longer
Chimeric proteins Immunoglobulins (IgE anti-IgA) ß-Lactams (Penicillin Cephalosporin) Quinolones NMB	Quinidine Quinine Heparin CBZ NSAIDs	ES: ß-Lactams TMS MC Ab U-V: Thiazides Phenytoin Allopurinol	Topical	Antiseizure drugs (CBZ Phenytoin Phenobarbital) Minocycline Allopurinol Dapsone Abacavir Nevirapine	Antiseizure drugs (CBZ Phenytoin Phenobarbital) Allopurinol Nevirapine NSAIDs-Oxicam Sulfonamides (Cotrimoxazole)	Pristinamycin Aminopenicillins Quinolones Hydroxychloroquine Sulfonamides Terbinafine Diltiazem Ketoconazole Fluconazole

Del Pozzo-Magana et al.
Br J Clin Pharmacol 2022

Antibiotici non beta lattamici



Il valore dell'anamnesi

	Less accurate clinical history ←		→ More accurate clinical history
Reaction date	> 3 y	1 to 3 y	< 1 y
Reason for the prescription	Pharyngitis + fever		
Drug(s)	> 3	2	1
Route of administration	Topical	Local (eg, ocular, intrathecal)	Systemic
Treatment administered	Spontaneous resolution	Home treatment	Emergency/adrenaline
Symptoms without taking the drug	Same symptoms repeated		Asymptomatic
Related factors	Fever (except DRESS)	Atopy	
Chronic urticaria			
Asthma/polyposis	None		
Immediate reactions			
No. of doses	> 4	2 or 3	1
Time	> 6 h	1 to 6 h	< 1 h
Duration of symptoms	Seconds to minutes	> 24 h	< 24 h
Nonimmediate reactions			
No. of doses	1	2 or 3	> 4
Time	> 1 h	1 to 6 h	> 6 h
Duration of symptoms	< 1 d	< 3 d	> 3 d

Abbreviation: DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

J Investig Allergol Clin Immunol 2022; Vol. 32(3): 181-19

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

- Un approccio aggiornato alla diagnosi e alla gestione di varie reazioni allergiche ai farmaci basato principalmente sulla capacità di stratificare il rischio di ogni paziente in base al fenotipo della reazione

- La valutazione della sospetta allergia ai farmaci si concentra sull'utilizzo preferenziale del challenge farmacologico

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Alcune delle modifiche più importanti:

In generale viene considerato minoritario l'uso del test cutaneo rispetto al challenge farmacologico, soprattutto per i pazienti che presentano una storie di reazioni anafilattiche o di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) a farmaci

Rischio di stratificazione basato sul fenotipo di reazione con conseguenze sul processo decisionale: test diagnostici e gestione

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Alcune delle modifiche più importanti per aNBL:

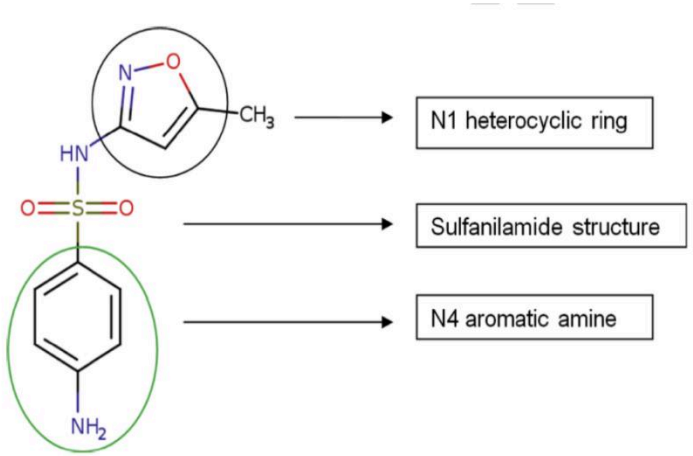
- Challenge a farmaci in 1 o 2 step per i pazienti a basso rischio
- Challenge per trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SXM) in 1 step in luogo della desensibilizzazione per i pazienti a basso rischio in cui è necessario eliminare l'etichetta di «allergia» a sulfamidici
- Challenge in 1 o 2 fasi in assenza di precedenti test cutanei se reazioni non anafilattiche a fluorochinoloni o macrolidi

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

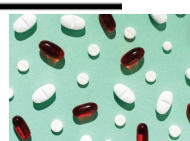
- Seconda causa di allergia farmacologica più comunemente riportata nelle cartelle cliniche

- Gli antibiotici sulfamidici sono strutturalmente diversi dai sulfamidici non antibiotici per la presenza di un gruppo amminico aromatico in posizione N4, pertanto il rischio di cross-reattività tra sulfamidici-non antibiotici in pazienti con anamnesi di reazioni agli antibiotici sulfamidici, incluso il dapsone è pressoché anedottica



Farmaci con nessuna o bassa evidenza di cross-reattività in pazienti con storia di ipersensibilità ad antibiotici sulfamidici

