

Rassegna

Review

# Il rapporto beneficio/rischio dell'antibioticoterapia

## Benefit/risk ratio of antibiotic therapy

Franco Rossi, Mario Mangrella, Filomena Mazzeo  
Istituto di Farmacologia e Tossicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Il Università degli Studi di Napoli

### INTRODUZIONE

**N**egli ultimi anni è stata posta una sempre maggiore attenzione verso lo studio della tollerabilità dei farmaci, che è divenuta una parte integrante della valutazione dell'efficacia terapeutica.

Il parametro universalmente utilizzato per valutare l'accettabilità di un trattamento è il rapporto beneficio/rischio. Esso viene già presunto nella fase sperimentale, ma trova la sua definitiva quantificazione nella fase successiva all'introduzione in commercio del farmaco.

In particolare, sapere che un evento indesiderato può verificarsi, conoscerne nel dettaglio le caratteristiche, la frequenza e la durata, consente di ridurre il rischio relativo e soprattutto di non ingenerare confusione o allarmismi ingiustificati. Occorre valutare in modo opportuno il "beneficio" rispetto al rischio relativo di una classe di farmaci o di un singolo farmaco; ad esempio l'incidenza e la gravità di effetti indesiderati correlati ad una terapia antiblastica rende questo tipo di trattamento accettabile solo se rapportato alla gravità della patologia che si combatte. Il problema invece si pone in maniera diversa quando si considerano farmaci di più comune impiego. Ad esempio è innegabile il valore terapeutico degli antiinfiammatori non steroidei, ma è altrettanto ben documentato che l'incidenza di eventi avversi documentati con questi farmaci varia dal 15 al 60% (Tabella 1) [1] e che tali farmaci sono causa del 50% del totale dei ricoveri

**Tabella 1** - Incidenza di effetti indesiderati per diverse classi di farmaci [1].

FANS	15-60%
Antiipertensivi	10-30%
Digitalici	16-30%
Antibiotici	5-10%

ospedalieri per reazioni avverse a farmaci [2]. Occorre, quindi, anche all'atto della prescrizione di farmaci di ampio uso da parte del medico, la conoscenza dei loro effetti indesiderati, della loro frequenza e di come possano manifestarsi con maggiore gravità in particolari pazienti rispetto ad altri.

### GLI ANTIBIOTICI

Molti farmaci anche di comune impiego comportano un rischio medio o medio-elevato di causare eventi avversi, ma per quanto riguarda gli antibiotici è più corretto parlare di rischio basso, poiché il loro meccanismo d'azione non interferisce direttamente con le funzioni dell'organismo [1, 2]. Inoltre non bisogna dimenticare che gli antibiotici hanno rappresentato probabilmente la più grande scoperta della farmacologia moderna e hanno permesso e permetteranno di salvare milioni di vite. Quindi, sembrerebbe quasi superfluo lo studio degli effetti indesiderati di questi farmaci che possiedono un rapporto beneficio/rischio largamente spostato a favore dei benefici.

Il medico ha attualmente a sua disposizione un ampio ventaglio di antibiotici estremamente efficaci, ma appartenenti a classi farmacologiche diverse, caratterizzate da effetti indesiderati differenti non solo per incidenza, ma anche per caratteristiche e specificità (Tabelle 2 e 3), a tal punto che ciascuna classe di antibiotici, anche da un punto di vista tossicologico, deve essere considerata a sé stante [3-11].

Pertanto anche nel campo dell'antibioticoterapia, una volta scelta una determinata classe terapeutica, occorre prendere in considerazione il rapporto beneficio/rischio, partendo non solo da una corretta conoscenza del potenziale evento indesiderato, ma rapportandolo alla gravità della patologia per la quale si somministra il farmaco.

Il medico dovrebbe conoscere sia la frequenza, sia le caratteristiche delle reazioni avverse, in quanto un evento indesiderato, anche di modesta entità, ma relativamente frequente può essere inaccettabile dal punto di vista medico se esistono valide alternative, scovre da tale rischio, o se la patologia che si vuole trattare è di scarsa rilevanza clinica.

Al contrario a volte è accettabile l'uso di farmaci caratterizzati da una ridotta tollerabilità, allorché non siano disponibili alternative terapeutiche valide ovvero in presenza di gravi patologie.

Questa valutazione è necessaria a priori, in considerazione sia della differente gravità delle forme morbose – dalla "banale" infezione urinaria alla setticemia potenzialmente mortale –, sia delle differenze fra le classi di antibiotici, che mostrano diversi profili di spettro di azione, di "potenza" e di tollerabilità.

Per tali motivi, anche se in maniera apparente-

mente didattica, verrà in seguito esposta una valutazione critica del profilo benefico/rischio dei vari antibiotici, dividendoli in classi farmacologiche, allo scopo di portare all'attenzione del medico utili elementi di scelta ragionata della terapia antibiotica e consentire una migliore identificazione dell'evento avverso e una sua possibile correlazione con l'antibiotico.

## ■ ANTIBIOTICI $\beta$ -LATTAMICI

Attualmente la classe dei  $\beta$ -lattamici comprende i farmaci antibatterici più utilizzati a livello mondiale. Ciò che accomuna questa classe farmacologica è la struttura chimica, basata sull'anello  $\beta$ -lattamico, essenziale per l'attività antimicrobica, sebbene, nel corso degli anni, nuovi  $\beta$ -lattamici con varie strutture chimiche siano stati proposti all'attenzione della classe medica [10].

Per procedere all'analisi degli effetti collaterali di

**Tabella 2 - Effetti collaterali delle classi di antibiotici più utilizzati [3-11].**

<i>classe antibiotico</i>	<i>effetti collaterali</i>	<i>incidenza degli effetti collaterali (%)</i>	<i>tossicità d'organo</i>
$\beta$ -Lattamine*	effetti gastrointestinali reazioni allergiche alterazioni degli enzimi epatici alterazioni ematologiche	1,7-4,0 0,8-4,0 0,7-3,5 1,8-4,0	praticamente nulla
Macrolidi	effetti gastrointestinali allergie cutanee alterazioni enzimatiche colestasi	3,9-27 0,4-10 1-10 2-4	epatotossicità
Aminoglicosidi	tossicità cocleare tossicità vestibolare nefrotossicità	<5 <1 5-25	ototossicità nefrotossicità
Fluorochinoloni	effetti gastrointestinali sistema nervoso centrale ipersensibilità reazioni cutanee	0,8-6,8 0,9-1,8 <1 <1	condrotossicità convulsioni nefrotossicità fotosensibilizzazione

\*escluse le associazioni con inibitori delle  $\beta$ -lattamasi

**Tabella 3 - Effetti collaterali degli antibiotici. Da [34], modificata.**

Antibiotico	Effetti collaterali							Controindicazioni			
	allergia	tossicità ematica	nefro tossicità	epato tossicità	neuro tossicità	altra tossicità	I-III trim. gravidanza	neonati	insuff. renale grave		
Penicilline											
benzil-penicillina	++				+						
meticillina	++	S	S		S				X		
ampicillina	+++		S		S						
amoxi-clavulanico	+++		S		S		X				
mezlo-piperacillina	++	+			S						
Cefalosporine	+	S									
Monobactamici	+	S					X				
Carbapenemici	+	S	S		+		X				
Tetraciclina	S	S	S	+		gastrointestinale	X	X	X		
Cloramfenicolo	S	+++			+	gastrointestinale	X	X			
Aminoglicosidi	S/+		++		+++	Rilascio di istamina	X		X		
Macrolidi	S				+	gastrointestinale	X				
Vancomicina	++	S	S		+	gastrointestinale	X				
Isoniazide	S	S		+							
Rifampicina	+	+	+	+++	+	gastrointestinale	X	X			
Sulfamidici	++	S	S			gastrointestinale	X	X	X		
co-trimossazolo	++	+	+			gastrointestinale	X	X	X		
Fluorochinoloni	S				++	gastrointestinale, resistenze	X	X	X		

S = molto rari, + = rari, ++ = occasionali, +++ = principale complicazione e spesso fattore limitante la terapia, X = controindicato

questi farmaci, occorre suddividere questa classe in:

- penicilline
- cefalosporine
- monobattamici
- carbapenemici
- inibitori delle  $\beta$ -lattamasi.

Quest'ultimo gruppo non possiede un'attività clinica rilevante, ma viene utilizzato in associazione ad altri antibiotici e deve essere considerato come una vera classe farmacologica, anche se eterogenea da un punto di vista chimico.

