



# Management delle Reazioni Avverse a Farmaci

PATROCINI RICHIESTI:



## XVII Giornate Pediatriche Salernitane

**17-18** GIUGNO 2016 **SALERNO**

Istituto Santa Caterina Amendola - Via Luigi Lazzarelli, 12

Direttore Scientifico: Pio Vicinanza, Carlo Montinaro

Antonio PIO

Casa di Cura  
Tortorella  
Check – up  
Salerno

# Reazione Avversa a Farmaco RAF/ADR

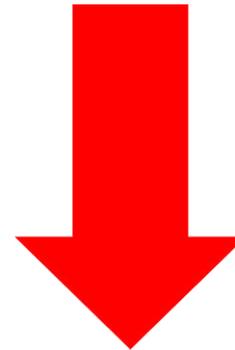
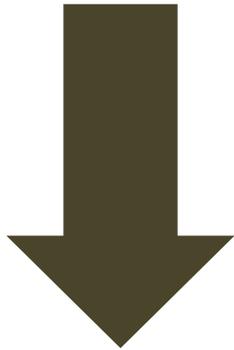
"Qualsiasi risposta ad un farmaco, **non desiderata e nociva**, che si verifica **alle dosi usate nell'uomo** per Profilassi, Diagnosi o Terapia".

**WAO International drug monitoring, WAO Tech Rep Ser 1972**

# Fattori di criticità nelle RAF

- Sono causa del 5% di tutti i ricoveri ospedalieri
- Si manifestano nel 10-20% dei pazienti ospedalizzati
- Possono essere causa di morte nel 0,1-0,01% degli interventi chirurgici
- Peggiorano la qualità della vita
- Incrementano i costi del SSN
- Determinano sfiducia nei medici
- Precludono l'utilizzo di farmaci indispensabili
- A volte vengono interpretate come altre malattie (esami inutili e ritardi diagnostici)

# Reazioni avverse a farmaci (RAF/ADR)



**Tipo A (80%)**

**Prevedibili**

**dose dipendenti**

**effetti tossici, sovradosaggio,  
interazione farmacologica**

**Tipo B (15-20%)**

**Non Prevedibili**

**Non dipendenti dalla dose**

**Immuno/mediate (tipo I, II, III, IV)  
Non immuno/mediate (interazioni  
metaboliche, deficit enzimatici,  
reazioni pseudoallergiche)**

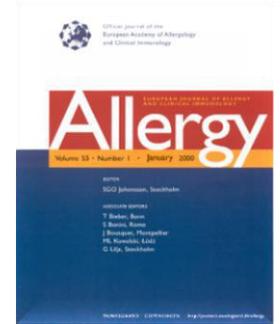
# Reazioni avverse PREVEDIBILI

- per un **eccessivo dosaggio/alterata escrezione** e/o **alterato metabolismo** del farmaco;
- per **effetti collaterali**, inevitabili, correlati all'azione farmacologica principale della molecola (per esempio, l'insorgenza di tremori in corso di terapia con  $\beta$  agonisti);
- per **effetti secondari**, indipendenti dall'azione farmacologica primaria (per esempio, candidosi orale in corso di terapia corticosteroidea inalante);
- per **interazioni tra farmaci**

## Position paper

A revised nomenclature for allergy

An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force



# Ipersensibilità a farmaci

**Allergia a Farmaci**

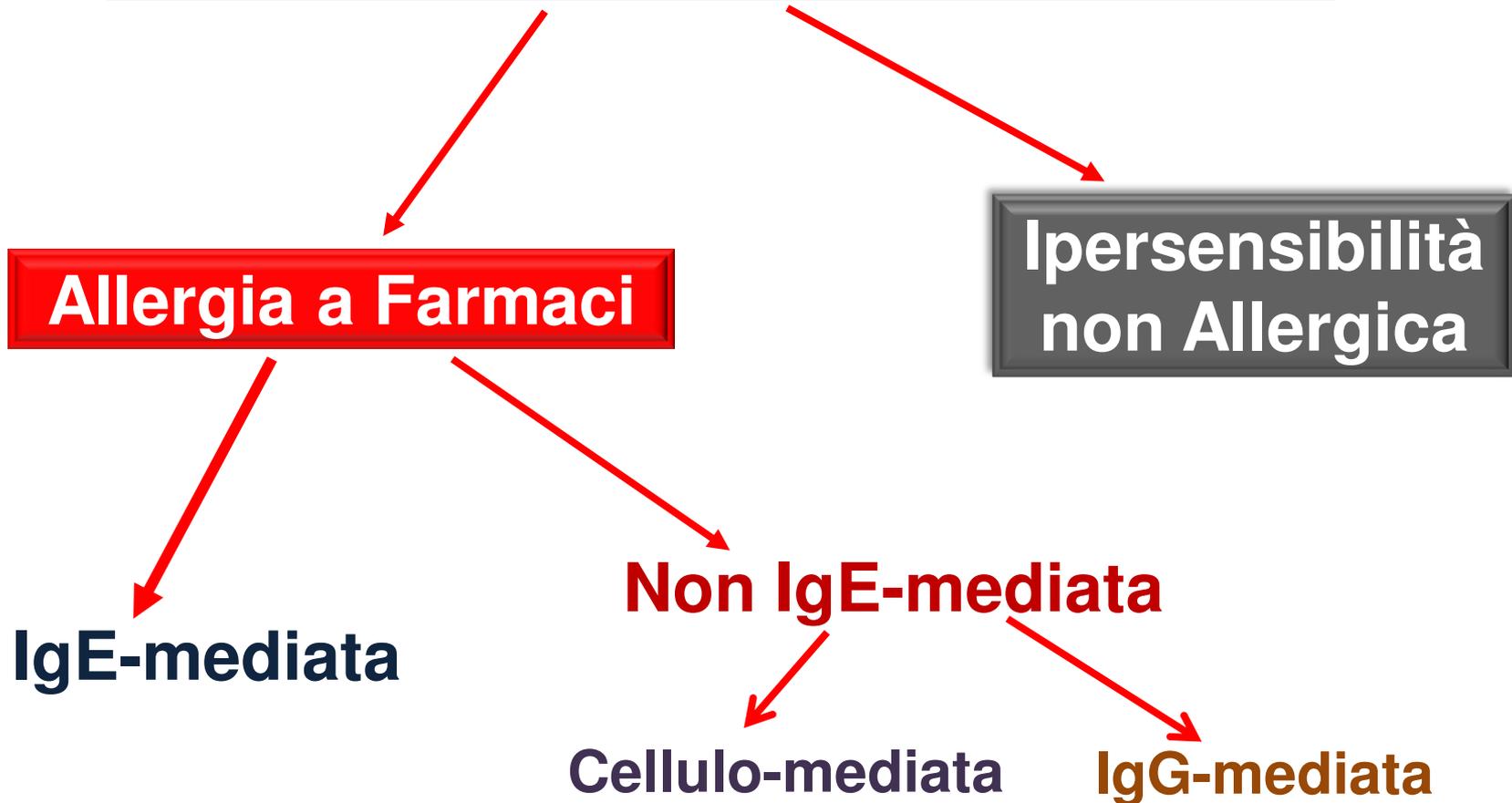
**Ipersensibilità  
non Allergica**

**IgE-mediata**

**Non IgE-mediata**

**Cellulo-mediata**

**IgG-mediata**



Possibili meccanismi di attivazione dei Mastociti e Basofili

Antigene

Complemento

C3a

C5a

Antigene

IgE

Eteroantisieri  
Chimopapaina  
Insulina  
Miorilassanti  
Beta-lattamici  
+ carrier

Antigene

Antibiotici  
Miorilassanti  
Ipnotici-Barbiturici  
Ossido di etilene  
Protamina  
Plasma Expanders  
Mezzi di contrasto