Drug class	Drug or compound	Comments
Sulfonamide non-antimicrobials		
Alpha-blocker	Tamsulosin	Cross-reactivity is unlikely between sulfonamide antimicrobials and sulfonamide non-antimicrobials
Antiarrhythmics	Ibutilide, sotalol	
Anticonvulsants	Topiramate	
Carbonic anhydrase inhibitors	Acetazolamide, methazolamide, dorzolamide, brinzolamide	
COX-2 inhibitors	Celecoxib	
Diuretics, loop	Furosemide, bumetanide	
Sulfonylureas	Glimepiride, glyburide, gliclazide	
Diuretics, thiazide	Hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, diazoxide	
Triptans	Sumatriptan, naratriptan	
Other		
	Sulfur Sulfate (eg, ferrous sulfate, magnesium sulfate) Sulfites (eg, sodium metabisulfite)	No sulfonamide moiety and therefore no cross-reactivity



Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

- Numerosi fenotipi di reazione di ipersensibilità: dai rash maculo-papulari (MPE) (più comuni) all'orticaria fino alle reazioni cutanee gravi da antibiotici (SCAR)

- I test cutanei a lettura immediata sono stati utilizzati nei pazienti con storia di reazioni di tipo immediato (orticaria, anafilassi) ma i limitati dati disponibili in letteratura evidenziano che la reattività potrebbe rapidamente scomparire entro un anno

- I test cutanei (intradermoreazioni e patch test) hanno dimostrato una scarsa sensibilità sia per lo studio dei rash maculopapulari che per le eruzioni fisse da farmaci

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

- A causa dei limiti dei test cutanei nei pazienti con storie di esantemi “benigni” sono state utilizzate diverse procedure, almeno 20, di desenzibilizzazione o di test dose a farmaco multi-step soprattutto per i pazienti HIV+ che necessitavano della profilassi con TMP-SMX

- Questi protocolli hanno un alto tasso di successo, le procedure possono variare da 6 ore a 10 giorni (vedi a Practice Parameter Update del 2010)

- Non è stato stabilito se questi protocolli di "desensibilizzazione" inducono veramente la tolleranza

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

- In tre studi, tutti effettuati in pazienti HIV+ con reazione di ipersensibilità di tipo non anafilattico, sono stati confrontati i challenge con TMP-SMX a dose terapeutica con i test di desensibilizzazione
- Tutti e 3 gli studi non hanno mostrato alcuna differenza pertanto questi dati suggeriscono che il test con dose unica risulta essere ugualmente efficace per raggiungere la dose terapeutica

- Un piccolo studio su 8 soggetti con reazioni anafilattiche a TMP-SMX, di cui 5 con ipotensione, ha mostrato l'efficacia di un protocollo di desensibilizzazione rapido di 5 ore
- La desensibilizzazione pertanto dovrebbe essere proposta principalmente ai pazienti con storie convincenti di anafilassi

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

- Minori dati sono disponibili sui test dose o sulle desensibilizzazione nei pazienti HIV-
- Lo studio di Krantz et al. del 2022, in cui si arruolano soprattutto pazienti HIV- (n=195), evidenzia che i pazienti sottoposti al challenge con dose unica terapeutica (n=173) non manifesta reazioni nel 95% dei casi vs un tasso di successo dell'86% nei 22 pazienti sottoposti al challenge in due step
- I pazienti sottoposti al test in due step avevano manifestato reazioni più recenti (< 5 anni) o storie di anafilassi, queste condizioni spiegano secondo gli autori una percentuale più bassa di tasso di successo del test

- Lo studio inoltre dimostra come vi sia una più alta probabilità di successo del test di tolleranza se storia clinica non recente di reazione di ipersensibilità o storia poco sospetta di allergia a sulfamidici. In questo studio non vengono arruolati pazienti con SCAR

Criteria for 1- or 2-step TMP-SMX oral challenge and exclusion

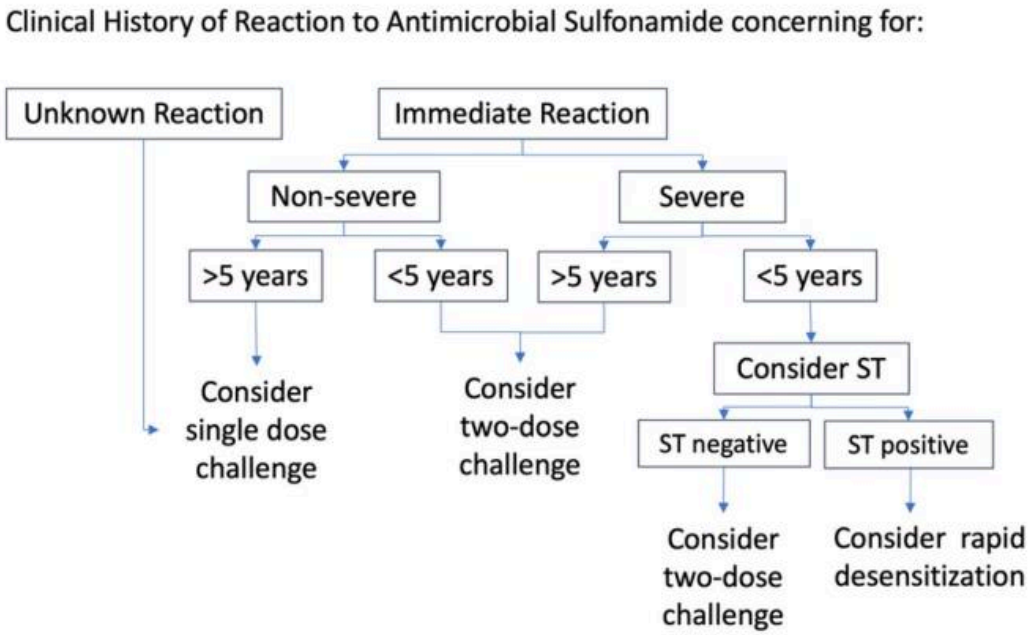
Challenge type	Criteria	Dose(s)*	Follow-up
1-step challenge	Nonsevere delayed reactions without multiple features consistent with IgE-mediated reaction Nonsevere immediate (eg, isolated urticaria, maculopapular exanthem, or gastrointestinal symptoms) reaction (onset <1 h) ≥5 y ago Nonsevere accelerated reaction (onset >1 h to 36 h) ≥5 y ago Unknown, remote history	TMP-SMX 80-400 mg	2-h observation in clinic after full dose 24-h phone call after full dose
2-step challenge	Nonsevere immediate reaction (onset <1 h) within the past 5 y Nonsevere accelerated reaction (onset >1 h but <36 h) within the past 5 y Anaphylaxis† at any time point in the past; multiple (≥2) features potential compatible with IgE-mediated reaction at any time point in the past: Urticaria Angioedema Shortness of breath Hypotension Significant patient anxiety surrounding single-dose challenge	TMP-SMX 8-40 mg TMP-SMX 80-400 mg	1-h observation in clinic after first dose 2-h observation in clinic after second, full dose 24-h phone call after second, full dose
Excluded	SJS TEN DRESS AGEP Drug-induced nephritis Drug-induce hepatitis		