## ■ REAZIONI DA IPERSENSIBILITA'

Le reazioni avverse conseguenti a meccanismi di ipersensibilità si verificano con un'incidenza diversa con i farmaci di questa classe. Compaiono in una percentuale dell'1-10% dei pazienti trattati con penicilline [12, 13]. Sono circa dieci volte meno frequenti con le cefalosporine [14].

L'ipersensibilità risulta da una capacità acquisita dall'organismo di instaurare una reazione immunologica a un determinato composto.

Una classificazione dell'ipersensibilità è fornita dallo schema di Gell e Coombs, ma le reazioni allergiche agli antibiotici  $\beta$ -lattamici sono state classificate anche in base al tempo di latenza fra il contatto con l'antibiotico e la comparsa dell'evento (classificazione di Levine) oppure in base agli aspetti clinici con cui la sindrome allergica si manifesta.

La classificazione di Gell e Coombs, nella sua forma tradizionale, individua quattro tipologie di reazione avversa, cui è stato aggiunto un tipo V, in cui sono raggruppate le reazioni che non rientrano nelle altre quattro classi [11] (Tabella 4):

- l'evento avverso attribuibile a reazioni di tipo I è scatenato da una seconda esposizione all'antibiotico, dopo una prima esposizione in cui le cellule dell'immunità erano state sensibilizzate all'antibiotico stesso; la prima esposizione all'antibiotico promuove la sintesi di anticorpi IgE specifici per determinanti antigenici dell'antibiotico stesso; le IgE si fissano sulla superficie di mastociti tissutali e basofili circolanti, dotati di recettori per le IgE, e al momento del secondo contatto con l'antigene, scatenano la degranulazione e l'attivazione di queste cellule, con liberazione di istamina, proteasi, fattori chemotattici, prostaglandine, leucotrieni e fattori di attivazione delle piastrine; appartengono a questo gruppo le reazioni anafilattiche che si documentano in 4-15 pazienti ogni 100.000 trattati con penicilline [11, 16, 17] con una mortalità di un caso ogni 32.000-100.000 pazienti trattati con penicilline mentre tale rischio si attenua fortemente con l'uso di cefalosporine [17]; il trattamento di queste sindromi è complesso; l'uso di antagonisti  $\beta$ -adrenergici in questi casi può aumentare la mortalità [11];

- le reazioni allergiche di tipo II (citolitiche-citotossiche) si verificano quando si producono anticorpi IgG o IgM, specifici per gli antibiotici  $\beta$ -lattamici, e questi antibiotici si fissano sulla superficie di cellule circolanti o di cellule interstiziali renali; l'interazione antigene-anticorpo scatena la lisi cellulare, anche in assenza di complemento; queste reazioni si manifestano clinicamente con anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia o nefrite interstiziale e sono, in genere, dovute al contatto prolungato con antibiotici  $\beta$ -lattamici ad alte dosi [11];

- gli anticorpi IgG o IgM circolanti specifici per le

**Tabella 4** - Reazioni da ipersensibilità secondo Coombs e Gell [11].

<i>Tipo</i>	<i>Caratteristiche</i>	<i>Sindromi cliniche</i>
I	reazione IgE-mediata (ipersensibilità immediata)	Anafilassi, orticaria
II	reazione citotossica o citolitica IgM-IgG mediata	Anemia emolitica, nefrite
III	reazione da immunocomplessi	Malattia da siero, febbre
IV	reazione cellulo-mediata (ipersensibilità ritardata)	Dermatite da contatto
V	idiopatica	Eruzioni maculopapulari, eosinofilia, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa

**Tabella 5** - Classificazione delle reazioni da ipersensibilità da antibiotici  $\beta$ -lattamici in base alla durata della latenza [16].

<i>Tipo di reazione</i>	<i>Durata del periodo di latenza (ore)</i>	<i>Sindromi cliniche</i>
Immediata	0-1	anafilassi ipotensione edema laringeo orticaria/angioedema broncospasmo
Precoce	1-72	orticaria/angioedema edema laringeo broncospasmo
Tardiva	> 72	rash morbilliforme nefrite interstiziale anemia emolitica neutropenia trombocitopenia malattia da siero febbre sindrome di Stevens-Johnson dermatite esfoliativa

$\beta$ -lattamine possono formare complessi immuni con l'antigene; gli immunocomplessi sono in grado di attivare il complemento e scatenare reazioni allergiche, come la malattia da siero (reazioni di tipo III); la malattia da siero è 15 volte più frequente con il cefaclor che con l'amoxicillina in età pediatrica; la malattia da siero indotta dal cefaclor insorge in genere 7-14 giorni dopo l'inizio del trattamento antibiotico e può esordire anche dopo la sospensione del trattamento [18];

– le reazioni di tipo IV non sono mediate da anticorpi, ma da linfociti T attivati, che riconoscono i determinanti antigenici delle  $\beta$ -lattamine attraverso specifici recettori di superficie; i linfociti T attivati rilasciano citochine che innescano la cascata dell'infiammazione e attirano chemotatticamente altre cellule dell'immunità (monociti/macrofagi); la dermatite da contatto è la forma più tipica di reazione di tipo IV;

– il tipo V comprende fenomeni di ipersensibilità che non possono essere attribuiti a nessuno dei meccanismi caratteristici degli altri tipi e che possono manifestarsi clinicamente con prurito, esantema maculopapulare, eritema multiforme, eritema nodoso, reazioni di fotosensibilità, dermatite esfoliativa, etc.; la forma più comune è l'eritema maculopapulare, che compare nel 2-3% della popolazione trattata con penicilline; è più frequente in seguito all'assunzione di ampicillina (5,2-9,5%) [15].

Il tempo necessario affinché avvenga il fenome-

no di sensibilizzazione è detto *latenza* e dipende da diversi parametri quali la via di somministrazione (se la stessa molecola può essere somministrata per diverse vie), in parte dalla dose somministrata ma soprattutto dipende dalle caratteristiche dell'ospite. La Tabella 5 riporta la classificazione di Levine, in cui le reazioni allergiche indotte dalle  $\beta$ -lattamine sono suddivise in base alla durata della latenza [16] (Tabella 5).

Non esiste una correlazione fra la dose somministrata e l'effetto farmacologico. Una volta stabilitasi l'ipersensibilità, anche piccole dosi di farmaco possono scatenare la reazione allergica [19]. Sono stati documentati anche casi di soggetti con reazioni anafilattiche dopo ingestione di carni di animali trattati con penicilline [20, 21].

Da un punto di vista clinico-sintomatologico, l'ipersensibilità si traduce in un'ampia varietà di segni e sintomi, dal banale prurito o dalla semplice reazione locale sino allo shock anafilattico (Tabelle 5 e 6).

La corretta interpretazione clinica del fenomeno allergico è essenziale per individuare la causa della reazione indesiderata e per scegliere la giusta procedura terapeutica. Ad esempio a livello del sistema cardiovascolare, l'ipotensione arteriosa può essere secondaria a broncospasmo, a fenomeni di asma bronchiale come pure alla perdita elettrolitica in caso di vomito e diarrea intensi [19, 22]. Al tempo stesso il broncospasmo con dispnea severa e cianosi può provocare ede-

ma polmonare e ostruzione bronchiale [23, 24]. Il grado e l'incidenza della reazione allergica sono influenzati da molti fattori:

- caratteristiche genetiche dell'individuo: solo una piccola parte dei pazienti trattati con  $\beta$ -lattamici sviluppa una risposta immune e, fra questi, solo in una piccolissima percentuale l'allergia si manifesta clinicamente; ciò sarebbe in parte dovuto all'emivita degli anticorpi IgE, che varia da individuo a individuo, da un minimo di 10 giorni fino a circa 3 anni [25]; i soggetti in cui le IgE persistono più a lungo sono più esposti al rischio di reazioni allergiche IgE-mediate;
- via di somministrazione: mentre la via di somministrazione non sembra influenzare la frequenza del fenomeno anafilattico, altresì in presenza di concause individuali la somministrazione parenterale, soprattutto di penicilline ad alto dosaggio, è più rischiosa di quella orale [26] ed è un fattore di rischio soprattutto per le allergie non IgE-mediate, come l'anemia emolitica; quest'ultima è correlata a un'alterazione della superficie eritrocitaria, conseguente al legame

con componenti del farmaco, sviluppo di anticorpi anti-eritrociti e induzione dell'emolisi [27]; tale fenomeno è estremamente raro; sebbene il 3% circa dei pazienti che abbiano ricevuto per via endovena dosi elevate di penicillina (10-20.000.000 U.I. die) sviluppino positività al test di Coombs diretto [28], solo una piccolissima percentuale di essi va incontro ad anemia emolitica; meccanismi simili sono causa di trombocitopenia, rash maculopapulari, eosinofilia, eritema nodoso ed altri fenomeni correlati [29, 30];