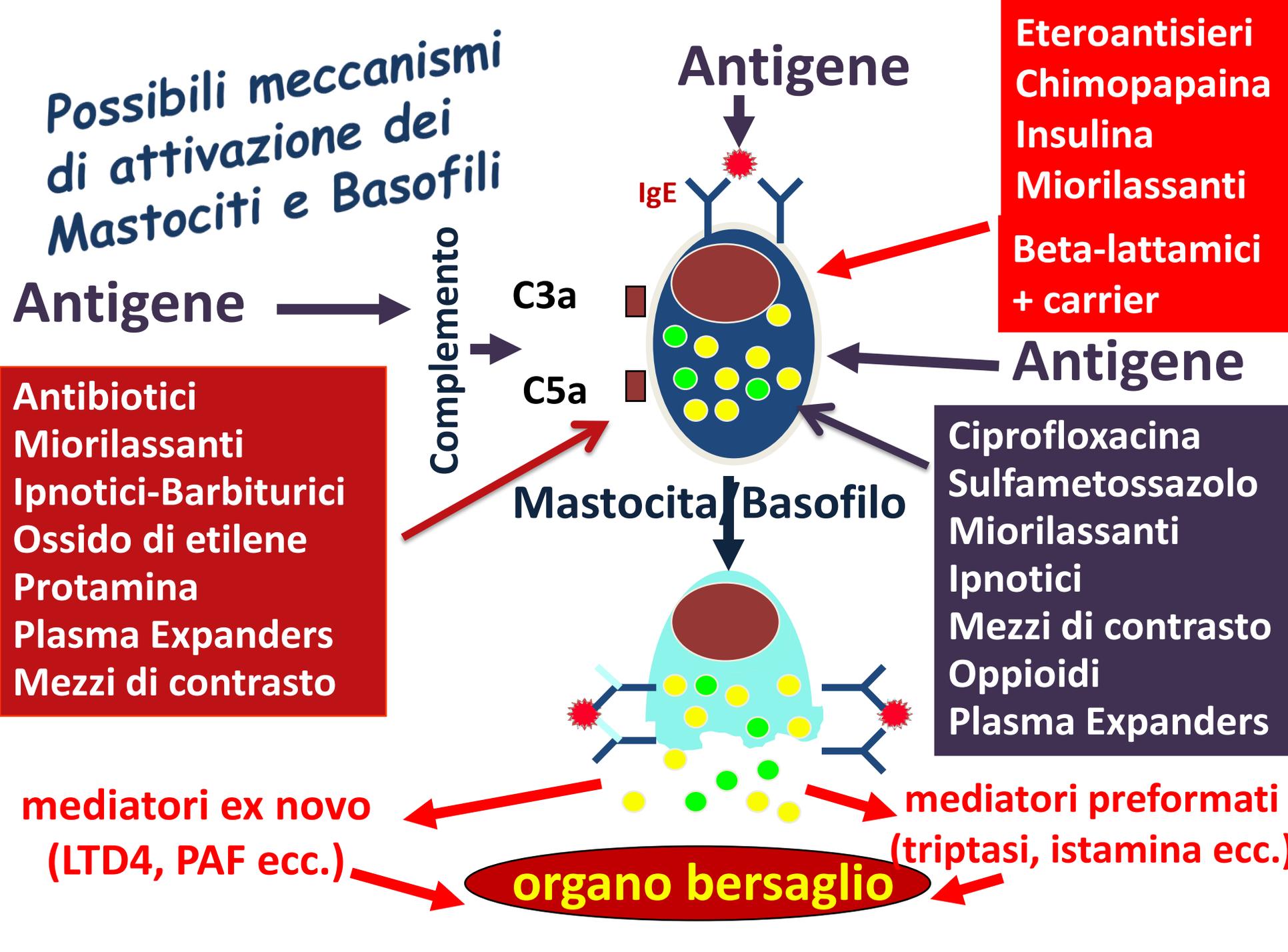
Mastocita/Basofilo

Ciprofloxacina  
Sulfametossazolo  
Miorilassanti  
Ipnotici  
Mezzi di contrasto  
Oppioidi  
Plasma Expanders

mediatori ex novo  
(LTD4, PAF ecc.)

mediatori preformati  
(triptasi, istamina ecc.)

organo bersaglio



# ***In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper**

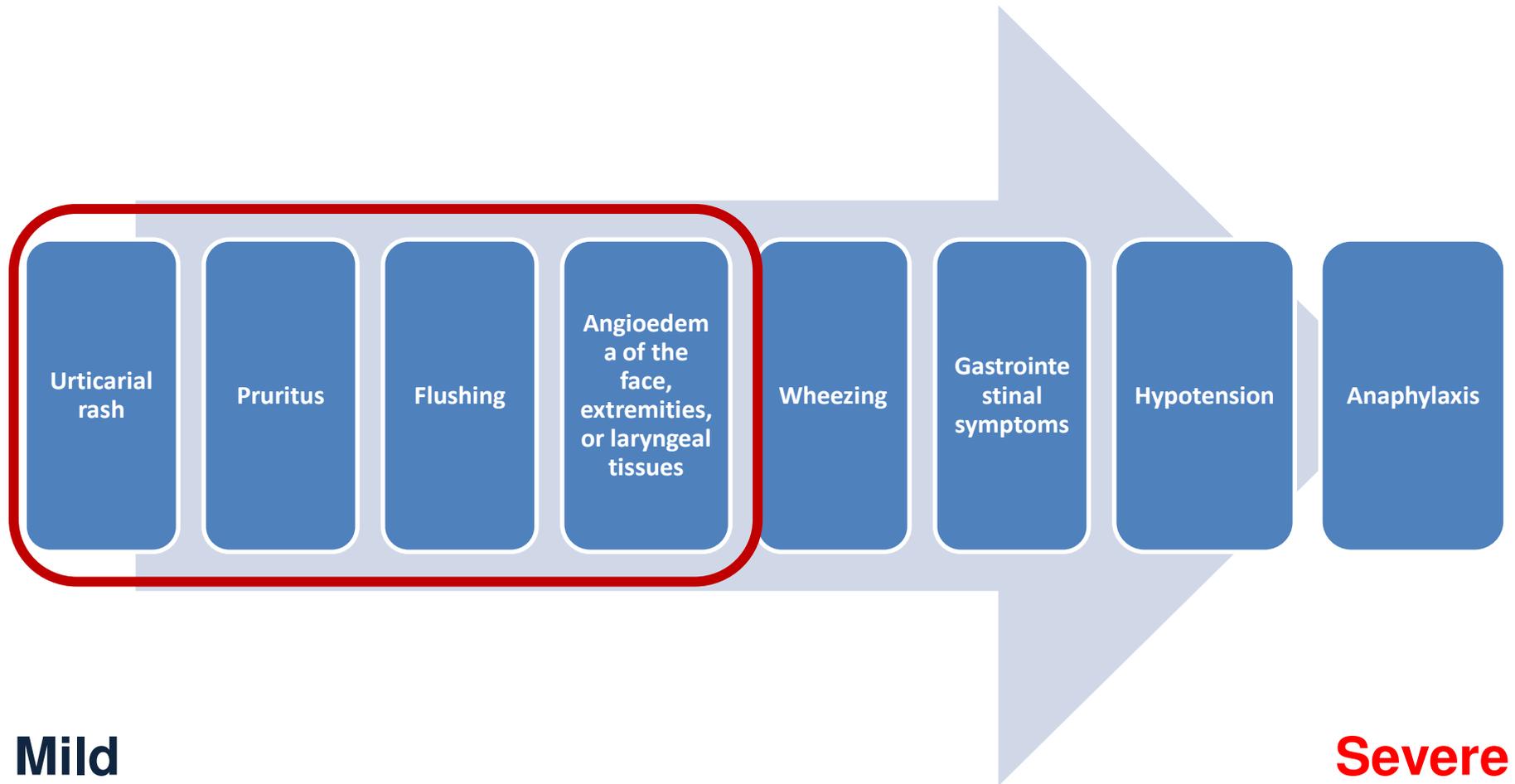
C. Mayorga<sup>1,2</sup>, G. Celik<sup>3</sup>, P. Rouzaire<sup>4</sup>, P. Whitaker<sup>5</sup>, P. Bonadonna<sup>6</sup>, J. Rodrigues-Cernadas<sup>7</sup>, A. Vultaggio<sup>8</sup>, K. Brockow<sup>9</sup>, J. C. Caubet<sup>10</sup>, J. Makowska<sup>11</sup>, A. Nakonechna<sup>12</sup>, A. Romano<sup>13</sup>, M. I. Montañez<sup>14</sup>, J. J. Laguna<sup>15</sup>, G. Zanoni<sup>16</sup>, J. L. Gueant<sup>17</sup>, H. Oude Elberink<sup>18</sup>, J. Fernandez<sup>19</sup>, S. Viel<sup>20</sup>, P. Demoly<sup>21</sup> & M. J. Torres<sup>2</sup> on behalf of *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Allergy Interest Group