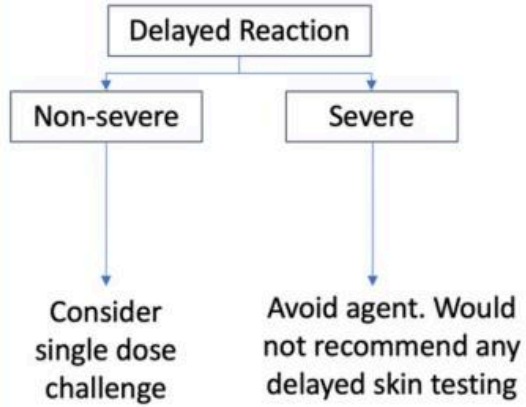
Drug allergy: A 2022 practice parameter update

*Doses listed are for adults. For children, weight-based dosing can be adopted.

†For patients with convincing histories of anaphylaxis, skin testing may be considered prior to challenge.

Algoritmo per la diagnosi e il trattamento delle reazioni di ipersensibilità ad antibiotici sulfamidici





Timothy G Chow, · David A Khan
Clinical Reviews in Allergy & Immunology (2022) 62:400–412

Ruolo della genetica nelle reazioni cutanee gravi da sulfamidici

Table 1. HLA association with various phenotypes of drug hypersensitivity to non-β-lactam antibiotics in different populations [6].

Associated drug	HLA allele	Drug allergy	Ethnicity
Co-trimoxasole	B*15:02, C*06:02, C*08:01 B*13:01	SJS/TEN	Thai
Sulfa-methoxazole	B*38:02	SJS/TEN	European
Dapsone	B*13:01	DRESS	Han-chinese, Thai

Merk and Bickers 2022

HLA CLASS I ALLELES ASSOCIATED WITH CO-TRIMOXAZOLE-INDUCED DRESS AND SJS/TEN

EUROPE (Lonjou, 2008)
N=28 SJS/TEN
B*38 – SJS/TEN

JAPAN (Nakamura, 2020) §
N=8 SJS/TEN, N=7 DRESS
A*11:01 – SJS/TEN
A*11:01 – DRESS
**Note: B*44:03-like and B*38:01-like cluster alleles carried by 10/15 patients*

THAILAND (Kongpan, 2015) #
N=43 SJS/TEN
B*15:02 – SJS/TEN
B*06:02 – SJS/TEN
C*08:01 – SJS/TEN

THAILAND (Sukasem, 2020) #
N=18 SJS/TEN, N=12 DRESS
B*15:02 – SJS/TEN
B*13:01 – DRESS
C*08:01 – SJS/TEN

THAILAND (Nakkam, 2020) #
N=51 SJS/TEN, N=16 DRESS
B*13:01 – DRESS

US (this study)
N=54 SJS/TEN, N=9 DRESS
HLA-B*38:01 – SJS/TEN
HLA-B*44:03 – SJS/TEN
HLA-C*04:01 – SJS/TEN

TAIWAN (Wang, 2021) ¶
N=94 SJS/TEN, N=57 DRESS
B*38:02 – SJS/TEN
B*13:01 - DRESS

SEA META-ANALYSIS (Wu, 2024)
N=236 SJS/TEN, N=86 DRESS
A*68:01 - DRESS
B*13:01 – DRESS
B*13:01 – SJS/TEN
B*15:02 – SJS/TEN
B*38:02 – SJS/TEN
B*39:01 – DRESS
C*08:01 – SJS/TEN

SOUTH AFRICA (this study) #
N=15 SJS/TEN, N=11 DRESS
HLA-A*34:02 - DRESS
HLA-B*44:03 - DRESS

AUSTRALIA (this study) ††
**B*44:03-like cluster alleles carried by 5/6 SJS/TEN and 4/6 DRESS patients*