- anamnesi positiva per atopia (rinite allergica, dermatite atopica, asma) [11]: in questi pazienti il rischio di allergia alle  $\beta$ -lattamine è maggiore;
- precedenti reazioni allergiche ad antibiotici  $\beta$ -lattamici: in soggetti con precedenti allergie alle  $\beta$ -lattamine, il rischio di reazioni da ipersensibilità ad altre  $\beta$ -lattamine è 4-6 volte maggiore rispetto ai pazienti non allergici; il rischio è più alto se la reazione era rappresentata da anafilassi o orticaria; per depistare i soggetti allergici, può essere indicato il test cutaneo;
- età: l'ipersensibilità da  $\beta$ -lattamine è meno frequente nei bambini e negli anziani; tuttavia, la mortalità è maggiore nei soggetti con compromissione della funzionalità polmonare o cardiaca [11];
- patologie intercorrenti: il rash cutaneo secondario alla somministrazione di ampicillina o amoxicillina è molto più frequente (69-100% dei casi) nei pazienti con infezioni sostenute dal virus di Epstein-Barr o da cytomegalovirus o in quelli con leucemia linfocitica acuta [31];
- reattività crociata fra penicilline e cefalosporine: la struttura chimica di questi due gruppi di farmaci è molto simile e contiene l'anello  $\beta$ -lattamico, ritenuto responsabile dell'antigenicità; i pazienti con storia di allergia alle penicilline sarebbero allergici anche alle cefalosporine nel 5,4-16,5% dei casi, mentre solo l'1-2,5% dei soggetti non allergici alle penicilline è allergico alle cefalosporine; non vi sarebbe cross-reattività fra monobattami e penicilline; al contrario circa il 50% dei pazienti allergici ai carbapenemici è allergico anche a cefalosporine e penicilline, nonostante le differenze strutturali fra questi gruppi di composti [32].

In aggiunta, in caso di infezioni severe, vengono sovente somministrati antibiotici in associazione,  $\beta$ -lattamici e non, e questo rende più complessa l'attribuzione degli eventi avversi a un singolo antibiotico.

Per tutti questi motivi è molto difficile valutare la reale incidenza delle reazioni da ipersensibilità, anche se è possibile affermare che i più gravi fenomeni sono molto rari [33] e ciò mantiene

**Tabella 6** - Classificazione delle reazioni da ipersensibilità da antibiotici  $\beta$ -lattamici in base alle caratteristiche cliniche predominanti (da [11], modificata).

<i>Reazione</i>	<i>Esempi clinici</i>
Anafilassi	edema laringeo ipotensione broncospasmo
Reazioni cutanee	orticaria / angioedema vasculite sindrome di Stevens-Johnson dermatite da contatto necrolisi epidermica tossica prurito rash morbilliforme (maculopapulare) eritema multiforme eritema nodoso reazioni da fotosensibilità
Reazioni ematologiche	anemia emolitica neutropenia trombocitopenia
Reazioni renali	nefrite interstiziale glomerulonefrite sindrome nefrosica
Altre	malattia da siero febbre vasculite sistemica linfadenopatia

comunque estremamente favorevole il rapporto beneficio/rischio di questa classe di farmaci.

## ■ PENICILLINE

### Premessa

Le penicilline sono antibiotici largamente utilizzati nella pratica clinica, soprattutto grazie al loro profilo di efficacia antibatterica che permette a questa categoria di farmaci di essere efficaci nel trattamento di diverse forme di infezioni. Al tempo stesso, il fenomeno delle resistenze ne ha progressivamente limitato il campo di azione. Le più recenti penicilline semisintetiche, alcune proposte in associazione a inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, presentano peraltro un migliore spettro di azione anche verso bacilli resistenti a molecole di generazioni precedenti, risultando quindi utili nel trattamento di diverse forme morbose, in particolare nelle infezioni delle vie respiratorie [10].

### Analisi degli effetti indesiderati

Mentre le vecchie penicilline presentavano una certa frequenza di effetti indesiderati a carico dell'emuntorio renale, quali *insufficienza renale, nefropatie e nefriti interstiziali* [35] e/o disturbi degli elettroliti (iper- o ipopotassiemia, ritenzione sodica), le nuove penicilline ad ampio spettro presentano altre reazioni avverse, accanto a rari fenomeni tossici.

Sono stati descritti rari eventi avversi a livello del *sistema nervoso centrale*, ma solo in caso di somministrazione di dosaggi molto elevati (superiori ai 10.000.000 U.I./die di penicillina G) e per via endovenosa [36].

Il *bilancio elettrolitico*, dopo somministrazione di dosi elevatissime (20-30 milioni U.I. di penicillina G) viene a volte alterato e questo fenomeno può aggravare una coesistente insufficienza renale con iperpotassiemia e iposodiemia; altre

volte può, al contrario, manifestarsi un'ipopotassiemia [37].

Sempre per dosaggi elevati possono verificarsi casi di *anemie emolitiche, agranulocitosi e leucopenia, trombocitopenia e disturbi della coagulazione* [38]. Sono, inoltre, stati riportati rarissimi casi di *epatiti e ittero colestatico* o più comuni e benigne *alterazioni enzimatiche* [39].

A *livello cutaneo e degli annessi* gli eventi avversi descritti con le penicilline non si discostano da quanto rilevabile con altri antibiotici  $\beta$ -lattamici, con fenomeni quali *esantemi maculopapulari, orticaria e angioedema*. Più raramente si documentano *vasculiti allergiche, eritema nodoso e multiforme, dermatiti esfoliative e sindrome di Stevens Johnson*. In particolare l'ampicillina e l'amoxicillina sembrano più frequentemente associate, rispetto ad altre penicilline, a *rash* cutanei [40].

## ■ CEFALOSPORINE

### Premessa

Le cefalosporine rappresentano nell'ambito degli antibiotici  $\beta$ -lattamici il gruppo farmacologico di più ampia utilizzazione, grazie al loro spettro d'azione e al loro favorevole profilo cinetico, e rappresentano un presidio farmacologico di fondamentale importanza nel trattamento di diverse infezioni anche di tipo severo [41-43].

Esse vengono suddivise in "generazioni", in base ad alcune caratteristiche chimico-farmacologiche e di progressione di sviluppo, ma riguardo al loro profilo di tollerabilità le cefalosporine risultano, tranne rari casi specifici, molto simili tra di loro (Tabella 7) [6-9]. Vale quindi il principio generale più volte sottolineato secondo cui, più che la singola molecola, occorre prendere in considerazione la classe di appartenenza, la dose utilizzata, la durata del trattamento e i cofattori individuali.

**Tabella 7** - Effetti indesiderati (%) di alcuni antibiotici  $\beta$ -lattamici [6-9].

	<i>Piperacillina</i>	<i>Ceftazidima</i>	<i>Cefotaxima</i>	<i>Ceftriaxone</i>
Effetti gastrointestinali	3,6-4,0	2,4	0,4-1,7	2,0-3,5
Reazioni allergiche	2,0-4,0	2,7	0,4-2,0	0,4-2,7
Alterazioni ematologiche	4,0-6,0	0,4-7,0	0,5-6,4	1,7-2,3
Alterazioni funzionalità renale	2,0-3,0	1,0	1,4	0,1
Alterazioni enzimatiche	2,3	0,7	3,5	1,6-1,9

## Analisi degli effetti indesiderati

I principali eventi indesiderati sono simili a quelli delle penicilline; in particolare l'*anafilassi* rappresenta un evento molto raro che si manifesta con minore incidenza.

Eventi più "tipici" di alcune cefalosporine sono le *false positività al test di Coombs* (come per l'associazione amoxicillina-acido clavulanico e imipenem-cilastatina). Una certa *nefrotossicità con insufficienza renale* è stata riportata, ma solo dopo somministrazione di alcuni composti di prima generazione (cefalotina e cefaloridina), attualmente poco utilizzati [44, 45]. Isolati casi di *nefrite interstiziale* [46] sono, invece stati recentemente descritti dopo trattamento con cefaclor.

Fenomeni di *neurotossicità* appaiono associati alla somministrazione di cefazolina e cefotaxima ad alti dosaggi [47, 48], mentre casi di fascicolazioni sono stati attribuiti al cefonicid [49].

