

NEFROLOGO IN CORSIA

Severa neutropenia durante trattamento con amoxicillina/acido clavulanico in un paziente in trattamento emodialitico regolare



Nicola Spetrino, Marta Arazzi, Giorgia Di Fulvio, Federica Giunta, Xhensila Grabocka, Maria Olimpia Longo, Gabriella Micioni, Alessandro Pezzutto, Simona Silvestri, Marco Tondo, Giacinta Vigilante, Mario Bonomini

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; Clinica Nefrologica, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti

Corrispondenza a: Dr. Nicola Spetrino; Clinica Nefrologica, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Via dei Vestini, 66013 Chieti; Tel: +39 0871 358657; Fax: +39 0871 574736; E-mail: nicola_spetrino@hotmail.it

Abstract

I beta-lattamici rappresentano uno degli antibiotici maggiormente utilizzati nelle affezioni delle vie respiratorie, sia negli adulti che nella popolazione pediatrica. Il loro largo uso è legato anche all'elevata tollerabilità ed al basso rischio di effetti collaterali che sono in genere di scarsa gravità. Presentiamo qui il caso di un paziente emodializzato afferente al nostro Centro che, a seguito di un ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico della durata di sette giorni (farmaco originator), ha sviluppato un quadro di severa neutropenia (neutrofili fino a 10/mmc), con conseguente ospedalizzazione ed inizio di uno specifico iter diagnostico e terapeutico. Il nostro caso si caratterizza, difformemente da quanto riportato in Letteratura, per l'insorgenza di neutropenia dopo un breve ciclo di antibiotico terapia, con un farmaco già usato in passato senza alcun effetto collaterale. L'utilizzo durante il ricovero di terapia immunostimolante ha portato al rapido ripristino di una normale formula leucocitaria e risoluzione del grave quadro di neutropenia.

Parole chiave: agranulocitosi, Amoxicillina/Acido clavulanico, emodialisi, G-CSF, neutropenia

Severe neutropenia during treatment with amoxicillin/clavulanic acid in a patient on regular hemodialysis treatment

Beta-lactams are one of the most widely used antibiotics in respiratory diseases, both in adults and in the pediatric population. Their widespread use is also linked to the elevated tolerability and low risk of side effects that are generally not severe. We present here the case of a patient on regular haemodialysis pertaining to our Center who, after a seven-day treatment period with amoxicillin/clavulanic acid antibiotic therapy (medication originator), developed a framework of severe neutropenia (neutrophils till 10/mmc) resulting in hospitalization and the beginning of a specific diagnostic and therapeutic work-up. Our case is characterised, differently from other reports in the literature, for the onset of neutropenia after a short course of antibiotics, with a drug already used in the past without any side effects. During hospitalization, use of immunostimulant therapy led to the rapid recovery of a normal white blood cell count and resolution of severe neutropenia.

Key words: agranulocytosis, Amoxicillin/Clavulanic acid, G-CSF, haemodialysis, neutropenia

Introduzione

In Italia, i beta-lattamici sono tra i più importanti agenti antibatterici in termini di consumi e spesa. Amoxicillina è un antibiotico di stretto-spettro di prima scelta; la sua combinazione con acido clavulanico è suggerita per il trattamento di pazienti con sospetta o documentata infezione da organismi che producono beta-lattamasi. Il meccanismo d'azione del farmaco è abbastanza noto. L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento di tale struttura, che determina in genere lisi cellulare e morte batterica. È importante sottolineare che l'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività della molecola da sola non include organismi che producono tali enzimi. L'acido clavulanico è invece un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, che pur non avendo attività antibiotica significativa, inattiva alcuni enzimi beta-lattamici prevenendo di conseguenza la degradazione dell'amoxicillina.

La combinazione amoxicillina/acido clavulanico è stata lanciata sul mercato farmacologico italiano nel 1988 e, da allora, è stata sempre più utilizzata, rappresentando il settimo farmaco in termini di spesa sanitaria pubblica. Il suo impiego, come qualunque farmaco, non è però scevro da possibili complicanze. In particolare, amoxicillina/acido clavulanico è stato associato con un rischio maggiore di reazioni avverse gastrointestinali e cutanee e di epatotossicità [1] (full text) [2] [3] [4] (full text) [5] (full text). Leucopenia e granulocitopenia sono riportati come eventi avversi rari in seguito all'uso di amoxicillina/acido clavulanico [6]. Tuttavia, alcuni casi di neutropenia di severità variabile sono stati descritti [7] [8] [9] [10] [11]. Come per altri antibiotici beta-lattamici, tale complicanza in genere si associa ad una terapia prolungata e con dosaggi totali elevati [12].