HLA ALLELE FREQUENCIES BY REGION

Risk alleles	US	Europe	SA	Thailand	Taiwan	Japan
B*13:01	0-6.3%	0-3.6%	0-6.1%	**2.1-4.1%**	**0-28.0%**	0-1.5%
B*38:01	**0-3.7%**	**0-6.7%**	0-1.5%	0-0.1%	2.80%	<0.1%
B*38:02	0-12.7%	0-2.7%	0-0.1%	2.0%	**1.0-11.0%**	0.1-0.4%
B*44:03	**0.6-9.5%**	0.4-9.9%	**5.3-10.5%**	4.20%	0-0.9%	6.2-12.2%
C*04:01	**3.8-22.8%**	5.4-19.3%	8.8-14.1%	6.0%	3.4-11.4%	3.6-6.5%

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Sulfamidici

Forza della raccomandazione: condizionale

Certezza dell'evidenza: bassa

- Se necessario togliere l'etichetta di allergia ad antibiotici sulfamidici utilizzare il challenge piuttosto che la desensibilizzazione nei pazienti con una storia di reazioni cutanee ad evoluzione favorevole (es. rash maculopapulare, orticaria) agli antibiotici sulfonamidici che si sono verificate > 5 anni fa

- Approccio valido sia per gli individui immunocompetenti che immunocompromessi

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

- Il tipo più comune di reazione allergica ai fluorochinoloni è di tipo ritardato
- L'MPE ha generalmente evoluzione favorevole e si autolimita, si verifica nel 2-3% dei pazienti trattati, anche se il tasso varia tra i diversi fluorochinoloni e sembra essere più alto per la gemifloxacina
- La cross-reattività è bassa tra fluorochinoloni in caso di eruzioni cutanee ritardate; solo il 10% dei pazienti che hanno sviluppato MPE non complicata con gemifloxacina reagisce alla ciprofloxacina (somministrata subito dopo il ciclo terapeutico con gemifloxacina)
- Il patch test non è utile nella valutazione delle MPE ritardate
- Solo circa il 5% dei pazienti con anamnesi di MPE sottoposti a scatenamento con lo stesso antibiotico sviluppano una recidiva di MPE

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

- Sono sempre più descritte reazioni di tipo immediato dove sono coinvolti sia meccanismi immunologici IgE-mediati che non IgE-mediati

- I fluorochinoloni possono causare una degranulazione dei mastociti non specifica attraverso l'interazione con il recettore di superficie MRGPRX2

- Le reazioni non IgE-mediate possono verificarsi con la prima esposizione poiché non è necessaria una sensibilizzazione precedente

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

- Le presentazioni cliniche di questi 2 tipi di reazioni sono indistinguibili
- Il tasso di anafilassi riportato è di 1-5/ 100.000 prescrizioni, la moxifloxacina è l'antibiotico maggiormente responsabile
- Analogamente alle penicilline le reazioni IgE-mediate ai fluorochinoloni sembrano risolversi in molti (ma non tutti) i pazienti, gli studi hanno dimostrato che circa dai 2/3 ai 3/4 dei pazienti con storie convincenti di reazioni di tipo immediato ai fluorochinoloni tollerano l'antibiotico incriminato in corso di una riesposizione

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

- La maggior parte delle reazioni immediate a flurochinoloni sono non IgE-mediate
- Cross-reattività del 50% tra i fluorochinoloni (dati desunti da un numero limitato di case series) quando è implicata una ipersensibilità di tipo IgE-mediata
- I test cutanei non sono né convalidati né standardizzati, le concentrazioni irritanti sono difficili da determinare a causa della propensione di questi antibiotici a degranulare i mastociti in maniera aspecifica

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

- Non vi sono test in vitro validati disponibili in commercio per le reazioni IgE- mediate ai fluorochinoloni

- Il test di attivazione dei basofili per ora viene consigliato solo come test a scopo di ricerca