Per alcune cefalosporine, quali cefazolina, cefalexina e cefaclor, si sono verificati casi di *eruzione pustolosa generalizzata* [50, 51].

Un capitolo a se stante è rappresentato dalla *diarrea* e dalla *colite pseudomembranosa*. Praticamente tutti gli antibiotici sono in grado di provocare questo effetto indesiderato. L'antibiotico responsabile distrugge ampiamente le specie anaerobiche con l'eccezione del *Clostridium difficile*, resistente a tutti i farmaci antibatterici ad eccezione dei glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina) e che si isola con particolare frequenza (fino al 96-100% dei casi) in presenza di colite pseudomembranosa [52]. La proliferazione incontrollata di ceppi di questo batterio produttori di una potente endotossina, è responsabile della colite.

L'incidenza di tale evento varia a seconda della classe di antibiotici considerata e sembra più frequente con il trattamento orale [53, 54]. All'interno dei  $\beta$ -lattamici l'associazione amoxicillina/acido clavulanico risulta essere il trattamento che con maggior frequenza viene associato a questo evento indesiderato [55, 56]. Occorre, inoltre, considerare soggetti più a rischio gli anziani affetti da patologie severe, trattati per lungo tempo e con dosi elevate, con comorbidità, sottoposti ad interventi chirurgici, in particolare a livello gastrointestinale, e politrattati [57, 58].

## ■ MONOBATTAMICI

### Premessa

I monobattamici rappresentano una classe di antibiotici correlati alle penicilline e alle cefalospo-

rine, di cui condividono la struttura chimica basata sull'anello  $\beta$ -lattamico. Il capostipite di questa sottoclasse è rappresentato dall'aztreonam. Caratteristica dei monobattamici è l'esclusiva attività contro i germi Gram-negativi. Il loro profilo di utilizzo clinico è prevalentemente correlato alle infezioni sostenute da *Pseudomonas* [10].

Il profilo generale di tollerabilità è sovrapponibile a quello degli altri derivati  $\beta$ -lattamici.

## Analisi degli effetti indesiderati

Sono riportate in letteratura occasionali segnalazioni di *leucopenie e neutropenie* [59] alterazioni della *funzionalità epatica* (ipertransaminasemia nel 2-4% dei pazienti) e *renale ed eruzioni cutanee* [60, 61].

Dato lo scarso potere antigenico di questi farmaci, essi possono essere adottati con cautela come alternativa alle penicilline o alle cefalosporine in soggetti con allergie [62], anche se lo scarso spettro d'azione ne riduce fortemente la possibilità di impiego in molte situazioni patologiche comuni.

## ■ CARBAPENEMICI

### Premessa

A questo gruppo appartengono meropenem e imipenem. Quest'ultimo viene combinato con cilastatina per evitare la rapida degradazione a livello renale dell'antibiotico ad opera di una deidropeptidasi specifica. Tranne i fenomeni specifici, in seguito descritti, i carbapenemici mostrano le stesse caratteristiche di sicurezza degli altri  $\beta$ -lattamici [10].

## Analisi degli effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti sono *nausea e vomito* (1-20%). *Convulsioni* (0,4-1,5%) sono state documentate soprattutto in pazienti con lesioni del sistema nervoso centrale o con insufficienza renale in cui l'imipenem è stato somministrato ad alti dosaggi [11]. *Fascicolazioni e movimenti mioclonici* sono stati associati al trattamento con imipenem, ma non è possibile stabilire l'esistenza di una predisposizione individuale [63]. Occorre rammentare qualche raro caso di *alterazioni gustative* [64], *falsi positivi al test di Coombs* [65]. L'infusione rapida di imipenem si associa a nausea e vomito nell'1% dei pazienti. Nel 2-4% dei pazienti trattati con imipenem la transaminasemia aumenta di 2-4 volte. Raramente è stata documentata leucopenia [11].

Sono inoltre descritti i classici fenomeni da ipersensibilità con cross-reazioni alle penicilline [67].

## ■ INIBITORI DELLE $\beta$ -LATTAMASI

A questa classe appartengono molecole che vengono associate ad antibiotici  $\beta$ -lattamici allo scopo di mantenerne inalterata l'azione nei confronti di batteri resistenti produttori di  $\beta$ -lattamasi. Appartengono a questo gruppo l'acido clavulanico associato ad amoxicillina o ticarcillina, il sulbactam in associazione con l'ampicillina e recentemente il tazobactam associato alla piperacillina.

Un evidente ostacolo alla valutazione del profilo di sicurezza degli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi è dato dalla costante associazione con altri farmaci. Ciò rende indistinguibile i loro effetti collaterali da quelli posseduti dall'antibiotico associato.

L'incidenza delle reazioni avverse cutanee è paragonabile a quella documentata con penicilline somministrate non in associazione [10, 11].

Relativamente all'acido clavulanico, è stata attribuita la possibilità di provocare *false positività al test antiglobulinico diretto* [67]. Tuttavia, questo fenomeno non sembra avere un riscontro clinico degno di nota. Recentemente sono stati descritti anche casi di *epatite colestatica* che appaiono specifici in caso di associazione amoxicillina/acido clavulanico [68].

L'acido clavulanico possiede un bassissimo potere immunogenico e allergenico, per cui non aumenta l'incidenza di reazioni allergiche documentate con l'amoxicillina non associata [69], mentre sull'argomento non si ha sufficiente esperienza con sulbactam e con tazobactam.

## ■ TETRACICLINE

### Premessa

Le tetracicline rappresentano una classe di antibiotici strettamente correlati, con differente profilo cinetico. La maggior parte degli eventi avversi sono di natura tossica e dipendono dalla concentrazione raggiunta dall'antibiotico nell'organo colpito [10, 11].

### Analisi degli effetti indesiderati

Le reazioni tossiche generali possono avvenire soprattutto in caso di sovradosaggio, in particolare in pazienti con ridotta funzionalità renale, mentre i fenomeni allergici sono meno frequenti rispetto a quanto rilevato con i  $\beta$ -lattamici.

I rari casi di reazioni cardiovascolari o da ipersensibilità con angioedema e orticaria, asma bronchiale e ipotensione sono correlati a reazioni allergiche o a fenomeni anafilattoidi [70].

A livello del sistema nervoso sono stati riportati specifici casi di *ipertensione endocranica benigna*. Tale sindrome si manifesta con cefalea, instabilità posturale, nausea, vomito e papilledema con disturbi del visus e possibile danno al nervo ottico. Tale sindrome è reversibile alla sospensione del trattamento, anche se l'ipertensione endocranica, con valori sino a due-tre volte la norma, può perdurare per alcune settimane o risolversi nel giro di poche ore [71].

A livello del sistema emopoietico sono descritti disturbi della crasi ematica, mentre caratteristica delle tetracicline (solo in caso di dosaggi estremamente elevati) è la cosiddetta "*degenerazione grassa del fegato*" [72]. La tossicità epatica si verifica con un'incidenza relativamente bassa, soprattutto in seguito alla somministrazione endovenosa di dosaggi elevati. Le donne gravide sono particolarmente suscettibili all'epatotossicità da tetracicline.

Tutte le tetracicline possono indurre un certo grado di tossicità a livello renale e soprattutto possono aggravare una preesistente insufficienza renale. La nefrotossicità da tetracicline si manifesta con aumento della creatinemia, iperazotemia, iperfosfatemia e acidosi. Probabilmente la doxiciclina è meno nefrotossica rispetto ad altre tetracicline [73].

La somministrazione di tetracicline scadute può indurre una sindrome simile alla sindrome di Fanconi, caratterizzata da nausea, vomito, poliuria, polidipsia, acidosi, glicosuria e aminoaciduria. Questa sindrome sarebbe causata da un danno tossico a carico dei tubuli renali [73].

A livello cutaneo si registrano fenomeni di *fotosensibilità* (1-2% con la demeclociclina), *iperpigmentazioni* e *dermatiti da contatto* [74, 75].

Le tetracicline sono controindicate nei bambini al di sotto di 5 anni d'età (alterazioni cromatiche dei denti, tendenza alla formazione di carie) e in gravidanza anche dopo il terzo mese.