Riportiamo in questo case-report la nostra esperienza legata ad un caso di severa leucopenia in un paziente emodializzato che aveva effettuato terapia antibiotica con associazione amoxicillina/acido clavulanico. L'unicità del caso clinico portato in visione è che la grave leucopenia (effetto collaterale già di per sé estremamente raro), si è manifestata dopo un ciclo di terapia di breve durata in un paziente che in passato aveva già ampiamente utilizzato tale farmaco, senza eventi avversi.

Caso clinico

In data 06.01.2016 ricoveriamo presso il nostro Reparto il Sig. M.B. di anni 72, paziente a noi noto in quanto affetto da Insufficienza Renale Cronica terminale in regolare trattamento emodialitico trisettimanale presso il nostro Centro dal 2011, in merito ad un quadro di severa leucopenia: globuli bianchi pari a 1.170/mmc con completo sovvertimento della formula leucocitaria (neutrofili 0,9%, linfociti 65,8%, monociti 22,2%, eosinofili 9,4%, basofili 1,7%). Il quadro laboratoristico era stato incidentalmente riscontrato già due giorni prima, quando un esame emocromocitometrico di routine documentava una quota leucocitaria pari a 1.470/mmc. In precedenza, l'emogramma del paziente presentava stabilmente una quota di leucociti in genere attorno ai 3.500-4.000/mmc con formula leucocitaria nella norma. Da un punto di vista anamnestico, l'unico dato particolare era legato al fatto che il paziente aveva effettuato nella settimana precedente (dal 28.12.2015 al 3.1.2016), su consiglio del Curante e per un quadro parainfluenzale, terapia antibiotica domiciliare con amoxicillina/acido clavulanico 1grx2/die (forma originale). È da sottolineare che il paziente aveva in passato già assunto tale farmaco, senza aver manifestato alterazioni laboratoristiche di alcun genere, né effetti collaterali.

Alla luce del severo quadro leucopenico, il paziente veniva ricoverato in adeguata stanza d'isolamento, con adozione delle misure sanitarie previste dal caso. Non era presente febbre, pressione arteriosa 90/60 mmHg (valori usuali per il paziente), nulla di rilevante all'esame obiettivo. All'emogramma, piastrine nella norma ed emoglobina 10 g/dl. Nella norma gli esami di funzionalità epatica e la Real time PCR per antigenemia precoce da citomegalovirus. Un'ecografia addominale non documentava ipersplenismo. Veniva interpellato lo Specialista Ematologo, che confermava il sospetto di una verosimile forma iatrogena da amoxicillina/acido clavulanico all'origine della neutropenia e consigliava di iniziare terapia immunostimolante (Filgrastim 1fl/die) con monitoraggio quotidiano dell'emogramma, oltre ad adeguata copertura antifettiva (ciprofloxacina 200 mg x 2/die e fluconazolo 100 mg/die nei sette giorni di degenza). A due giorni dall'inizio della terapia immunostimolante, anche se la conta dei bianchi era in lieve rialzo pur persistendo bassa, nel corso di una consulenza ematologica il paziente veniva sottoposto a procedura di agoaspirato midollare (che mostrava quota mieloide maturante scarsamente rappresentata e negatività per forme leucemiche) e biopsia osteomidollare (risultata non diagnostica per prelievo insufficiente). L'esame emocromocitometrico ha documentato nei giorni successivi un progressivo incremento dei leucociti con consensuale aumento della quota neutrofila (Figura 1). Durante la degenza il paziente è sempre stato asintomatico e ha proseguito la terapia farmacologica in atto da tempo a base di bisoprololo 3.75 mg/die, lansoprazolo 15 mg/die e acido acetilsalicilico 100 mg/die. La terapia immunostimolante veniva sospesa dopo 5 somministrazioni, a seguito della normalizzazione della conta leucocitaria e neutrofila (Figura 1).

Discussione

La neutropenia viene definita come una riduzione del numero dei granulociti neutrofilari inferiore a 1.500/mm³. Se la riduzione è inferiore a 500/mm³ si parla di neutropenia severa.