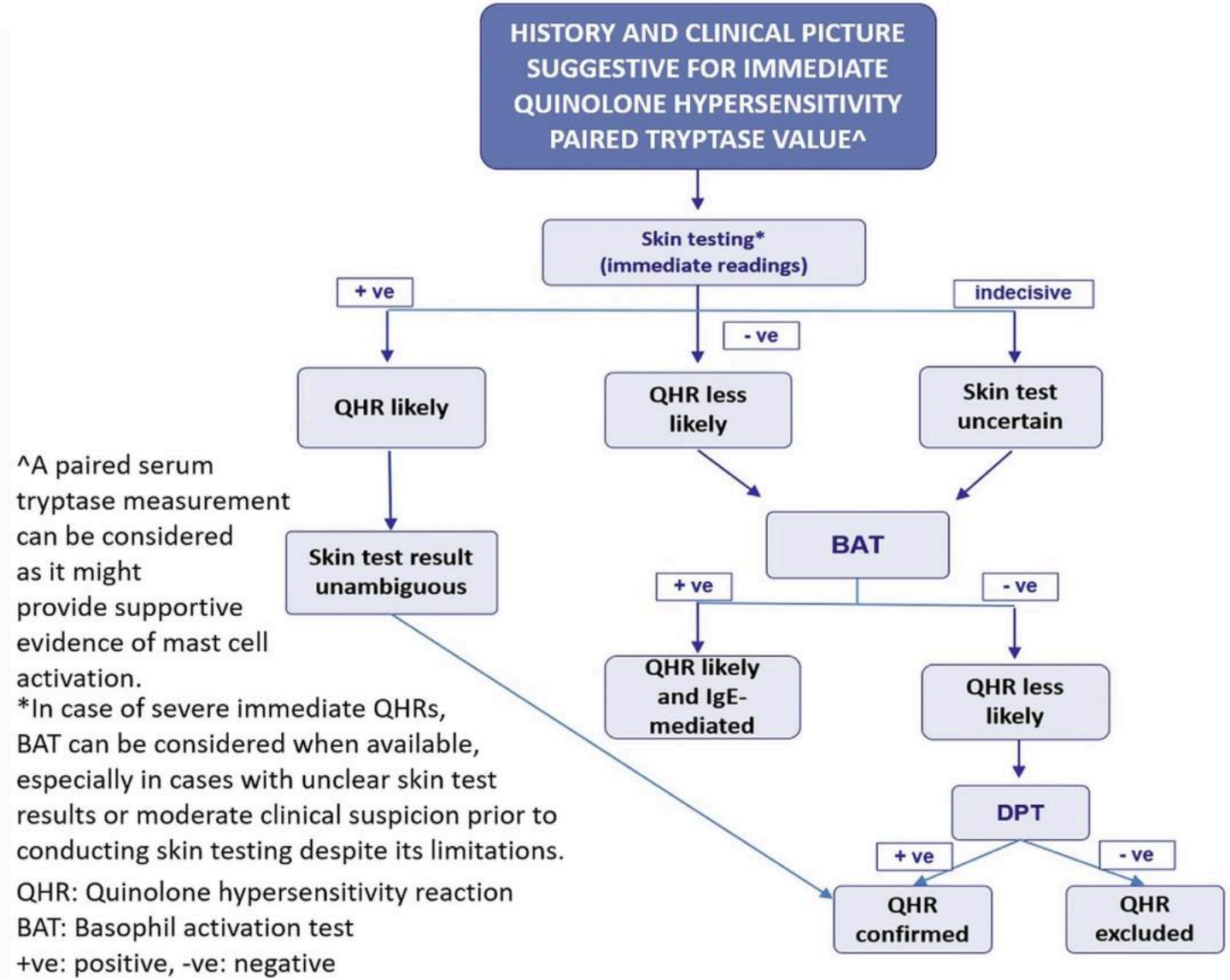
Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni

Fluorochinoloni

- Se reazioni di ipersensibilità più lievi (MPE, orticaria), verificatesi >5 anni, si può consigliare un test in 1 o 2 dosi con il fluorochinolone incriminato
- Se reazioni più gravi o recenti si può optare per un test in dose singola o suddiviso in due dosi con un fluorochinolone diverso da quello implicato nella reazione (potrebbero non cross-reagire)
- Si può considerare una desensibilizzazione per i pazienti per cui è stata dimostrata una reazione di tipo allergico o vi è un forte sospetto che la reazione possa esserlo e necessitano di una terapia con fluorochinoloni

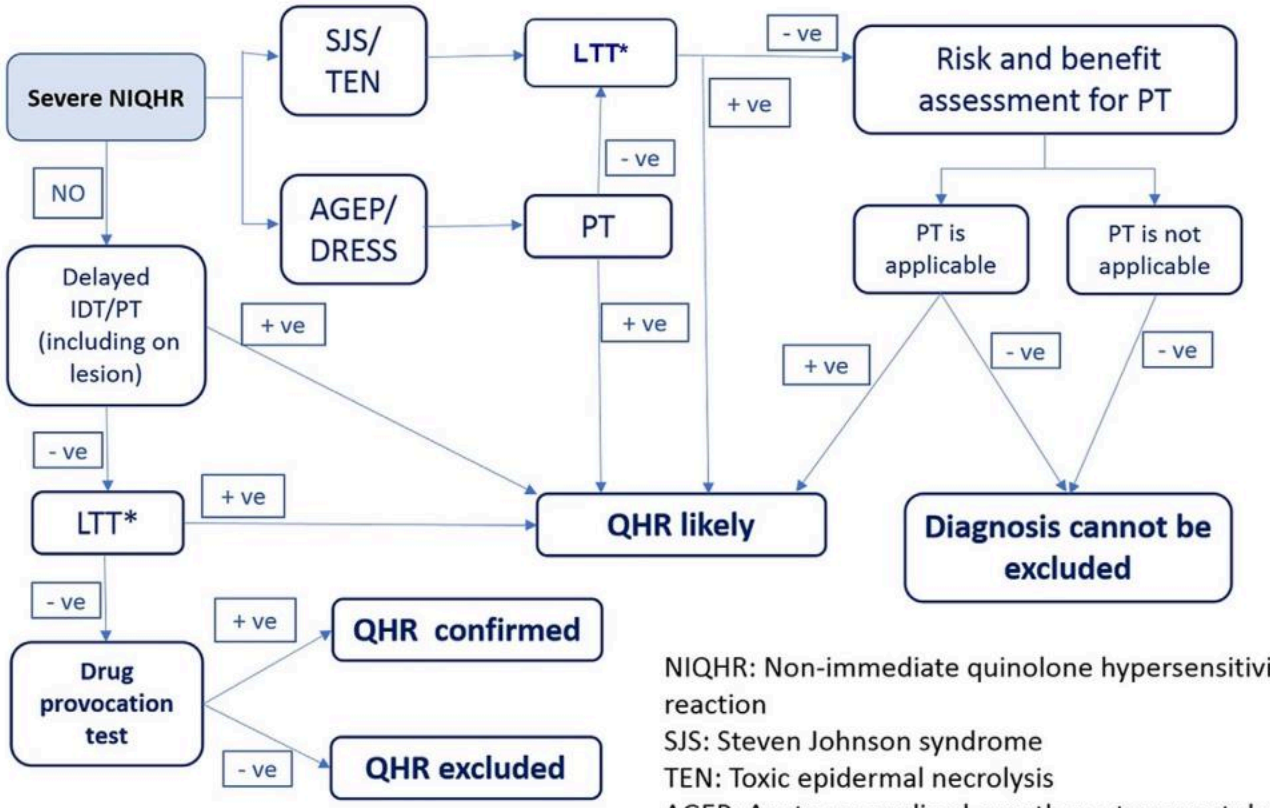
Diagnosis of Quinolone Hypersensitivity: An EAACI Position Paper