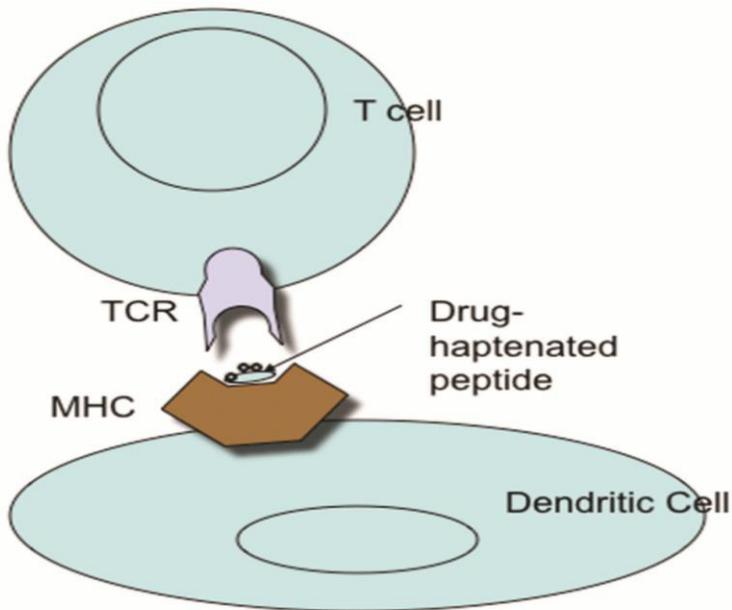
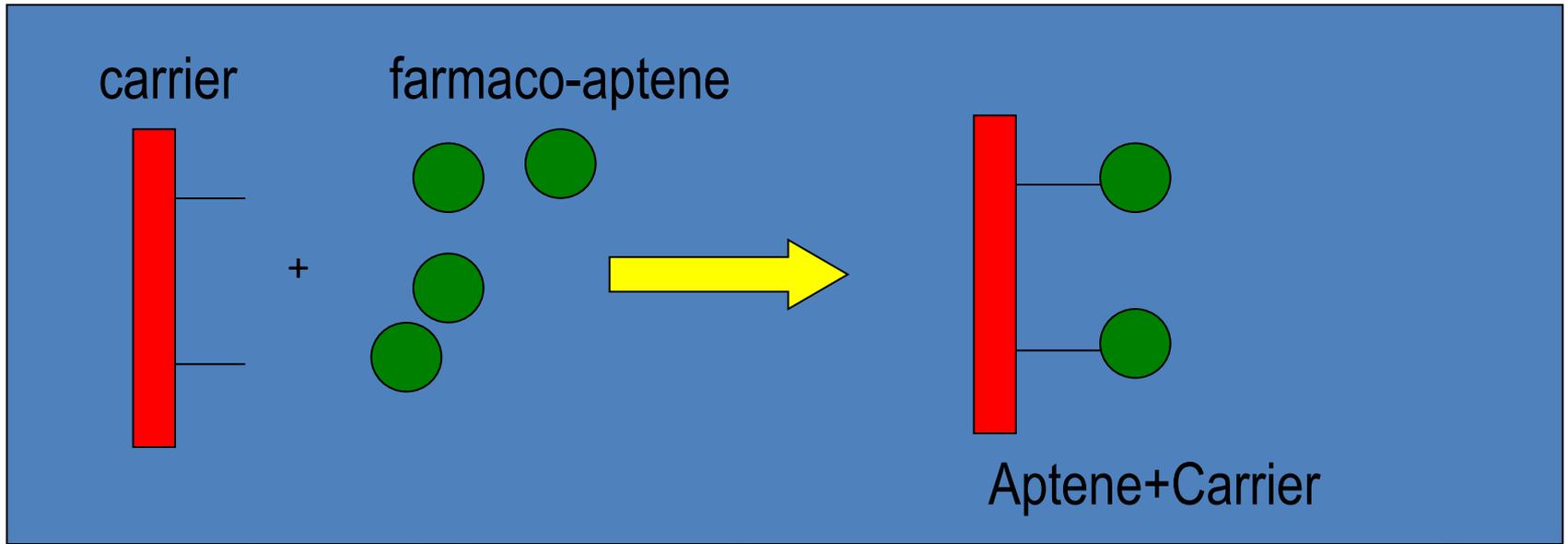

 Allergy  
Official journal of the  
European Academy of Allergy  
and Clinical Immunology  
Volume 55 | Number 1 | January 2000

**Table 1** Classification and mechanisms involved in drug allergy

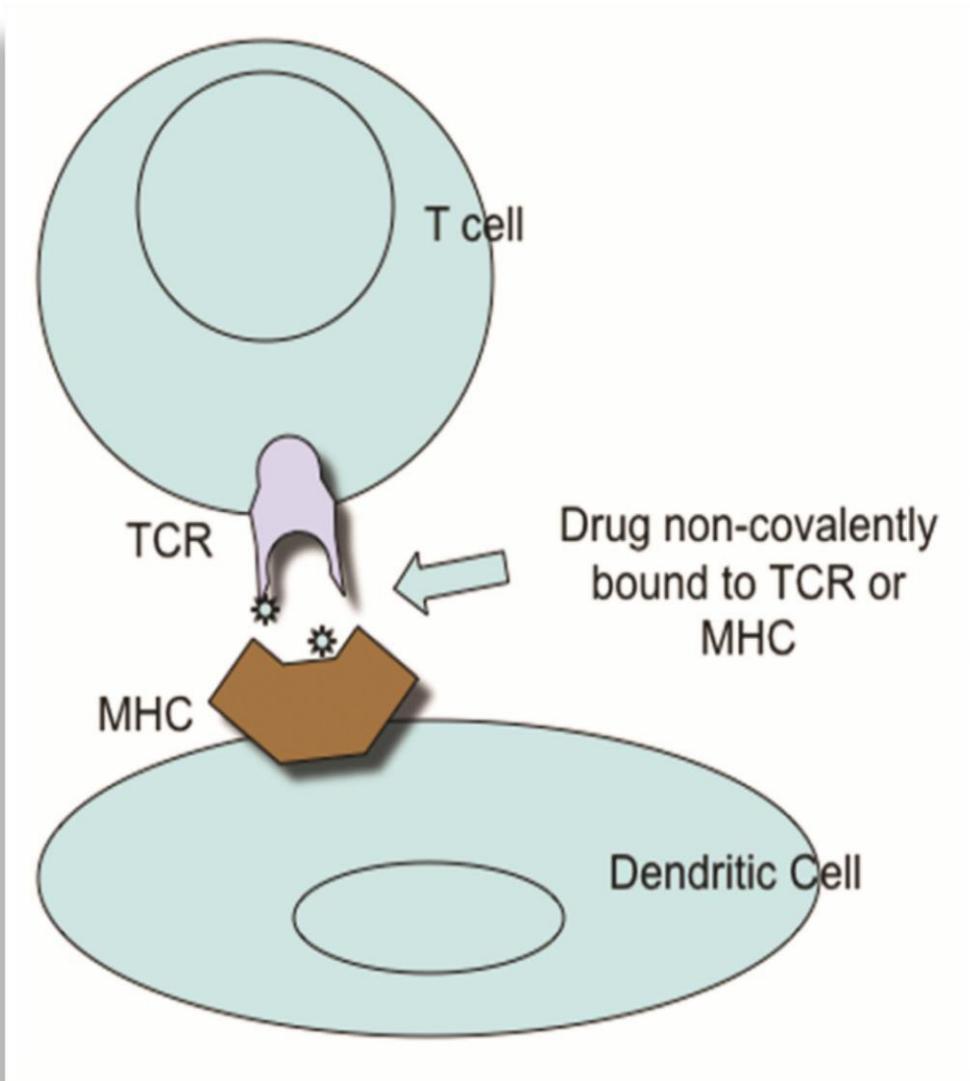
Types of reaction	Immune response	Pathomechanism	Clinical features	Chronology of the reaction
I	IgE mediated	Mast cell and basophil degranulation	Urticaria, angioedema, bronchospasm, anaphylactic shock	1–6 h after the last intake of the drug
II	IgG/IgM and complement	IgG/IgM and complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia, anaemia, Thrombocytopenia	5–15 days after starting the eliciting drug
III	IgG/IgM and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness, urticaria, lymphadenopathy, fever, arthropathy, vasculitis	1–8 days for serum sickness/urticaria 7–21 days for vasculitis
IVa	Th1 monocyte/macrophages via IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$	Monocytic inflammation	Eczema, contact dermatitis, bullous exanthema	1–21 days after starting the eliciting drug
IVb	Th2 via IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1-several days after starting the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after starting the eliciting drug for DRESS
IVc	CD4 + /CD8 + cytotoxic T cells via perforin, granzyme B, FasL	Keratinocyte death	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema, fixed drug eruption	1–2 days after starting the eliciting drug for fixed drug eruption; 4–28 days after starting the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells via IL-8/CXCL8 and GM-CSF	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	1–2 days after starting the eliciting drug