In Europa, l'incidenza annuale di tale quadro clinico è tra 1,6 e 9,2 casi/1.000.000 [13] [14] [15] [16], mentre negli USA l'incidenza varia tra 2,4 e 15,4 casi/1.000.000 l'anno [17]. L'incidenza aumenta con l'età, poiché solo il 10% dei casi riportati riguardano bambini e giovani adulti, mentre oltre la metà dei casi interessano pazienti >60 anni; probabilmente tale dato riflette il maggior uso di farmaci in questa fascia d'età [15] [16] [18]. La neutropenia acuta è infine più frequente nelle donne [18]: questo dato può essere in qualche modo spiegato dalla maggior aspettativa di vita.

Da un punto di vista eziopatogenetico vengono distinte quattro forme di neutropenia (Tabella 1) [19] [20] [21]

La diagnosi differenziale di neutropenia nell'adulto include un limitato numero di condizioni [22]. La maggior parte dei casi (70-90%) è attribuibile all'uso di farmaci [13] [22]; altre possibili cause sono rappresentate da sepsi, sindrome mielodisplastica, ipersplenismo o, molto meno frequentemente, deficit nutrizionali (folati o cobalamina), LES o sindrome di Sjogren [18] [22]. Dal punto di vista diagnostico, è importante l'aspetto anamnestico (esposizione a radiazioni, vernici, recente terapia con citostatici, nuovi farmaci assunti di recente). Utile è anche il quadro obiettivo del paziente: il riscontro, ad esempio, di splenomegalia, epatomegalia o adenomegalia potrebbe essere indicativo di malattie virali o linfoproliferative (ed in questi casi sarebbe utile eseguire esami sierologici specifici). Ulteriori approfondimenti diagnostici sono rappresentati dall'effettuazione di un agoaspirato midollare e di una biopsia ossea, in modo da poter differenziare forme di neutropenia da ridotta produzione rispetto a forme infiltrative o forme con iperproduzione ma aumentata distruzione periferica.

Tabella 1. Classificazione eziopatogenetica delle neutropenie*

Da patologia midollare	Da patologia autoimmune	Da causa farmacologica	Miscellanea
Disordini della cellula staminale (pancitopenia o deficit della serie mieloide)	Neutropenia legata all'immunità umorale (presenza di immu-nocomplessi o auto-anticorpi) o cellulare (linfociti citotossici-soppressori)	Meccanismo dose dipendente (citostatici, antitiroidei)	Ipersplenismo
Patologie infiltrative (leuce-mie acute e croniche, mie-loma, morbo di Waldenstrom, linfomi)		Meccanismo da idiosincrasia (penicillina, β -lattamici, FANS, benzodiazepine ed alcuni antiaritmici)	Infezioni virali (HIV, epatiti, mononucleosi, morbillo, varicella)

* Ref. 13, 14, 18-23

Sebbene quasi tutte le classi di farmaci possano indurre acutamente una neutropenia anche severa [13], l'insorgenza di tale alterazione durante terapia con amoxicillina/acido clavulanico è di rara osservazione [7] [8] [9] [10] [11]. Nel caso descritto in questo report, il primo a nostra conoscenza in un paziente uremico in trattamento emodialitico, la genesi iatrogena della neutropenia risulta avvalorata dal decorso clinico-laboratoristico, con nor-