## ■ CLORAMFENICOLO

Il cloramfenicolo rappresenta uno dei primi antibiotici a largo spettro d'azione messi in commercio. Attualmente non è molto utilizzato sia per l'insorgenza di resistenze ma anche per il manifestarsi di gravi effetti indesiderati potenzialmente letali. Il primo effetto dose-dipendente descritto è stata la cosiddetta *sindrome grigia del neonato*, caratterizzata da gravissimo collasso vasomotorio insorto in neonati trattati per via parenterale o in caso di somministrazione materna

nell'ultima fase di gravidanza [76]. Tale sindrome è dovuta a un alterato catabolismo del farmaco nel neonato.

Il cloramfenicolo è in grado, inoltre, di produrre reazioni avverse e livello emopoietico con temporanea *soppressione della produzione di eritrociti, trombociti e granulociti*, oppure un fenomeno più raro e non dose-dipendente, caratterizzato da *aplasia midollare* con elevato rischio di mortalità [77]. L'incidenza di questa reazione avversa è di un caso ogni 30.000, ma la mortalità, nei pazienti che giungono allo stadio di *aplasia midollare*, è molto elevata. Negli individui che guariscono dalla pancitopenia, è maggiore il rischio di leucemia acuta [78].

## ■ MACROLIDI

### Premessa

Il gruppo dei macrolidi rappresenta una classe di antibiotici dotata di spettro di azione principalmente rivolto verso i batteri Gram-positivi. I maggiori rappresentanti sono eritromicina, clari-

tromicina, roxitromicina e azitromicina. Gli effetti indesiderati risultano essere grossolanamente condivisi in termini qualitativi tra le varie molecole appartenenti a tale classe, anche se la percentuale di reazioni avverse differisce tra i vari macrolidi utilizzati (Tabella 8) [10, 11, 79-81].

### Analisi degli effetti indesiderati

Le reazioni tossiche generali appaiono rare, di entità media o moderata e dose-dipendenti [82, 83]. Anche gli eventi allergici sono rari, anche se sono stati riportati casi di *distress respiratorio acuto* [84]. Più frequenti, invece, sono i fenomeni *gastrointestinali*, quelli a carico del *sistema nervoso centrale* e della *cute* [79-81] (Tabella 9).

In seguito al trattamento con eritromicina sono stati documentati casi di *allucinazioni, confusione e incubi notturni* [85].

Gli *eventi avversi gastrointestinali* sono, invece, particolarmente frequenti con tutti i macrolidi, anche se le molecole di più recente sviluppo sembrerebbero possedere un miglior profilo di tollerabilità [83, 86]. Nausea, vomito e diarrea con dolore addominale sono i sintomi più fre-

**Tabella 8** - Frequenza di reazioni avverse ad alcuni macrolidi [10, 11, 79-81].

Farmaco (n. pazienti)	Reazioni avverse (%)	Interruzione prematura del trattamento (%)
Eritromicina (112)	33	18,7
Claritromicina (4291)	19,6	3,5
Roxitromicina (2917)	4,1	0,9
Azitromicina (3995)	12	0,7

**Tabella 9** - Tipo e frequenza (%) di reazioni avverse specifiche [79-81].

Farmaco (n. pazienti)	Apparato gastrointestinale	Sistema nervoso	Cute
Eritromicina (112)	27	4	1
Claritromicina (4291)	6	2	0
Roxitromicina (2917)	3,9	0,4	0,7
Azitromicina (3995)	9,6	1,3	0,6

**Tabella 10** - Fattori di rischio correlati alla tossicità da aminoglicosidi [92, 93].

<i>Fattori di rischio correlati al farmaco</i>	<i>Fattori di rischio correlati allo stato del paziente</i>
Singolo ciclo terapeutico: dosaggio elevato, durata superiore alle 2-3 settimane.	Pregressa insufficienza renale
Dose totale cumulata : durata delle singole terapie, dosi somministrate.	Preesistenti alterazioni uditive Pazienti anziani Setticemia Febbre elevata

quenti. Elevato appare il loro profilo di sicurezza a livello renale, cutaneo ed ematologico. Particolarmente importante con questi farmaci sono le *interazioni con altri farmaci*, in quanto i macrolidi interagiscono con il sistema enzimatico del citocromo P450 modificando, quindi, il profilo cinetico di tutte le sostanze che subiscono detossificazione da parte di tale enzima; inoltre vengono riferiti fenomeni di *colestasi* e di aumento degli *enzimi epatici* [84, 87]. Pertanto occorre prestare particolare cautela in caso di terapie multiple, in cui sono usati tali antibiotici, in quanto eventi avversi indesiderati possono essere scatenati da tali interazioni.

## ■ AMINOGLUCOSIDI

### Premessa

Gli aminoglicosidi rappresentano una classe di antibiotici con ampio spettro d'azione ed estremamente efficaci, in particolare nei confronti dei batteri Gram-negativi. Ad essi appartengono alcune molecole molto note quali streptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina e netilmicina. Questi farmaci hanno un profilo di tollerabilità abbastanza sovrapponibile. Il fenomeno dell'accumulo, in particolare, risulta strettamente correlato con gli effetti tossici di questi farmaci; pertanto in caso di somministrazioni prolungate o frequenti, occorre utilizzare la dose minima efficace, associando il monitoraggio serico della concentrazione dell'antibiotico utilizzato [10, 11].

### Analisi degli effetti indesiderati

Il fenomeno dell'anafilassi è del tutto eccezionale, mentre i casi di insufficienza respiratoria descritti sono da correlarsi a *blocchi neuromuscolari* [88], in particolare in soggetti predisposti, quali i miastenici. L'*ototossicità* è il maggior effetto indesiderato degli aminoglicosidi e spesso è il principale fattore che limita la scelta di questa ca-

tegoria di farmaci. Essa può essere irreversibile e può manifestarsi anche dopo la sospensione del trattamento antibiotico. Bisogna distinguere una tossicità cocleare, con riduzione dell'udito monolaterale o bilaterale, e una tossicità vestibolare, con nistagmo e vertigini.

Lo studio audiografico dei soggetti trattati con aminoglicosidi ha documentato che la riduzione dell'udito si può verificare in una percentuale molto alta di casi (fino al 62%). Tuttavia, il danno cocleare si manifesta clinicamente solo nel 3-14% dei soggetti trattati [89-91]. La sintomatologia dell'ototossicità comprende sensazione di pressione o dolore e riduzione dell'udito. Questi fenomeni si manifestano alcuni giorni dopo l'inizio della terapia e sono generalmente reversibili se si interrompe il trattamento [89]. Appaiono comunque correlabili in generale alle alte dosi e all'accumulo del farmaco (Tabella 10) [92, 93]. Occorre, pertanto, adattare al paziente la dose prescritta ed escludere alterazioni della funzionalità renale. In caso di necessità, è consigliabile ridurre la dose somministrata. La monosomministrazione potrebbe ridurre i rischi di accumulo. Ovviamente durante il trattamento si deve evitare la co-somministrazione di farmaci con potenziale ototossico o che influenzano la crasi renale. Va anche evitata la concomitante somministrazione di diuretici dell'ansa e di vancomicina. È stato prospettato un *pattern* genetico che potrebbe favorire il danno cocleare [11], ma il meccanismo di tale tossicità è poco noto. L'aminoglicoside si accumulerebbe nelle cellule ciliate della coclea, inducendo alterazioni elettrofisiologiche.

L'incidenza della tossicità vestibolare può giungere al 19%. Tale manifestazione può essere mascherata da meccanismi compensatori (vista, propriocezione) [11].

Un altro fenomeno indesiderato di un certo riscontro è l'*insufficienza renale* [94], che generalmente si sviluppa nell'8-26% dei pazienti dopo diversi giorni di trattamento e sembra essere cor-

relata all'accumulo del farmaco nel tessuto renale corticale e ad alterazioni glomerulari [95]. L'incidenza della nefrotossità è aumentata dalla concomitante somministrazione di altri farmaci, come vancomicina, amfotericina B, furosemide, clindamicina, piperacillina, cefalosporine, metossifluorano, foscarnet e mezzi di contrasto endovenosi [11].

## ■ FLUORCHINOLONICI

### Premessa

I fluorchinolonici sono antibiotici derivati dall'acido nalidissico e sono noti per la loro estrema efficacia nel trattamento di alcune specifiche infezioni, ad esempio quelle a carico dell'apparato urinario, grazie alla loro capacità di raggiungere elevate concentrazioni a livello dell'emuntorio renale [96, 97].