# Caratteristiche cliniche RAF di tipo I





Farmaco si comporta da Aptene e si lega ad una proteina per stimolare la risposta immune. Necessaria una precedente sensibilizzazione



Il farmaco è in grado di stimolare una risposta immunitaria legandosi in maniera **non-covalente** all'**MHC** o al **TCR**. In questo caso la stimolazione della risposta può verificarsi alla prima esposizione, che non richiede una precedente sensibilizzazione

# Fattori di rischio per l'espressione clinica di RAF

## FATTORI LEGATI AI FARMACI

Struttura chimica proteica

PM

Via di somministrazione

topica

parenterale

orale

## FATTORI LEGATI ALLA MALATTIA

Cicli lunghi e ripetuti

Uso contemporaneo di altri farmaci

Herpes Virus  
HIV

## FATTORI LEGATI AL PAZIENTE

Età (>20 <50)

Sesso (♀)

Insufficienza renale cronica

Precedenti reazioni avverse a farmaci

Orticaria cronica

Assetto HLA

# Iter Diagnostico

- Anamnesi
- Test *in vitro*
- Test *in vivo*
- Test di scatenamento
- Test di tolleranza



# Anamnesi: questionario ENDA

**mio figlio da anni  
non assume  
medicine ...  
per fortuna è "sano"**

**ha avuto uno shock  
anafilattico ... non  
posso curarlo con  
"nulla" ...**

**dottore sono  
allergico  
a tutto**

**il mio medico non sa  
come curarlo, mi  
ha raccomandato  
di evitare  
tutti i farmaci**

MEDICO:  
Nome: \_\_\_\_\_  
Indirizzo: \_\_\_\_\_

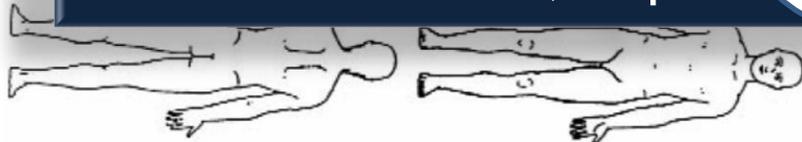
PAZIE:  
Nome: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_  
Professione: \_\_\_\_\_  
Gruppi: \_\_\_\_\_

ANAM:

REAZI:

(Possibile)  
• Sintomi  
 Esantemati  
 Esantemati  
 Esantemati  
 Pustolosi  
 Esantemati  
 Eritemati

• Eruzioni



Sintomi sistemici

• SINTOMI GASTROENTERICI:  
 Nausea/Vomito  
 Diarrea  
 ...  
SINTOMI ASSOCIATI:  
 Fegato  Rene  Altro

Farmaci d'uso corrente: \_\_\_\_\_  
 Antistaminici  
 B-bloccanti

# Esami diagnostici per RAF tipo B

## Immediate

### *In Vitro*

- **Triptasi sierica**
- **Metilil-istamina urinaria**
- IgE specifiche
- BAT

### *In Vivo*

- Test cutanei
- Test di tolleranza
- Test di provocazione

## Non-immediate

### *In Vitro*

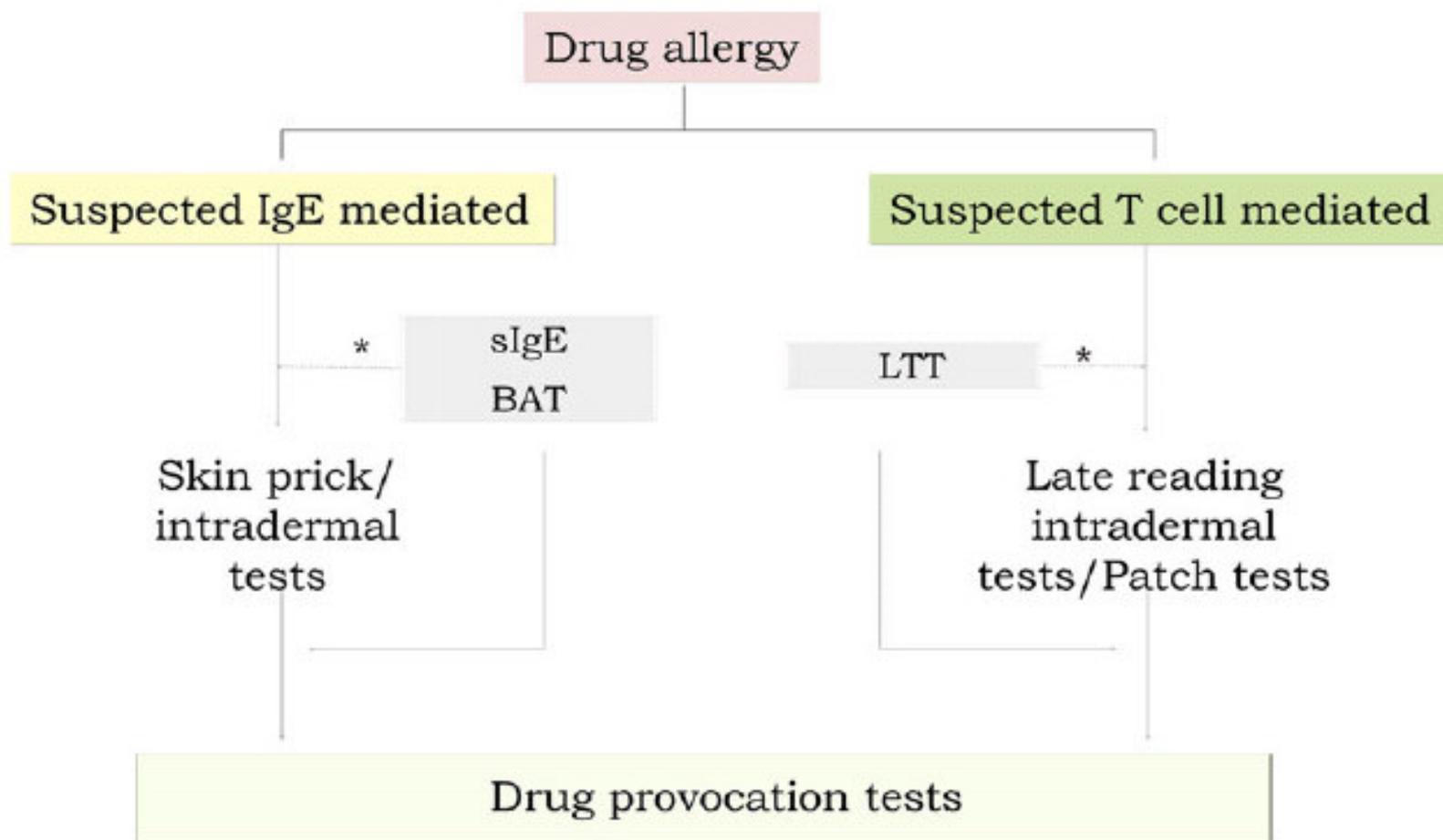
- Test di Trasformazione dei Linfociti (LTT)
- ELISPOT