Diagnostic algorithms for quinolone-induced immediate hypersensitivity reactions.

Allergy, 2025; 80:2988–3011
https://doi.org/10.1111/all.70037

Diagnosis of Quinolone Hypersensitivity: An EAACI Position Paper



*LTT might be considered when available, particularly in suspected delayed reactions with inconclusive skin test results as a complementary test before DPT.

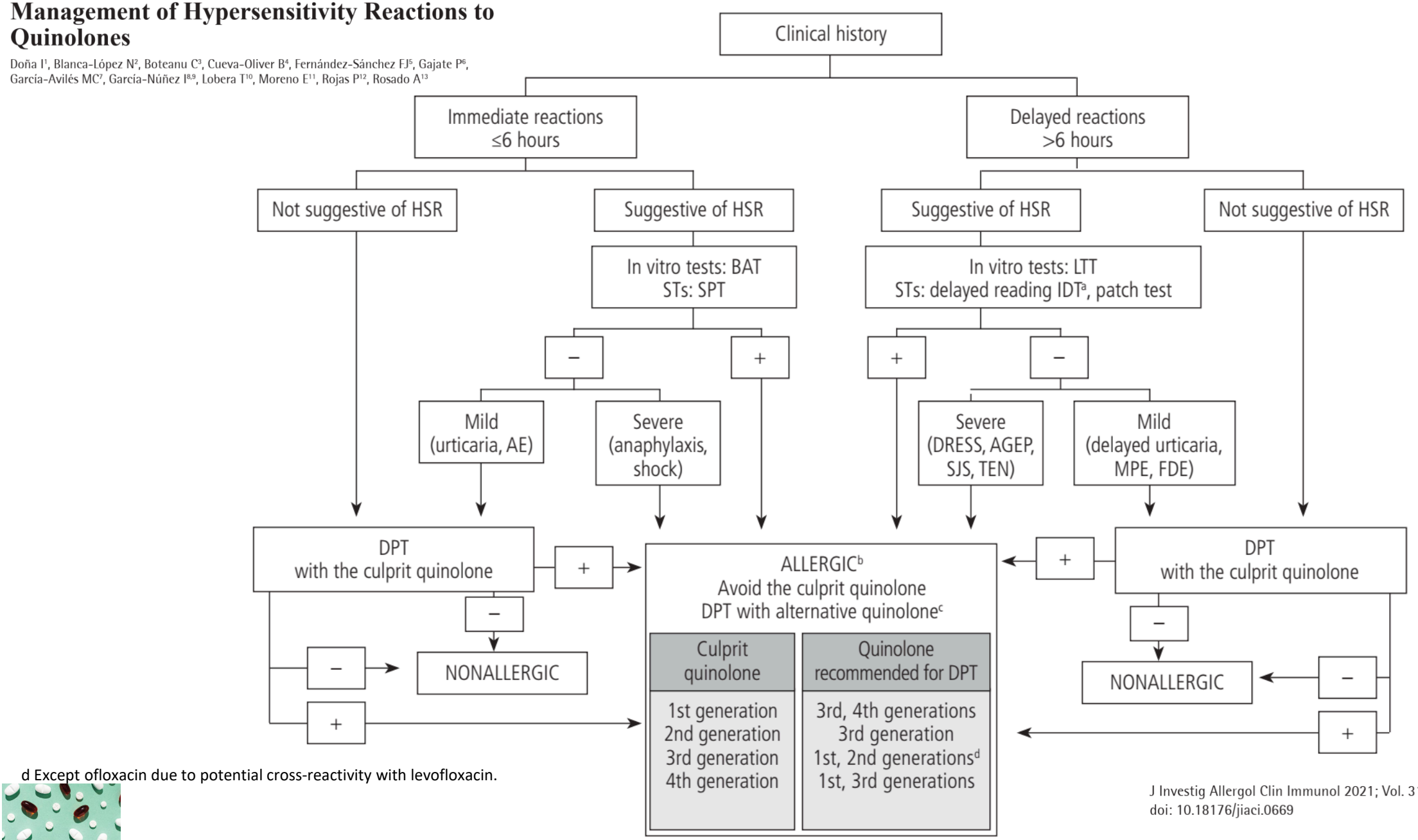
NIQHR: Non-immediate quinolone hypersensitivity reaction
SJS: Steven Johnson syndrome
TEN: Toxic epidermal necrolysis
AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis
DRESS: Drug related eosinophilia with systemic symptoms
IDT: Intradermal test
PT: Patch test
LTT: Lymphocyte transformation test
+ve: positive, -ve: negative

Allergy, 2025; 80:2988–3011
https://doi.org/10.1111/all.70037

Diagnostic algorithms for quinolone-induced nonimmediate hypersensitivity reactions.

Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones

Doña I[1], Blanca-López N[2], Boteanu C[3], Cueva-Oliver B[4], Fernández-Sánchez FJ[5], Gajate P[6], García-Avilés MC[7], García-Núñez I[8,9], Lobera T[10], Moreno E[11], Rojas P[12], Rosado A[13]



d Except ofloxacin due to potential cross-reactivity with levofloxacin.

J Investig Allergol Clin Immunol 2021; Vol. 31(4): 292-307
doi: 10.18176/jiaci.0669

Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones

Doña I[1], Blanca-López N[2], Boteanu C[3], Cueva-Oliver B[4], Fernández-Sánchez FJ[5], Gajate P[6], García-Avilés MC[7], García-Núñez I[8,9], Lobera T[10], Moreno E[11], Rojas P[12], Rosado A[13]

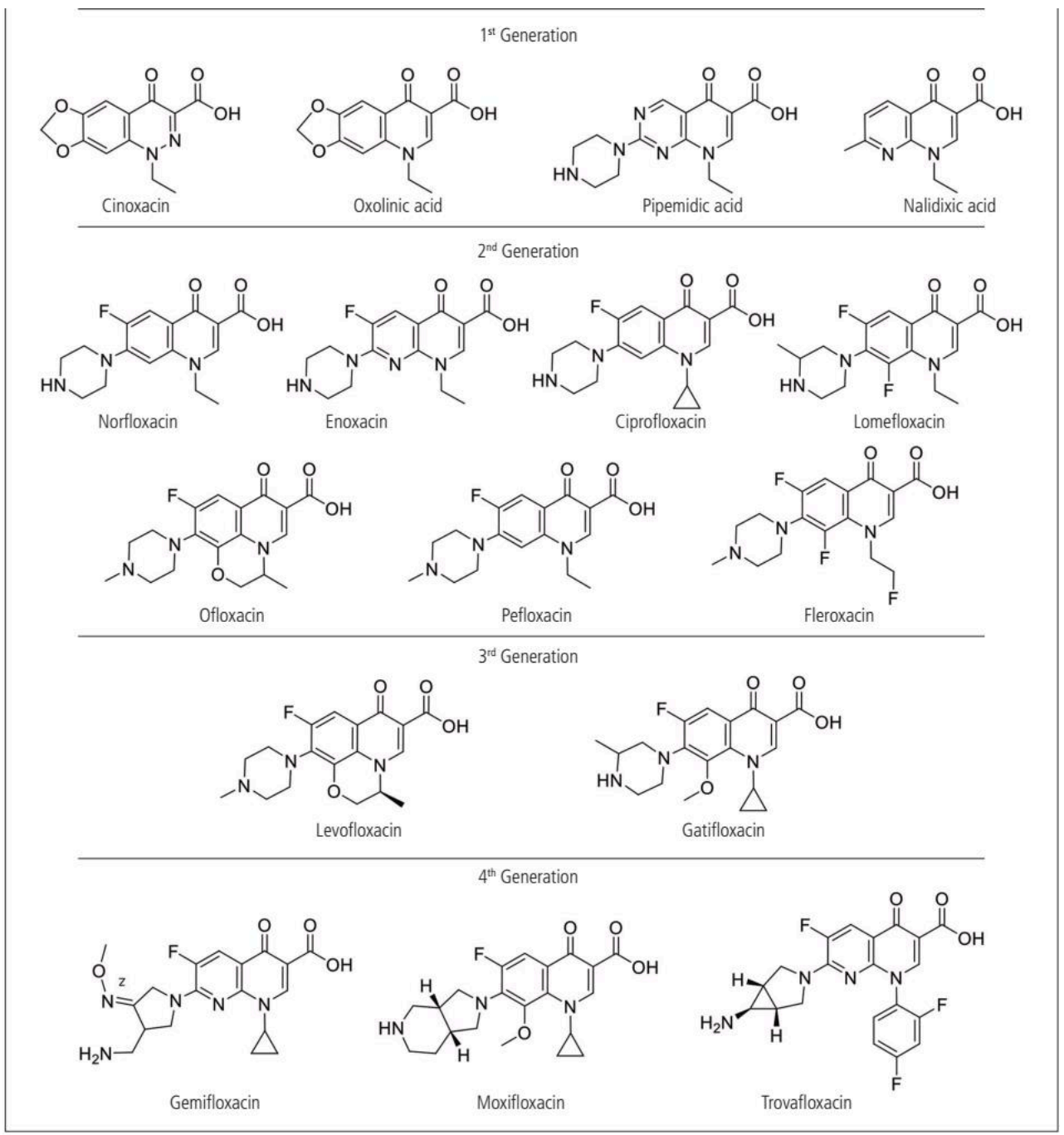


Figure 1. Chemical structures of quinolones according to generation.