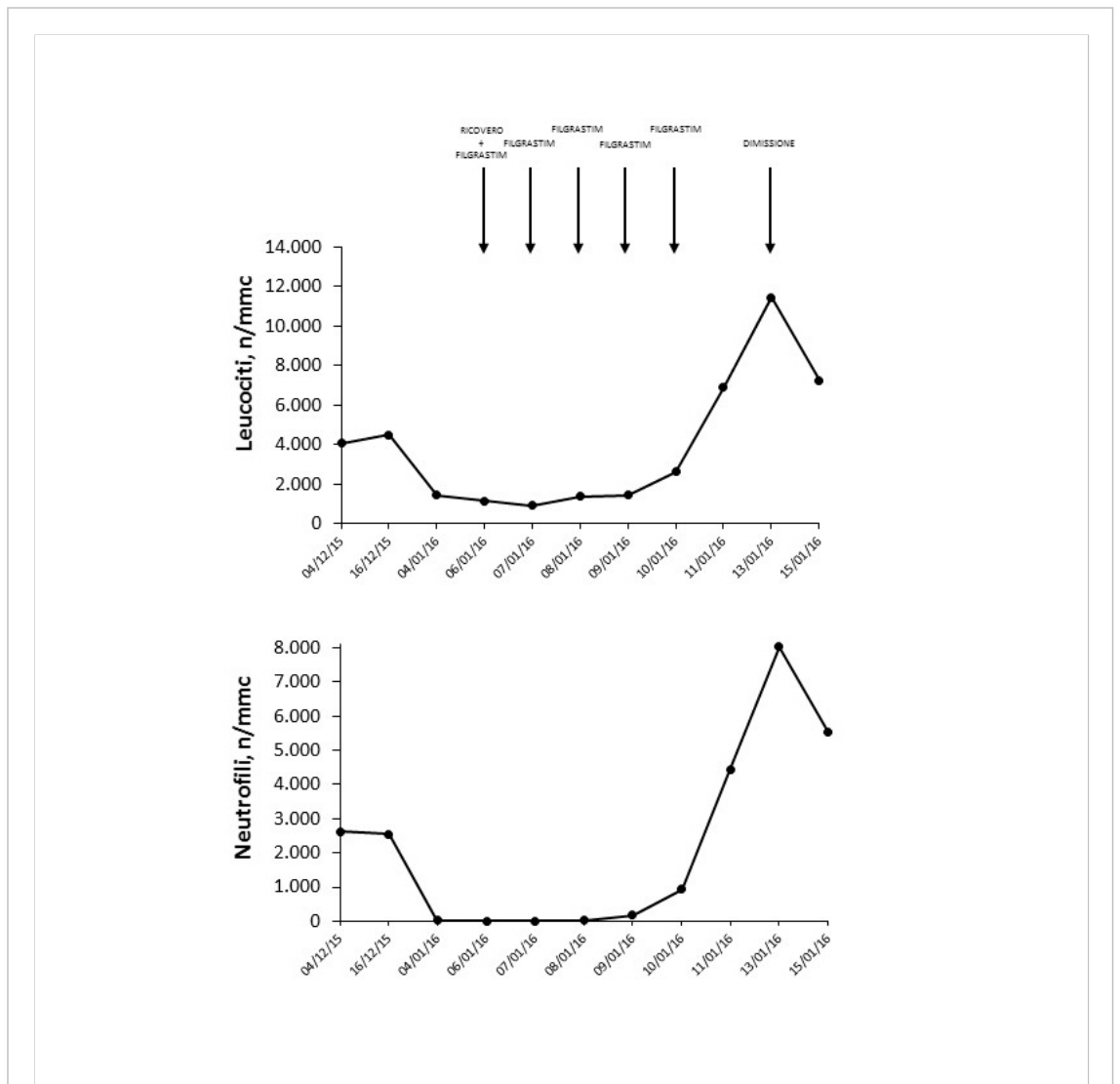


Figura 1. Andamento temporale della conta leucocitaria e neutrofila in relazione all'inizio della terapia con amoxicillina/acido clavulanico

malizzazione completa dell'emogramma a distanza di 8 giorni dalla fine dell'assunzione di amoxicillina/acido clavulanico e dopo 5 giorni di terapia immunostimolante, dall'apparente assenza di altre possibili cause di leucopenia (inclusi i farmaci che il paziente ha proseguito ad assumere durante la degenza), e dal responso dell'agoaspirato midollare, che ha mostrato una carenza di elementi mieloidi ben differenziati ("maturation arrest") tipica delle forme di neutropenia da antibiotici [12].