### *In Vivo*

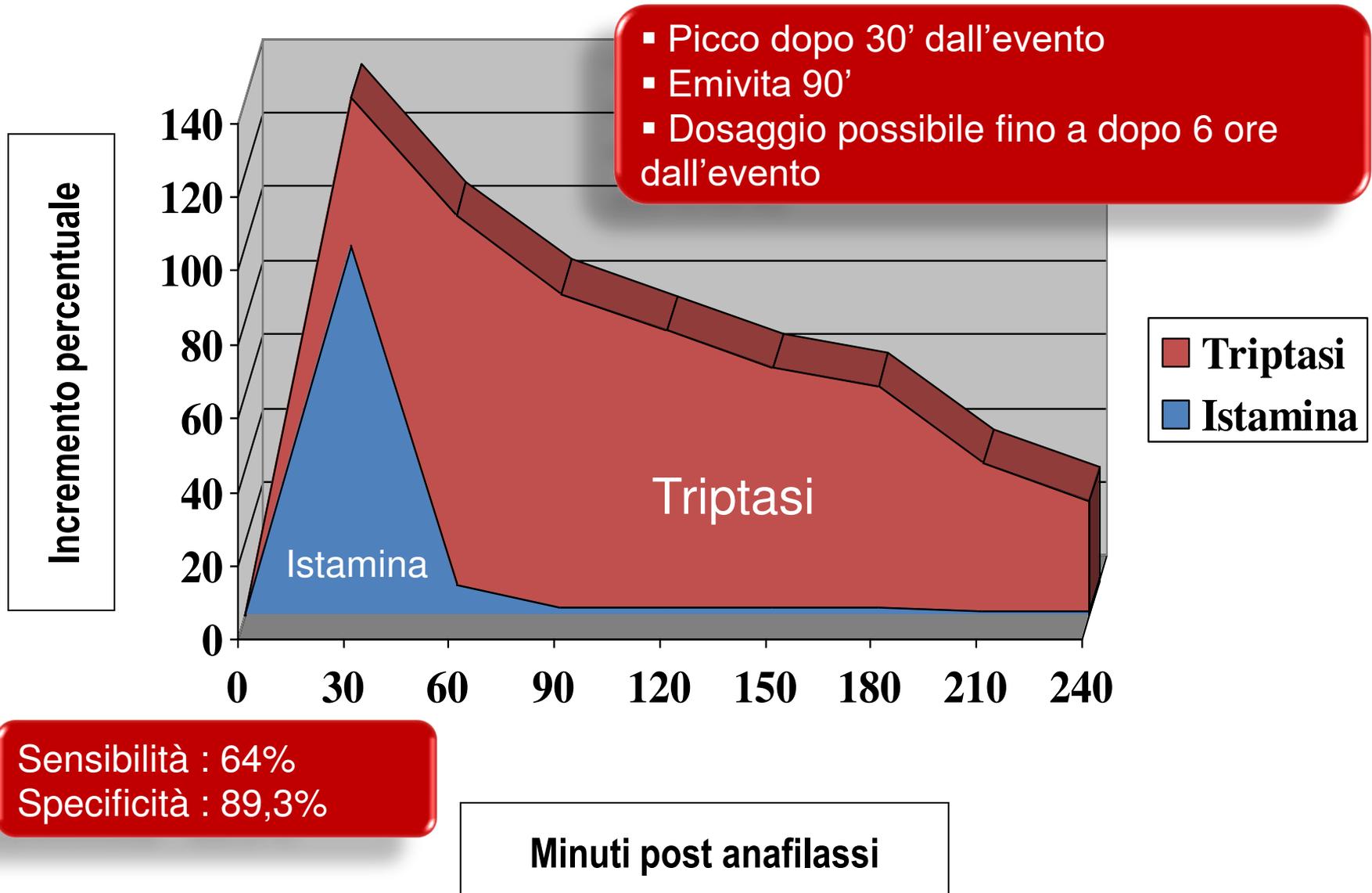
- Patch tests
- IDR a lettura ritardata
- Test di tolleranza
- Test di provocazione

# ***In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper**

C. Mayorga<sup>1,2</sup>, G. Celik<sup>3</sup>, P. Rouzairé<sup>4</sup>, P. Whitaker<sup>5</sup>, P. Bonadonna<sup>6</sup>, J. Rodrigues-Cernadas<sup>7</sup>, A. Vultaggio<sup>8</sup>, K. Brockow<sup>9</sup>, J. C. Caubet<sup>10</sup>, J. Makowska<sup>11</sup>, A. Nakonechna<sup>12</sup>, A. Romano<sup>13</sup>, M. I. Montañez<sup>14</sup>, J. J. Laguna<sup>15</sup>, G. Zanoni<sup>16</sup>, J. L. Gueant<sup>17</sup>, H. Oude Elberink<sup>18</sup>, J. Fernandez<sup>19</sup>, S. Viel<sup>20</sup>, P. Demoly<sup>21</sup> & M. J. Torres<sup>2</sup> on behalf of *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Intere



# Test in vitro - di fase acuta



# TEST IN VITRO

## IgE specifiche disponibili

C1	PENICILLOYL G	C70	INSULINA PORCINA
C2	PENICILLOYL V	C71	INSULINA BOVINA
C5	AMPICILLOYL	C73	INSULINA UMANA
C6	AMOXICILLOYL	C74	GELATINA
C7	CEFACLOR	C202	SUCCINILCOLINA
C8	CLOREXIDINA	C209	CHIMOPAPAINA
C261	FOLCODINA	C260	MORFINA

# Test di Attivazione dei Basofili(BAT)

➤ I Basofili possono esprimere Marker Proteici di Superficie (es. CD45,CD63,CD69, CD203c) quando Attivati dagli Allergeni (\*)

➤ Il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) consiste nel determinare con metodica citofluorometrica Marker Proteici di Superficie (CD69, CD203c) mediante anticorpi monoclonali.

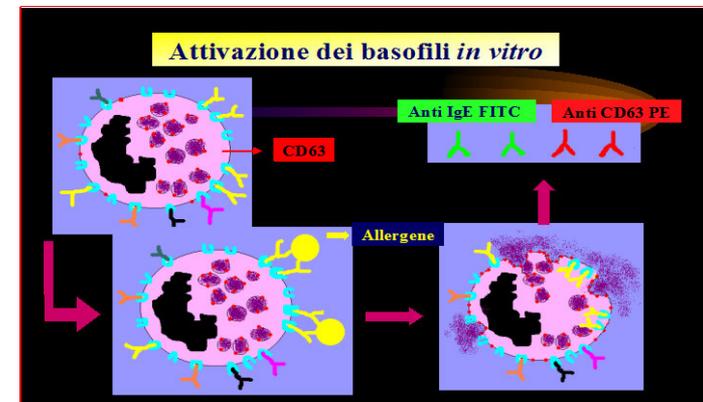
➤ Beta-lattamici (\*\*):

✓ Sensibilità: 50%

✓ Specificità: 93,3%

➤ Cefalosporina (\*\*\*) :

✓ Sensibilità :77%



(\*) Hamilton RG et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:231-25

(\*\*) Sanz ML. et al. Clin Exp Allergy 2002; 32: 277-286.