J Investig Allergol Clin Immunol 2021; Vol. 31(4): 292-307
doi: 10.18176/jiaci.0669

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Macrolidi

- Antibiotici tra i più comunemente elencati nei registri delle allergie ai farmaci, in realtà pochissimi pazienti sono effettivamente allergici ai macrolidi
- Le reazioni più comuni sono di tipo cutaneo ritardato (in circa l'1% dei pz)
- Le reazioni IgE-mediate non sono non comuni e le reazioni anafilattiche sono estremamente rare

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Macrolidi

- Solo circa il 5% dei pz sottoposti ad un iter allergologico riconfermano la loro etichette di allergici

- Sono discordi i dati sulle concentrazioni di macrolidi non irritanti per i test cutanei a lettura immediata

- Il test di esposizione a macrolide sembra l'approccio diagnostico più appropriato nei pazienti che non abbiano manifestato reazioni di tipo anafilattico:
  - 1) bassa probabilità pre-test di una reale allergia a macrolidi
  - 2) tasso di rischio di anafilassi molto basso
  - 3) test cutanei e in vitro non validati

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Macrolidi

- I pz con storia di reazioni cutanee macrolidi ad evoluzione favorevole (MPE o orticaria) possono essere sottoposti ad un challenge in 1 o 2 step, nel 95% dei casi il macrolide viene reintrodotto in sicurezza

- Valutare la desensibilizzazione nei pazienti che non superano il challenge o per cui il challenge farmacologico potrebbe essere rischioso

- Non noto il reale dato di cross-reattività allergica tra i macrolidi a causa della rara conferma di allergia ai macrolidi e la mancanza di test diagnostici validati

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Fluorochinoloni e macrolidi

<u>Dichiarazione basata sul consenso:</u>

Si consiglia di procedere con un test di esposizione a farmaco suddiviso in uno o due dosi senza precedente effettuazione di test cutanei nei pazienti che non presentano una storia di anafilassi

<u>Forza della raccomandazione:</u> condizionale

<u>Certezza dell'evidenza:</u> bassa

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Vancomicina

Il glicopetide vancomicina è l'antibiotico più comunemente implicato in reazioni di tipo non IgE-mediate

Il recettore di membrana dei mastociti MRGPRX2 è implicato in reazioni non IgE mediate per la vancomicina così come per I fluorochinoloni

Differenze tra la “red man syndrome” e le reazioni IgE-mediate

	Red man syndrome	IgE-mediated hypersensitivity
Mechanism	MRGPRX2 receptor (likely)	IgE-mediated
Onset	Minutes to 1 h	Minutes to 1 h
Relation to rate of infusion	Rapid infusion rate (<1 h)	Independent of infusion rate
Withdrawal of drug	Rapidly resolves symptoms	Can persist if untreated despite cessation of drug
Effectiveness of premedication	Can prevent onset of symptoms	Breakthrough reactions occur despite premedication
Cutaneous manifestations		
Pruritis	+++	+++
Erythema (pattern)	+++ (face, trunk, neck)	++ (can be widespread)
Urticaria	–	++ (sometimes)
Severe sequelae		
Angioedema	+	+++
Dyspnoea	++	++ (with wheeze)
Asthma/wheeze	+/–	+++
Vomiting/diarrhoea	–	+++
Cardiovascular Shock	+ (Rarely)	++
Cardiorespiratory arrest	+/–	+ (rarely)

Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update

Vancomicina

- La vancomicina è implicata in circa il 40% delle DRESS
- E’ stata descritta una forte associazione tra DRESS da vancomicina e HLA-A*32:01
- Poiché la DRESS di solito ha una latenza di 2-6 settimane e i pazienti in vancomicina potrebbero essere già stati sottoposti multipli cicli di antibiotici, l’HLA-A * 32: 01 può essere un possono anche essere una utile marcatore diagnostico

HHS Public Access
Author manuscript
Ann Allergy Asthma Immunol. Author manuscript; available in PMC 2021 June 01.

Published in final edited form as:
Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 June ; 124(6): 589–593. doi:10.1016/j.anai.2020.02.007.

Hypersensitivity to tetracyclines Skin testing, graded challenge, and desensitization regimens

Michelle C. Maciag, MD[*,†], **Stephanie L. Ward, MD**[§], **Amy E. O'Connell, MD, PhD**[†,‡], **Ana D. Broyles, MD**[*,†]

[*] Division of Allergy and Immunology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

[†] Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

[‡] Division of Newborn Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

[§] Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

Doxycycline, Minocycline, and Tigecycline Skin Testing Regimens

Doxycycline		**Minocycline**		**Tigecycline**	
Method	**Concentration (mg/mL)**	**Method**	**Concentration (mg/mL)**	**Method**	**Concentration (mg/mL)**
SPT	10	SPT	0.2	SPT	1
ID	0.0001	ID	0.0002	ID	0.01
	0.001		0.002		0.1

Abbreviations: SPT, skin prick test; ID, intradermal.

NOTE. Three control patients were tested for doxycycline, 2 for minocycline, and 1 for tigecycline.

Conclusioni degli autori

Questo studio rappresenta la prima descrizione completa delle raccomandazioni specifiche per un iter allergologico per le tetracicline in pazienti adulti e pediatrici:

- test cutanei

- procedure di challenge farmacologico

- protocolli di desensibilizzazione

Conclusioni

- La gestione dell'ipersensibilità agli aNBL sta acquisendo sempre più importanza a causa della loro frequenza di uso
- Nell'ottica di una medicina di precisione è necessaria la conoscenza dei fenotipi, endotipi e biomarcatori associati all'ipersensibilità ad antibiotici per un approccio standardizzato nella diagnostica e la gestione dell'ipersensibilità ad antibiotici
- Necessità di approcci standardizzati per la diagnostica e la gestione dell'ipersensibilità agli aNBL, i challenge per ora restano gli unici test diagnostici validati

Grazie per l’attenzione