La patogenesi della neutropenia farmaco-indotta è eterogenea e non ancora completamente nota [23]. Osservazioni cliniche e sperimentali suggeriscono meccanismi immuno-allergici e/o tossici [13] [22]. Un meccanismo immunologico per la neutropenia da beta-lattamici è stato proposto in base al riscontro di leucoagglutinine farmaco dipendenti [7], ma resta di ancora incerta definizione. Nella maggior parte dei casi si ritiene che un ruolo venga svolto da un danno diretto al microambiente midollare o ai precursori mieloidi [22]. Per quanto riguarda l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, resta poi da stabilire quale tra i due beta-lattamici (o eventualmente la loro combinazione) induca neutropenia. Una terapia prolungata sembra comunque di critica importanza: una severa neutropenia (neutrofili 12,5 mmc) è stata osservata in un paziente (la cui funzione renale non era specificata) dopo 45 giorni consecutivi di terapia con amoxicillina/acido clavulanico 2250 mg/die per os [10]. Nel caso qui riportato, il paziente aveva assunto il farmaco per soli sette giorni. Ciò, pur se la formulazione di amoxicillina/acido clavulanico con un rapporto di 7:1 non viene raccomandata nei pazienti con severa insufficienza renale in quanto non sono disponibili aggiustamenti del dosaggio [6], rende improbabile una possibile tossicità diretta. Tale ipotesi è avvalorata in particolare dal fatto che in precedenza il paziente aveva effettuato cicli con lo stesso antibiotico anche di maggiore durata senza evidenti eventi avversi.

Il quadro di neutropenia può predisporre allo sviluppo di infezioni, di gravità variabile, spesso subcliniche a causa della mancanza di granulociti e dei loro prodotti, per poi comparire acutamente nelle fasi di rigenerazione cellulare. La maggior parte dei pazienti (>60%), in assenza di adeguata terapia sviluppano setticemia, mentre altri sviluppano infezioni polmonari, cutanee od orofaringee e shock settico [13] [14] [22] [21] [24]. È da sottolineare che le manifestazioni cliniche più gravi insorgono in particolare nei pazienti anziani [25].

Dal punto di vista prognostico, attualmente il tasso di mortalità in Europa si assesta intorno al 5%, rispetto al 10-16% riscontrato fino a 20 anni fa [22] [26] [24]. I fattori che influenzano la prognosi sono [23]: età >65 anni; quota neutrofila al momento della diagnosi <0.1 x 10⁹/L; presenza unicamente di febbre rispetto a quadri di batteriemia, infezioni severe e shock settico; presenza di comorbidità, come insufficienza renale, cardiaca o respiratoria, malattie autoimmuni.

Nel caso riportato, la presenza unitamente alla grave neutropenia di molti fattori prognostici sfavorevoli ha reso necessario adottare tempestivamente misure di isolamento adeguate ed iniziare una copertura antimicrobica ad ampio spettro. L'età avanzata ha rappresentato un'indicazione all'agoaspirato midollare, suggerito nei pazienti anziani per escludere una patologia midollare sottostante [27]. In considerazione anche dello stato di immunodeficienza uremica [28], è stato poi ritenuto opportuno istituire terapia immunostimolante con G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) (filgrastim 1 fl/die).

Per quanto concerne l'ultimo punto, l'utilità dei fattori di crescita ematopoietici come G-CSF o GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) è stata evidenziata [29] [30] (full text) [31] [32], in gran parte attraverso case reports e case series. Dal 1985, due terzi dei casi riportati di agranulocitosi idiosincratca farmaco-indotta sono stati trattati con fattori di crescita ematopoietici [13]. Una recente review [33], ha evidenziato come l'utilizzo di G-CSF e GM-CSF (ad un dosaggio medio di 300 µg/die) si associ ad una riduzione del tempo

necessario al ripristino della quota leucocitaria senza sviluppo di eventi avversi o quadri di tossicità, in particolare nei pazienti con fattori prognostici infausti, e ad una significativa riduzione della necessità di effettuare antibiotico-terapia per lunghi periodi.

Ad oggi, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico rappresenta la terapia di prima scelta per il trattamento di infezioni delle vie respiratorie ed è di largo utilizzo nella pratica clinica. Il farmaco è in genere efficace e sicuro, ma può indurre effetti collaterali. Il nostro caso sottolinea l'importanza di un monitoraggio delle cellule ematiche in pazienti che ricevono farmaci (come amoxicillina/acido clavulanico) che possono dare luogo anche se raramente a severe neutropenie anche asintomatiche.