A questa classe appartengono norfloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin, pefloxacina, ofloxacina, lomefloxacina e altre molecole. Il profilo di efficacia delle molecole già da tempo in commercio è noto e comune, mentre particolare cautela dovrà essere posta nella valutazione dei nuovi e probabilmente più potenti fuorchinolonici, soprattutto in considerazione di alcune pregresse esperienze. Valga per tutti l'esempio di temafloxacina, ritirata dal commercio a causa di gravissimi e a volte fatali eventi avversi, quali l'anemia emolitica con insufficienza renale, le reazioni anafilattoidi e l'ipoglicemia [10, 11].

### Analisi degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati correlati alla classe dei fuorchinolonici sono principalmente di tipo tossico. L'anafilassi piuttosto rara. Tuttavia, sono stati descritti fenomeni anafilattoidi con ipotensione e shock [98].

Le reazioni allergiche, soprattutto cutanee, compaiono nello 0,4-2,2% dei soggetti trattati [11].

A livello del *sistema nervoso centrale*, si osservano, con una certa frequenza (0,9-7,4% dei trattati) effetti indesiderati aspecifici quali cefalea, disordini del sonno, tremori, vertigini e fenomeni convulsivi [99-101]. Probabilmente questi sono dovuti ad interferenze con il sistema GABAergico. Occorre, pertanto, prestare particolare attenzione al concomitante uso di farmaci attivi a livello del S.N.C. [11, 102].

Solo occasionalmente sono state riportate documentate alterazioni della *crasi ematica* con anemia e trombocitopenia. La leucopenia e l'eosinofilia ricorrono con un'incidenza inferiore all'1%. Le alterazioni della *funzionalità epatica* sono state riportate con una certa frequenza in Giappone, tanto da far pensare che questo fenomeno sia geneticamente correlato o comunque più frequente in soggetti predisposti [103, 104]. L'ipertransaminasemia compare nell'1-3% dei soggetti trattati [11].

Molto frequenti appaiono invece i *disturbi gastrointestinali* (fino al 13% della popolazione trattata) e comprendono dolori addominali accompagnati da nausea, vomito e diarrea [11, 100, 105].

Altri fenomeni comprendono *ipotensione, tachicardia* [101].

A livello della *cute ed annessi*, oltre a situazioni aspecifiche di reazioni allergiche con edemi maculopapulari, prurito e *rash* cutanei, abbastanza caratteristica di questa classe appare la fotosensibilizzazione con fototossicità [100, 106].

*Dolori alle articolazioni e muscolari* sono stati rilevati in corso di trattamento in particolare con norfloxacin, ciprofloxacina o pefloxacina [106, 107].

**Tabella 11** - Situazioni a rischio ove porre attenzione alla somministrazione di fuorchinolonici.

Situazione	Motivo
Sviluppo scheletrico incompleto, crescita, allattamento	Danno cartilagineo
Anamnesi positiva di patologie tendinee, infiammazioni del tendine o dolori durante la terapia	Rottura del tendine
Anamnesi di fenomeni convulsivi	Azione sul SNC
Insufficienza renale	Forte rischio di accumulo
Somministrazione di teofillina o altri broncodilatatori	Alterazioni del metabolismo microsomiale epatico, rischio di accumulo/tossicità
Somministrazione di ciclosporina	Aumentato rischio di nefrotossicità

Molto dibattuto il problema della *tossicità sul tessuto cartilagineo*; tale fenomeno è stato riscontrato nell'animale, ma non ne è chiara l'importanza nell'uomo.

Comunque a scopo prudenziale occorre evitare l'uso di questi farmaci nei bambini, durante l'allattamento e in gravidanza. Un effetto indesiderato piuttosto raro (0,3%), ma caratteristico dei fuorchinoloni, è la *tendinite*, che può determinare la *rottura del tendine di Achille* come riportato da diverse segnalazioni [108, 109]. Questo fenomeno è stato documentato, in media, dopo 13 giorni dall'inizio della terapia.

A causa di alcuni aspetti peculiari della tossicità dei fuorchinoloni, sono state identificate alcune situazioni a rischio, durante le quali deve essere accuratamente valutato il rapporto beneficio/rischio (Tabella 11).

## ■ CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati presentati bisogna concludere che gli effetti indesiderati posseduti dagli antibiotici, attualmente a nostra disposizione, siano fondamentalmente dipendenti dalla classe farmacologica, dalla dose e dal soggetto trattato.

Nell'ambito di ogni singola classe terapeutica troviamo in generale gli stessi eventi avversi, variabili in termini di incidenza. Pertanto il profilo di tollerabilità e il conseguente rapporto rischio/beneficio devono essere valutati tra diverse classi, tranne in situazioni specifiche, precedentemente discusse.

Peraltro, l'elevato profilo terapeutico posseduto dagli antibiotici pone questa classe di farmaci ai vertici tra i prodotti più sicuri. Altri farmaci, ben più utilizzati quali FANS o farmaci attivi sul si-

stema cardiovascolare, risultano meno sicuri degli antibiotici stessi.

Gli antibiotici sono farmaci da considerare a tutti gli effetti "salvavita" e ciò permette di definire questi farmaci come prodotti dal rapporto beneficio/rischio di gran lunga a vantaggio dei benefici.

Pertanto la scelta di un antibiotico piuttosto che di un altro passa prima di tutto attraverso la valutazione del paziente e della patologia da trattare, intesa come gravità e possibilità di ottenere risposta al trattamento. Una volta identificata la classe di antibiotici, non esistono particolari ragioni dal punto di vista della tollerabilità nello scegliere un antibiotico piuttosto che un altro. Quindi il criterio di scelta clinico rimane prioritario: in prima istanza andranno considerati i potenziali benefici, in modo da adottare il trattamento ideale. In altri termini identificata una determinata classe di farmaci, il solo criterio di scelta di una molecola piuttosto che un'altra, è fornito dall'efficacia ed eventualmente dal rapporto costo/beneficio, piuttosto che da una maggior tollerabilità vantata da una molecola nei confronti di un'altra.

Un'accurata anamnesi, l'identificazione del corretto dosaggio e della giusta durata della terapia minimizzeranno i potenziali rischi del trattamento prescritto.

La profonda consapevolezza degli effetti indesiderati deve comunque essere patrimonio di ciascun medico poiché, se da un lato possiamo affermare che tali fenomeni sono rari e abbastanza prevedibili, è pur vero che la conoscenza del rapporto causa-effetto è indispensabile per poter attuare il trattamento terapeutico necessario al caso.

*Key words:* benefit/risk ratio, antibiotics

## RIASSUNTO

Questo lavoro fa una valutazione attenta e critica del profilo beneficio/rischio dei vari antibiotici attualmente a nostra disposizione.

Gli antibiotici trattati sono stati suddivisi in classi farmacologiche anche perché nell'ambito di ogni singola classe troviamo in generale gli stessi eventi avversi. Peraltro, l'elevato profilo terapeutico posseduto dagli antibiotici pone questa classe di farmaci ai vertici tra i prodotti più sicuri. Pertanto la scelta di un antibiotico è basata soprattutto sulla valutazione

del paziente e della patologia da trattare, intesa come gravità e possibilità di ottenere risposta al trattamento.

Un'accurata anamnesi, l'identificazione del corretto dosaggio e della giusta durata della terapia minimizzano i potenziali rischi del trattamento prescritto. La conoscenza approfondita del profilo di tollerabilità di questi farmaci sono un ulteriore elemento per attuare una scelta mirata della terapia antibiotica.