(\*\*\*) Torres MJ et al. Clin Exp Allergy 2004; 34:1768-1775

# The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity

*Expert Rev. Clin. Immunol.* 7(3), 349–355 (2011)

Julie Leysen<sup>1</sup>,  
Vito Sabato<sup>1</sup>,  
Marjoke M Verweij<sup>1</sup>,  
Kathleen J De Knop<sup>1</sup>,  
Chris H Bridts<sup>1</sup>,  
Luc S De Clerck<sup>1</sup> and  
Didier G Ebo<sup>1†</sup>

**Table 2. Diagnostic performance of the basophil activation test in the diagnosis of neuromuscular blocking agent allergy.**

Study (year)	Stimulus	Reference test	Activation marker	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Patients and control individuals (n)
Abuaf <i>et al.</i> (1999)	NMBA	H	CD63 CD45	64 43	81 96	28
Monneret <i>et al.</i> (2002)	NMBA	H ± ST	CD63	54	100	56
Sudheer <i>et al.</i> (2005)	NMBA	H	CD63 CD203c	79 36	100 100	31
Kvedariene <i>et al.</i> (2006)	NMBA	H + ST	CD63	36–86 <sup>†</sup>	93	92
Ebo <i>et al.</i> (2006)	Rocuronium <sup>†</sup> nonresponders: 76	H + ST	CD63	92	100	22
Sainte-Laudy and Orsel (2008)	NMBA	H ± ST ± IgE	CD63	60	100	49

<sup>†</sup>Increasing sensitivity when only the reactions that occurred during the last 3 years before performance of the basophil activation test are taken into account.  
H: History; NMBA: Neuromuscular blocking agent; ST: Skin test.

# TEST CUTANEI

metodo più rapido ed attendibile per dimostrare la presenza di IgE specifiche

- **Beta-lattamici**
- **Anestetici generali**
- **Anticoagulanti**
- **Anestetici locali**
- **Mezzi di Contrasto**
- **Farmaci biologici**
- **Chemioterapici**
- **Pirazoloni**

*Brockow K. an ENDA/EAACI Drug Allergy  
I. G. Position paper. Skin test concentrations for  
systemically Amministered drugs. Allergy 2013*

# TEST CUTANEI

**sono predittivi di reazioni di tipo I e IV**

## **Prick e IDR per reazioni di Tipo I**

- **Reazioni anafilattiche**
- **Orticaria**
- **Angioedema**
- **Broncospasmo**
- **Rinite**
- **Congiuntivite**

## **Patch-test per reazioni di Tipo IV**

- **Dermatite da contatto**
- **Eritema multiforme**
- **Eruzioni maculopapulari**
- **Eritema fisso da Farmaci**
- **Esantemi pustolosi generalizzati**
- **Reazioni fotoallergiche**
- **Porpora**
- **Vasculite leucocitoclastica**
- **S. Di Stevens-Jhonson**
- **Necrolisi Tossica Epidermica**

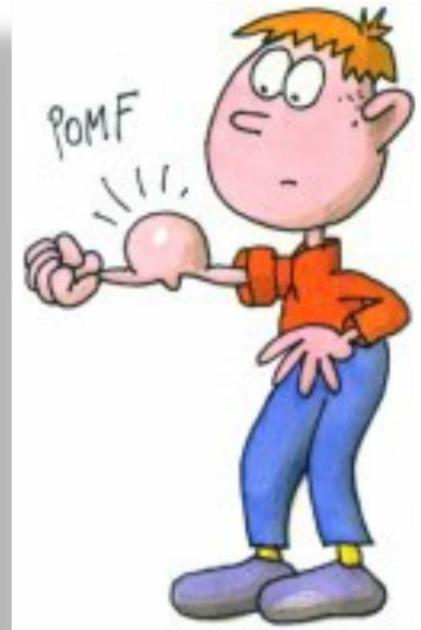
# Test Intradermico/Prick Test

## Il Test Intradermico:

- è più **Sensibile** del Prick test
- può causare **Reazioni Falsamente Positive** per azione irritativa della soluzione allergenica
- si esegue solo **se il Prick Test è negativo**
- solitamente **Ben Tollerato**
- può **Scatenare Sintomi Generalizzati**
  - (es. orticaria e anafilassi) nei soggetti con elevata sensibilizzazione

# Cose da non fare

**Da bandire il cosiddetto “pomfo di prova”** in quanto non solo non consente una previsione delle possibili reazioni, ma espone il paziente al rischio di **reazioni indesiderate gravi !!!**



## Pericoloso!!!

## Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schryder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>8</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	$5 \times 10^{-5}$ mM	$5 \times 10^{-5}$ mM	NA
Minor determinant mixture	$2 \times 10^{-2}$ mM	$2 \times 10^{-2}$ mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; PT, patch test.

# Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schnyder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>8</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, L. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY  
**Allergy**  
Volume 55 • Number 1 • January 2000

EDITOR  
S.G.O. Johansson, Stockholm

ASSOCIATE EDITORS  
T. Bieber, Bonn  
S. Dornik, Bonn  
J. Bouquet, Montpellier  
H. Kawanishi, Köln  
G. Lipp, Stockholm

WILEY-LISS COPYRIGHTS © 1999 Blackwell Science Ltd

DRUG	SPT		IDT	
	Undiluted concentration (mg/ml)	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)	Dilution
Thiopental	25	Undiluted	25	1/10
Propofol	10	Undiluted	10	1/10
Ketamine	10	Undiluted	10	1/10
Etomidate	2	Undiluted	2	1/10
Midazolam	5	Undiluted	5	1/10
Fentanyl	0.05	Undiluted	0.05	1/10
Alfentanil	0.5	Undiluted	0.5	1/10
Sufentanil	0.005	Undiluted	0.005	1/10
Ramifentanyl	0.05	Undiluted	0.05	1/10
Morphine	10	1/10	1	1/1 000
Atracurium	10	1/10	1	1/1 000
Cis-atracurium	2	Undiluted	2	1/100
Mivacurium*	2	1/10	0.2	1/1 000
Rocuronium	10	Undiluted	10	1/200
Vecuronium†	4	Undiluted	4	1/10
Pancuronium†	2	Undiluted	2	1/10
Suxamethonium*	50	1/5	10	1/500

# Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gocci<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbeck<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schnyder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>9</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, L. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

Drug or drug class	SPT	IDT	Patch	Drug or drug class	SPT	IDT	Patch
Anticoagulants				Local anaesthetics	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Heparins*	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted	Iodinated contrast media	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Heparinoids†	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted	Gadolinium chélates	Undiluted	1/10 diluted	NA
Platinum salts				Patent blue	Undiluted	1/10 diluted	NA
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	NA	Methylene blue		1/100 diluted	
Oxaliplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA	Fluorescein	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Cisplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA	Proton pump inhibitors**	Undiluted	40 mg/ml	10%
NSAIDs				Anticonvulsants††	NA	NA	10%
Pyrazolones‡	Powder	0.1 mg/ml	10%	Chlorhexidine digluconate	5 mg/ml	0.002 mg/ml	1%
Coxibs§	Powder		10%				
Other NSAIDs¶	Powder	0.1 mg/ml	10%				
Biologicals							
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Undiluted				
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	NA				
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	NA				
Omalizumab	1.25 µg/ml	1.25 µg/ml	NA				

## Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schryder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>8</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

### Table 4 Drugs for which the value of skin tests has not adequately been demonstrated

Antihypertensive drugs

Biologicals other than anti-TNF preparations and omalizumab

Hormones, corticosteroids and insulins

Nonbeta-lactam antibiotics

Nonplatinum chemotherapeutics

NSAIDs other than pyrazolones for immediate reactions

Opioids

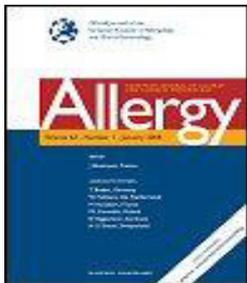
Sera, immunoglobulins and vaccines

# Test di Tolleranza/Provocazione con Farmaco

Consiste nella somministrazione controllata di un farmaco in un soggetto affetto da Ipersensibilità a Farmaci

Va eseguito sotto **stretto controllo medico in ambiente protetto**, può essere praticato con:

- **Farmaco Strutturalmente Alternativo**
- **Farmaco Strutturalmente o Farmacologicamente Correlato**
- **Farmaco Incriminato**



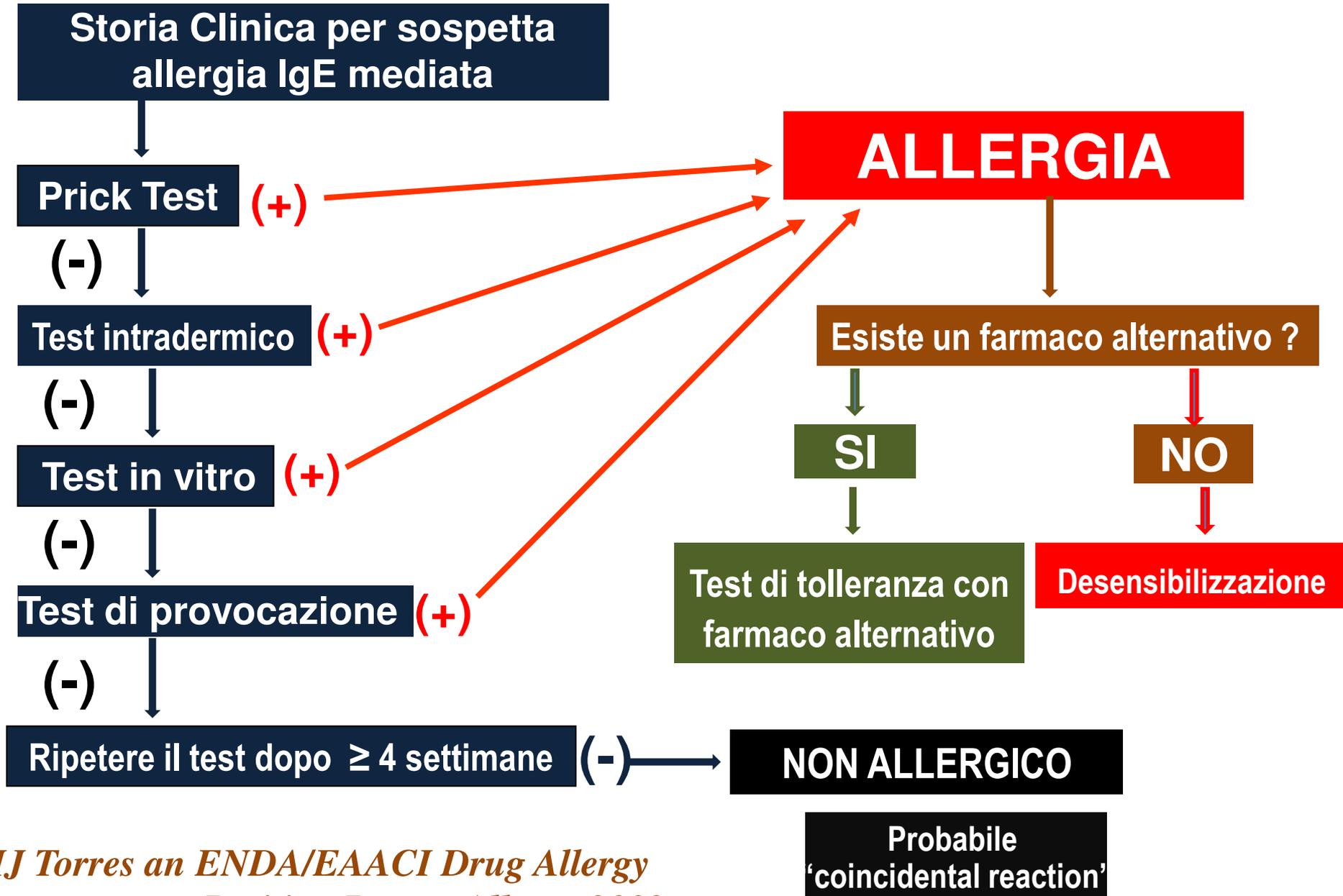
*Aberer W et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58: 854-863.*

# Test di Provocazione con Farmaco (Indicazioni)

## ➤ Il TPF è Indicato per:

- Escludere una diagnosi di ipersensibilità in presenza di una storia clinica poco suggestiva (es. reazione vagale durante anestesia locale)
- Identificare un farmaco sicuro e/o strutturalmente non correlato a quello responsabile di una reazione di ipersensibilità dimostrata (es. altri antibiotici in soggetto allergico alle beta-lattamine)
- Rassicurare soggetti ansiosi che rifiutano di assumere un farmaco alternativo raccomandato se prima non sono stati sottoposti a test di tolleranza
- Escludere una cross-reattività farmacologica in soggetti con dimostrata ipersensibilità (es. cefalosporine in allergico a penicilline)

# Algoritmo diagnostico per allergia a farmaci



# Reazioni avverse ad anestetici locali

**Prevalenza: 6% - Allergia < 1%**

## **Esteri acido benzoico (Gruppo I)**

- ❖ **Esteri dell'acido p-amino-benzoico**
  - Procaina
  - Clorprocaina
  - Butetamina
  
- ❖ **Esteri dell'acido benzoico**
  - Cocaina
  - Meprilcaina
  - Tetracaina
  
- ❖ **Esteri dell'acido meta-amino-benzoico**
  - Metabutetamina
  - Isobucaina

## ➤ **Altri (Gruppo II)**

- ❖ **Amidi**
  - Dibucaina
  - Lidocaina
  - Prilocaina
  - Bupivacaina
  - Etidocaina
  - Mepivacaina
  - Articaina
  
- ❖ **Eteri**
  - Pramoxire
  
- ❖ **Ketoni**
  - Diclonina
  
- ❖ **Derivati della fenetidina**
  - Fenacaina
  
- ❖ **Antistaminici**
  - Clorfeniramina
  - Tripelenamina

# Cause delle Manifestazioni Cliniche

## ➤ **Non correlate all'anestetico locale**

- Psicomotorie: iperventilazione, vasovagali, adrenergiche
- Stimolazione del simpatico (cardiopalmo, angoscia, sudorazione)
- Trauma operatorio

## ➤ **Tossiche**

- Effetti locali
- Effetti regionali
- Effetti neurologici focali
- Effetti ematologici
- Effetti sistemici

## ➤ **Dovute ad additivi o all'iniezione**

- Epinefrina, solfiti, parabeni, antibiotici, analgesici
- Enfisema sottocutaneo traumatico

## ➤ **Allergiche**

- IgE-mediate
- Cellulo-mediate

# Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schryder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>9</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

## Local anaesthetics

Confirmed immediate hypersensitivity reactions to local anaesthetic (LA) are rare. Undiluted LA appears to be non-irritant in SPT. Undiluted LA was reported to give 100% positive IDTs in 90–95% of patients and in >90% of controls (Table 3). Intradermal test with 1/10 diluted LA has been reported to be nonirritant. It is recommended that neat LA be used for SPT and 1/10 dilution LA for IDT (Table 3) (strong). Skin prick test and IDT should not be performed with LA containing vasoconstrictors like adrenaline, as they may mask a local wheal and flare reaction (high/strong). Reactions to LA, such as bisulphites, have been reported to exceptionally cause anaphylaxis and delayed-type reactions. To diagnose these reactions, bisulphite skin tests are of diagnostic value and oral provocation test with bisulphite is necessary to confirm/exclude the diagnosis (moderate/strong).