Bibliografia

- [1] Caron F, Ducrotte P, Lerebours E et al. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1991 Jun;35(6):1085-8 (full text)
- [2] García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ et al. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Archives of internal medicine* 1996 Jun 24;156(12):1327-32
- [3] Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK et al. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Digestive diseases and sciences* 2005 Oct;50(10):1785-90
- [4] Salvo F, Polimeni G, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007 Jul;60(1):121-6 (full text)
- [5] de Abajo FJ, Montero D, Madurga M et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British journal of clinical pharmacology* 2004 Jul;58(1):71-80 (full text)
- [6] Augmentin: riassunto caratteristiche del prodotto
- [7] Rouveix B, Lassoued K, Vittecoq D et al. Neutropenia due to beta lactamine antibodies. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1983 Dec 17;287(6408):1832-4
- [8] Polimeni G, Salvo F, Cutroneo P et al. Adverse reactions induced by NSAIDs and antibacterials: analysis of spontaneous reports from the Sicilian regional database. *Drug safety* 2006;29(5):449-59
- [9] Odio CM, Kusmiesz H, Shelton S et al. Comparative treatment trial of augmentin versus cefaclor for acute otitis media with effusion. *Pediatrics* 1985 May;75(5):819-26
- [10] Desgrandchamps D, Schnyder C Severe neutropenia in prolonged treatment with orally administered Augmentin (amoxicillin/clavulanic acid) *Infection* 1987 Jul-Aug;15(4):260-1
- [11] Dubs MM Beta-lactam-induced neutropenia. *Pediatric infectious disease* 1985 Nov-Dec;4(6):705-6
- [12] Neftel KA, Hauser SP, Müller MR et al. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *The Journal of infectious diseases* 1985 Jul;152(1):90-8
- [13] Andersohn F, Konzen C, Garbe E et al. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of internal medicine* 2007 May 1;146(9):657-65
- [14] Vial T, Pofilet C, Pham E et al. [Acute drug-induced agranulocytosis: experience of the Regional Center of Pharmacovigilance of Lyon over 7 years]. *Thérapie* 1996 Sep-Oct;51(5):508-15
- [15] Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Archives of internal medicine* 2005 Apr 25;165(8):869-74
- [16] Théophile H, Bégaud B, Martin K et al. Incidence of agranulocytosis in Southwest France. *European journal of epidemiology* 2004;19(6):563-5
- [17] Strom BL, Carson JL, Schinnar R et al. Descriptive epidemiology of agranulocytosis. *Archives of internal medicine* 1992 Jul;152(7):1475-80
- [18] Andrès E, Maloïsel F, Kurtz JE et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *European journal of internal medicine* 2002 Aug;13(5):324-328
- [19] Guest I, Uetrecht J Drugs that induce neutropenia/ agranulocytosis may target specific components of the stromal cell extracellular matrix. *Medical hypotheses* 1999 Aug;53(2):145-51
- [20] Claas FH Immune mechanisms leading to drug-induced blood dyscrasias. *European journal of haematology. Supplementum* 1996;60:64-8
- [21] Paitel JF, Stockemer V, Dorvaux V et al. [Acute drug-induced agranulocytosis. Clinical study apropos of 30 patients and evolution of etiologies over 2 decades]. *La Revue de medecine interne* 1995;16(7):495-9
- [22] Andrès E, Zimmer J, Affenberger S et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *European journal of internal medicine* 2006 Dec;17(8):529-35
- [23] Andrès E, Federici L, Weitten T et al. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Expert opinion on drug safety* 2008 Jul;7(4):481-9
- [24] Juliá A, Olona M, Bueno J et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *British journal of haematology* 1991 Nov;79(3):366-71

[25] Andrès E, Noel E, Kurtz JE et al. Life-threatening idiosyncratic drug-induced agranulocytosis in elderly patients. *Drugs & aging* 2004;21(7):427-35

[26] Patton WN, Duffull SB Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. Incidence, pathogenesis, management and avoidance. *Drug safety* 1994 Dec;11(6):445-62

[27] Tajiri J, Noguchi S Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2004 Jun;14(6):459-62

[28] LAWRENCE HS UREMIA--NATURE'S IMMUNOSUPPRESSIVE DEVICE. *Annals of internal medicine* 1965 Jan;62:166-70

[29] Andrès E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of

granulocyte colony-stimulating factor. *The American journal of medicine* 2002 Apr 15;112(6):460-4

[30] Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2001 Aug;94(8):423-8 (full text)

[31] Sprikkelman A, de Wolf JT, Vellenga E et al. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 1994 Dec;8(12):2031-6

[32] Beauchesne MF, Shalansky SJ Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999 Mar;19(3):299-305

[33] Andrès E, Maloisel F Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current opinion in hematology* 2008 Jan;15(1):15-21