## SUMMARY

*This publication evaluates critically the benefit/risk profile of several antibiotics currently at our disposal.*

*The considered antibiotics are divided into pharmacological classes, because generally the drugs of the same class share the same adverse events. Moreover, the high therapeutic profile of the antibiotics puts them at the top of the safest drugs.*

*Therefore the choice of an antibiotic is based above*

*all on the evaluation of the patient and of the pathology to be treated, in terms of severity and possibility of achieving a response to treatment. An accurate anamnesis, the identification of the correct dosage and of the therapy duration minimize the potential risks of the chosen treatment. Detailed knowledge of the safety profile of these drugs is a further element in order for the antibiotic to perform at its best.*

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Fraschini F. Accettabilità del rischio degli antibiotici. *Farmaci & Terapia* XI (3-4), 171-177, 1994.
- [2] Black and Somers. Drug related illness resulting in hospital admission. *Jr Coll Physicians Lond* 18(1), 40-41, 1984.
- [3] Andriole V.T. *Quinolones*; 1988. Academic Press, London.
- [4] Eichenwald H.F. Adverse reactions to erythromycin. *Ped. Infect. Dis.* 5, 187-190, 1986.
- [5] Bassetti D. *Chemioterapici antiinfettivi e loro impiego razionale* (VI Ed. Intramed) 1994 Roma.
- [6] Brogden R.N., Ward A. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 35 (6), 604-45, 1988.
- [7] Foord R.D. Ceftazidime: aspects of efficacy and tolerance. *J. Antimicrob. Chemother.* 12, Suppl. A, 339-403, 1983.
- [8] Carmine A.A., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Cefotaxime. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 25 (3), 223-289, 1983.
- [9] Holmes B., Richards D.M., Brogden R.N., Heel R.C. Piperacillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 28 (5), 375-425, 1984.
- [10] Rossi F. *Basi farmacologiche della medicina* (I Ed., UTET) 1997, pp 85-93 Torino
- [11] Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (IV Ed. Churchill Livingstone) 1995 New York.
- [12] Hoigné R., Schlumberger H.P., Vervloet D. et al. Epidemiology of allergic drug reactions. In: *Epidemiology of Allergic Disease. Monogr. Allergy*, 31 (Burr M, ed.) 1993, pp 147. Basle, S. Karger AG.
- [13] Dewdney J.M. Pseudo-allergic reactions to antibiotics. In: *Allergic Reactions. Involvement of Drugs and Chemicals* 1980, Vol. 1, pp 273. Basel, S. Karger.
- [14] Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology* (Gell P.G.H., Coombs R.R.A., Lachmann P.J., Eds) 1975, pp 761. Oxford, Blackwell Scientific Publications.
- [15] Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 235, 918-922, 1976.
- [16] Levine B.B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N. Engl. J. Med.* 275, 1115-1125, 1966.
- [17] International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 337, 1308-1310, 1993.
- [18] Heckbert S.R., Stryker W.S., Coltin K.L., Manson J.E., Platt R. Serum sickness in children after antibiotic exposure: Estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am. J. Epidemiol.* 132, 336-342, 1990.
- [19] Bochner B.S., Lichtenstein L.M. Anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 324, 1785, 1991.
- [20] Kanny G., Puygrenier J., Beaudoin E., Moneret Vautrin D.A. Choc anaphylactique alimentaire: implication des residues de penicilline. *Allerg. Immunol.* 26 (5), 181-183, 1994.
- [21] Green R.L., Green M.A. Postcoital urticaria in a penicillin-sensitive patient. *J. Am. Med. Assoc.* 254, 531, 1985.
- [22] Hoigné R. Drug therapy of allergic states with special reference to anaphylactic shock, serum sickness and organ manifestations. *Allergol. Immunopathol.* 4 (Suppl. 3), 125, 1976.
- [23] Hoigné R., Jaeger M.D., Wymann R. et al. Time pattern of allergic reactions to drugs. In: *Risk Factors for Adverse Drug Reactions, Agents Actions* (Weber E., Lawson D.H., Hoigné R., Eds) 1990, Vol 29 (suppl). Basel-Boston-Berlin, Birkhäuser-Verlag.
- [24] Hoigné R., Jaeger M.D., Hess T. et al. Akute schwere Dyspnoe als Medikamentennebenwirkung. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 120 (34), 1211-1216, 1990.
- [25] Adkinson N.F. Jr. Risk factors for drug allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74, 567-572, 1984.
- [26] Sullivan T.J., Yecies L.D., Shatz G.S., Parker C.W., Wedner H.J. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69 (3), 275-282, 1982.
- [27] Olaison L., Alestig K. A prospective study of neutropenia induced by high doses of betalactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 25, 449, 1990.
- [28] Neftel K.A., Wälti M., Schulthess H.K., Gubber J. Adverse reactions following intravenous penicillin-G related to degradation of the drug in vitro. *Klin. Wochenschr.* 62, 25-29, 1984.
- [29] Ditlove J., Weidmann P., Bernstein M., Massry S.G. Methicillin nephritis. *Medicine* 56, 483-9, 1977.
- [30] Michelson P.A. Reversible high dose oxacillin-associated liver injury. *Can. J. Hosp. Pharm.* 34, 83, 1981.

- [31] Kerns D.L., Shira J.E., Go S., et al. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am. J. Dis. Child.* 125, 187-190, 1973.
- [32] Paradisi F. *Terapia delle infezioni* (Minerva Medica, Ed) 1996 Torino.
- [33] Bochner B.S., Lichtenstein L.M. Anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 324, 1785, 1991.
- [34] Simon C., Stille W. *Antibiotika Therapie in Klinik und Praxis* (Schattauer Verlag, Ed) 1992.
- [35] Appel G.B. A decade of penicillin related acute interstitial nephritis: more questions than answers. *Clin. Nephrol.* 13, 151, 1980.
- [36] Smith H., Lerner P.I., Weinstein L. Neurotoxicity and 'massive' intravenous therapy with penicillin. *Arch. Intern. Med.* 120, 47, 1967.
- [37] Brunner F.P., Frick P.G. Hypokalaemia, metabolic alkalosis, and hypernatraemia due to 'massive' sodium penicillin therapy. *Br. Med. J.* 4, 550, 1968.
- [38] Brandlund I., Petersen P.H., Strunge P., Hole P., Worth V. Haemolytic uraemic syndrome and accumulation of haemoglobin-haptoglobin complexes in plasma in serum sickness caused by penicillin drugs. *Haemostasis* 9, 193-203, 1980.
- [39] Olans R.N., Weiner L.B. Reversible oxacillin hepatotoxicity. *J. Pediatr.* 89, 835, 1976.
- [40] Bigby M., Jick S., Jick H. et al. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in patients, 1975 to 1982. *JAMA* 256, 3358-3363, 1986.
- [41] Cazzola M., Matera M.G., Polverino M. et al. Pulmonary penetration of ceftazidime. *J. Chemother.* 7, 50-54, 1995.
- [42] Cazzola M., Matera M.G., Cirella M. et al. Penetration del cefaclor nell'espettorato dopo somministrazione singola e multipla: confronto fra la formulazione a rilascio classico e una nuova formulazione a rilascio modificato. *G. I. Ric. Clin. Terap.* 16, 37-41, 1995.
- [43] Loffreda A., Lampa E., Lucarelli C. et al. Pharmacokinetics of cefodizime in patients with various degree of renal failure. *Commun. at 10th Medit Congr Chemother Antalya, Turkey*, 20-25 Ottobre 1996.
- [44] Zhanel G.G. Cephalosporin-induced nephrotoxicity: does it exist? *Drug Intel. Clin. Pharm.* 24, 262, 1990.
- [45] Foord R.D. Cephaloridine, cephalothin and the kidney. *J. Antimicrob. Chemother.* 1 (Suppl), 119, 1975.
- [46] Pommer W., Krause P.H., Berg P.A. et al. Acute interstitial nephritis and non-oliguric renal failure after cefaclor treatment. *Klin. Wochenschr.* 64, 290-293, 1986.
- [47] Herd A.M., Ross C.A., Bhattacharya S.K. Acute confusional state with postoperative intravenous cefazolin. *Br. Med. J.* 299, 393, 1989.
- [48] Douglas M.A., Quandt C.M., Stanley D.A. Cefazidime-induced encephalopathy in a patient with renal impairment. *Arch. Neurol.* 45, 936-937, 1988.
- [49] Tse C.S.T., Madura A.J., Vera F.H. Suspected cefonicid-induced seizure. *Clin. Pharm.* 5, 629, 1986.
- [50] Stough D., Guin J.D., Baker G.F., Haynie L. Pustular eruptions following administration of cefazolin: a possible interaction with methyl dopa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 16, 1051-2, 1987.
- [51] Ogoshi M., Yamada Y., Tani M. Acute generalized exanthematic pustulosis induced by cefaclor and acetazolamide. *Case report. Dermatology* 184, 142, 1992.
- [52] Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various populations. *Gastroenterology* 81, 5, 1981.
- [53] Ewe K. Diarrhoea and constipation. *Ballière's Clin. Gastroenterol.* 2, 353, 1988.
- [54] Hooker K.D., Di Piro J.T. Effect of antimicrobial therapy on bowel flora. *Clin. Pharm.* 7, 878, 1988.
- [55] Bäumlner C., Doller P., Decker K., Hirsch H.A. Comparative study of ciprofloxacin and ampicillin with clavulanic acid treatment of salpingitis and infections after gynaecological surgery. Personal communication, 1988.
- [56] Pitts N.E., Gilber G.S., Knirsch A.K., Noguchi Y. Worldwide clinical experience with sultamicillin. *APMIS* 5 (Suppl), 23, 1989.
- [57] Brown E., Talbot G.H., Axelrod P., Provencher M., Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 11, 283-290, 1990.
- [58] de Lalla F., Privitera G., Ortisi G. et al. Third generation cephalosporins as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease; a four-year survey in a general hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 23, 623-631, 1989.
- [59] Tanaka-Kido J., Ortega L., Santos J.L. Comparative efficiencies of aztreonam and chloramphenicol in children with typhoid fever. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9, 44, 1990.
- [60] Newman T.J., Dreslinski G.R. Safety profile of aztreonam in clinical trials. *Rev. Infect. Dis.* 7 (Suppl. 4), S648, 1985.
- [61] Pazmino P. Acute renal failure, skin rash and eosinophilia associated with aztreonam. *Am. J. Nephrol.* 8, 68, 1988.
- [62] Adkinson N.F. Jr. Immunogenicity and crossallergenicity of aztreonam. *Am. J. Med.* 88 (125), 38S, 1990.
- [63] Job M.L., Dretler R.H. Seizure activity with imipenem therapy: incidence and risk factors. *Drug Intel. Clin. Pharm.* 24, 567, 1990.
- [64] Freimer E.H., Donabedian H., Raeder R., Ribner B.S. Empirical use of imipenem as the sole antibiotic in the treatment of serious infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 16 (4), 499-507, 1985.
- [65] Calandra G.B., Wang C., Aziz M., Brown K.R. The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 18 (Suppl E), 193-202, 1986.
- [66] Saxon A., Adelman D.C., Patel A., Hajdu R., Calandra G.B. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82 (2), 213-217, 1988.
- [67] Williams M.E., Thomas D., Harman C.P., Mintz P.D., Donowitz G.R. Positive direct antiglobulin tests due to clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27, 125-127, 1985.
- [68] Van den Broek J.W.G., Buennemeyer B.L.M., Stricker B.H.Ch. Cholestatistische hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin). *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 132, 1495, 1988.
- [69] Wilson S.E., Nord C.E. Clinical trials of extended spectrum penicillin/beta-lactamase inhibitors in the treatment of intraabdominal infections. *European and North American experience. Am. J. Surg.* 169 (Suppl 5A), 21S, 1995.
- [70] Sastre Dominguez J., Sastre Castillo A., Marin Nunez F. Anafilaxia sistémica a tetraciclinas. *Rev. Clin. Esp.* 174, 135, 1984.
- [71] Pearson M.G., Littlewood S.M., Bowden A.N. Tetracycline and benign intracranial hypertension. *Br. Med. J.* 282, 4, 1981.
- [72] Peters R.L., Edmondson H.G., Mikkelsen W.P., Tatter D. Tetracycline-induced fatty liver in non pregnant patients: a report of six cases. *Am. J. Surg.* 113, 622, 1967.

- [73] Hardman J.G., Limbird L.E. Goodman & Gilman. Le Basi Farmacologiche della Terapia (It., Ed.) IX Ed. 1997. McGraw-Hill Italia, Milano.
- [74] Basler R.S.W. Minocycline related hyperpigmentation. *Arch. Dermatol.* 121, 606, 1985.
- [75] Bojs G., Möller H. Eczematous contact allergy to oxytetracycline with cross-sensitivity to other tetracyclines. *Berufs-Dermatosen* 22, 202, 1974.
- [76] Kunz J., Schreiner W.E. Breitspektrumantibiotika. In: *Pharmakotherapie während Schwangerschaft und Stillperiode* (Kunz J, Schreiner WE, Eds) 1982; pp 28. Stuttgart, New York, Thieme Verlag.
- [77] Wallerstein R.O., Condit P.K., Brown J.W., Morrison F.R. Statewide study of chloramphenicol-therapy and fatal aplastic anemia. *J. Am. Med. Assoc.* 208, 2045, 1969.
- [78] Shu X.O., Gao Y.T., Linet M.S. et al. Chloramphenicol use and childhood leukemia in Shanghai. *Lancet* 2, 934-937, 1987.
- [79] Anderson G., Esmonde T.S., Coles S., Macklin J., Carnegie C. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 27 (Suppl. A), 117-124, 1991.
- [80] Young R., Gonzalez J., Sorkin E. Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 37, 8, 1989.
- [81] Peters D., Friedel H., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 44, 750, 1992.
- [82] Barradell L., Plosker G., McTavish D. Clarithromycin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in Mycobacterium avium-intracellular Complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Drugs* 46, 289, 1993.
- [83] Mazzeo F., Mangrella M., Falcone G., et al. Uso degli antibiotici nelle infezioni delle vie aeree: uno studio farmaco-epidemiologico tra i medici di base. I Incontro Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, Sezione di Farmacologia Clinica, Maratea, 29-31 maggio 1998.
- [84] Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety* 9, 346, 1993.
- [85] Black R., Dawson T. Erythromycin and nightmares. *Br. Med. J.* 296, 1070, 1988.
- [86] Lin H., Sanders S., Gu Y., Doty J. Erythromycin accelerates solid emptying at the expense of gastric sieving. *Dig. Dis. Sci.* 39, 124, 1994.
- [87] Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.* 23, 106, 1992.
- [88] Emery E.R.S. Neuromuscular blocking properties of antibiotics as a cause of postoperative apnoea. *Anesthesia* 18, 57, 1963.
- [89] Brummet R.E., Fox K.E. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33, 6, 1989.
- [90] Fee W.E. Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope* 90 (Suppl 24), 1, 1980.
- [91] Govaerts P.J., Claes J., van de Heyning P.H., et al. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol. Lett.* 52, 227-251, 1990.
- [92] Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J. Infect. Dis.* 149, 23, 1984.
- [93] Moore R.D., Smith C.R., Lipsky J.J., Mellits E.D., Lietman P.S. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann. Intern. Med.* 100, 352-357, 1984.
- [94] Schentag J.J., Plaut M.E., Cerra F.B. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin: pharmacokinetic and clinical studies in 201 patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19, 859, 1981.
- [95] Luft F.C., Evan A.P. Comparative effects of tobramycin and gentamicin on glomerular ultrastructure. *J. Infect. Dis.* 142, 6, 1980.
- [96] Ross F., Cazzola M. Evoluzione della farmacologia dei chinoloni. *G. I. Chemioter.* 40, 207, 1993.
- [97] Losasso C., Loffreda A., Angrisani M., et al. Effects of lomefloxacin and sparfloxacin on human platelet aggregation. *J. Chemother.* 7, 420, 1995.
- [98] Davis H., McGoodvin E., Reed T.G. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann. Int. Med.* 111, 1041, 1989.
- [99] Wang C., Sabbai J., Corrado M. et al. World-wide clinical experience with norfloxacin: efficacy and safety. *Scand. J. Infect. Dis.* 41 (Suppl), 81, 1986.
- [100] Shimada J., Hori S. Adverse effects of fluoroquinolones. *Prog. Drug Res.* 38, 133, 1992.
- [101] Bowie W.R., Willetts V., Jewesson P.J. Adverse reaction in a dose ranging study with a new long-acting fluoroquinolone feroxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33, 1778, 1989.
- [102] Halliwell R.F., Davey P.G., Lambert J.J. Antagonism of GABA A receptors by 4-quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 31, 457, 1993.
- [103] Ball P. Ciprofloxacin: overview of adverse experiences. *J. Antimicrob. Chemother.* 18 (Suppl. D), 187, 1986.
- [104] Sawada M., Nakamura S., Yamada A. et al. Phase IV study and post-marketing surveillance of ofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 37, 134, 1991.
- [105] Scully B.E., Neu H.C., Parry M.F., Mandell W. Oral ciprofloxacin therapy of infections due to Pseudomonas aeruginosa. *Lancet* 1, 819-822, 1986.
- [106] Shimoda K., Yoshida M., Wagai N., Takayama S., Kato M. Phototoxic lesions induced by quinolone antibacterial agents in auricular skin and retina of albino mice. *Toxicol. Pathol.* 21, 554-561, 1993.
- [107] Black A., Redmond A.O., Steen H.J., Oborska I.T. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 26 (Suppl F), 25-29, 1990.
- [108] Pertuiset E., Lenor G., Jehanne M., et al. Joint tolerance of pefloxacin and ofloxacin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* 56 (11), 735-740, 1989.
- [109] Meyboom R.H.B., Olsson S., Knol A., Dekens Konter J.A.M., De Koning G.H.P. Achilles tendinitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 3, 185-189, 1994.