Cross-reactivity has been reported between ester-type but not between amide LA. In confirmed LA allergy, LAs should be tested to identify an alternative (moderate/strong). A drug provocation test with the alternative is necessary (high/strong). In NIHRs to LAs, it is recommended that IDT is performed with 1/10 dilution LA and patch test with neat LA (high/strong).

- **Le reazioni di ipersensibilità agli AL sono rare**
- Prick test indiluito è risultato non irritante
- ID indiluito è risultato irritante in > 90% dei controlli
- **Si raccomanda ID alla diluizione 1/10**
- Il Bisolfito in casi eccezionali può provocare anafilassi o reazioni ritardate
- Nei casi sospetti può essere consigliato un test di provocazione orale con Metabisolfito
- **E' stata riscontrata una reattività crociata tra Esteri, non tra Amidi**
- **In caso di precedente reazione avversa ad AL è indicato test di tolleranza con farmaco alternativo**

# Anaphylactic reaction 5 minutes after the start of surgery: a case report.

[Malsy M](#)<sup>1</sup>, [Leberle R](#)<sup>2</sup>, [Eehalt K](#)<sup>3</sup>, [Sinner B](#)<sup>4</sup>, [Hobbhahn J](#)<sup>5</sup>. BMC res Notes 2015 Apr 1; 8:117

Caso clinico di un **bambino di 4 anni, con grave ipotensione arteriosa, tachicardia e broncospasmo durante intervento chirurgico per correzione di strabismo congenito.**

I test allergologici condotti successivamente hanno evidenziato una allergia al lattice.

Pare che il **bambino si era sensibilizzato per l'utilizzo frequente di guanti di lattice da parte della madre, che lavorava come estetista in casa.**



# Reazioni allergiche da lattice in sala operatoria

## Incidenza del 12-19%

- 50% durante procedure ostetriche-ginecologiche,
- 20% durante interventi addominali
- 10% durante interventi ortopedici;
- **50-80% delle anafilassi intraoperatorie in età pediatrica sono provocate dall'allergia al lattice.**

*Mertes et al. Anesthesiology 2003*

*Harboe et al. Anesthesiology 2005*

*Leynadier et al. Clin Rev Allergy 1991*

*Draisci et al. Int J Obstet Anesth 2007*

*Setlock et al. Anesthesiology 1991*

# Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey

Paul Michel Mertes, MD, PhD,<sup>a</sup> François Alla, MD, PhD,<sup>b</sup> Philippe Tréchet, PharmD,<sup>c</sup> Yves Auroy, MD, PhD,<sup>d</sup> Eric Jouglu, PhD,<sup>e</sup> and the Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques\* *Nancy and Le Vésinet, France*

**Le reazioni sono risultate IgE mediate nel 45,9% dei bambini, senza distinzione di sesso**

**Tra gli allergeni Lattice 41,8%  
Miorilassanti 32% - Antibiotici 9%**

	HIS-IgE (%)	HSI-non-IgE (%)
Cutaneous symptoms	83.6	97.9
Cardiovascular symptoms	42.62	20.83
Bronchospasm	42.62	15.28

# Prevalenza dell'allergia al lattice

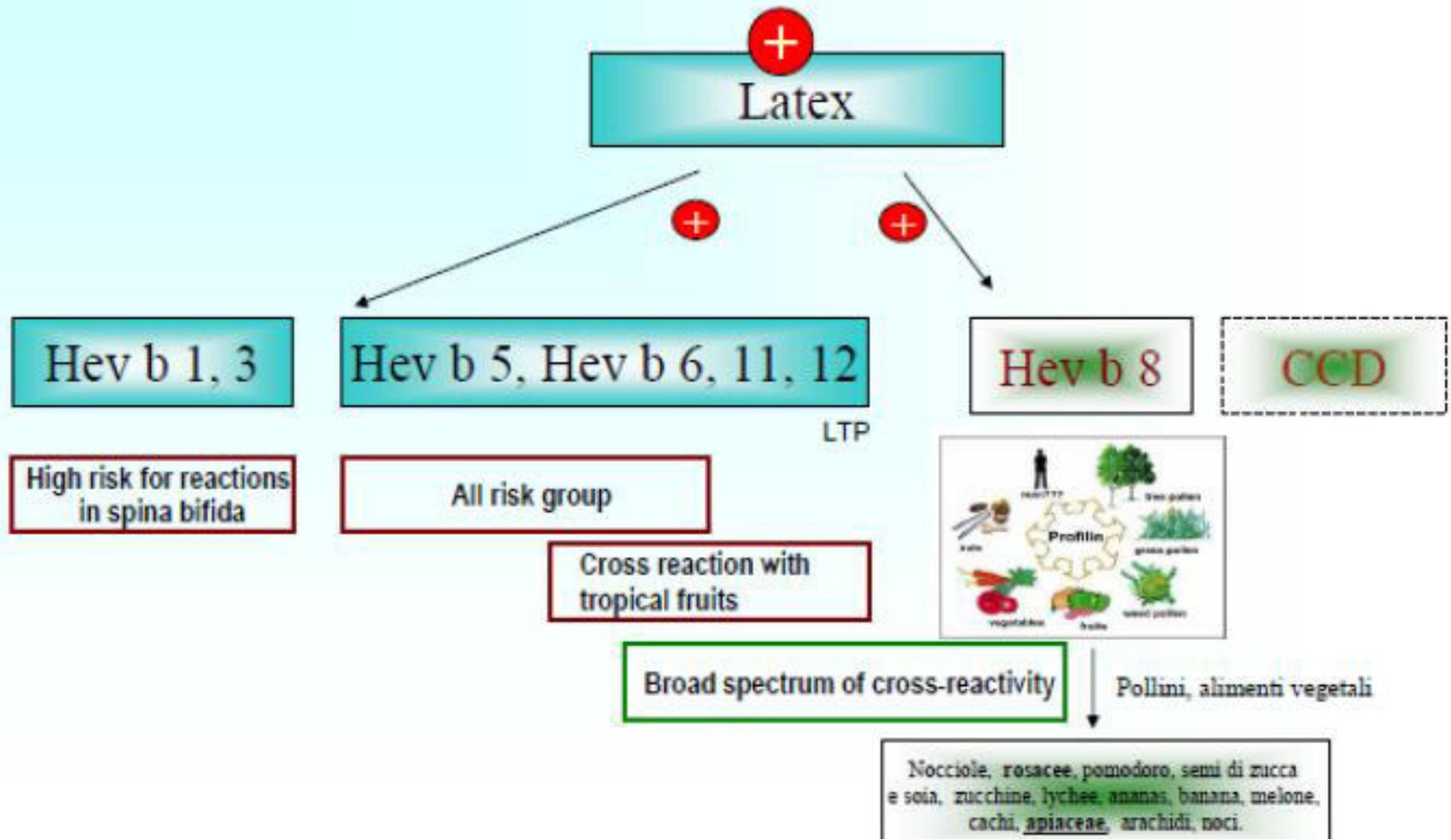
- Popolazione generale: 2%
- Gruppi ad elevato rischio: > 17%
  - **Malformazioni congenite**  
(spina bifida, malformazioni urogenitali, ecc.)
  - **Esposizione professionale**  
(operatori sanitari, lavoratori della gomma)
  - **Numerosi interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive**

*Nucera E et al. Pediatr Allergy Immunol 2006*

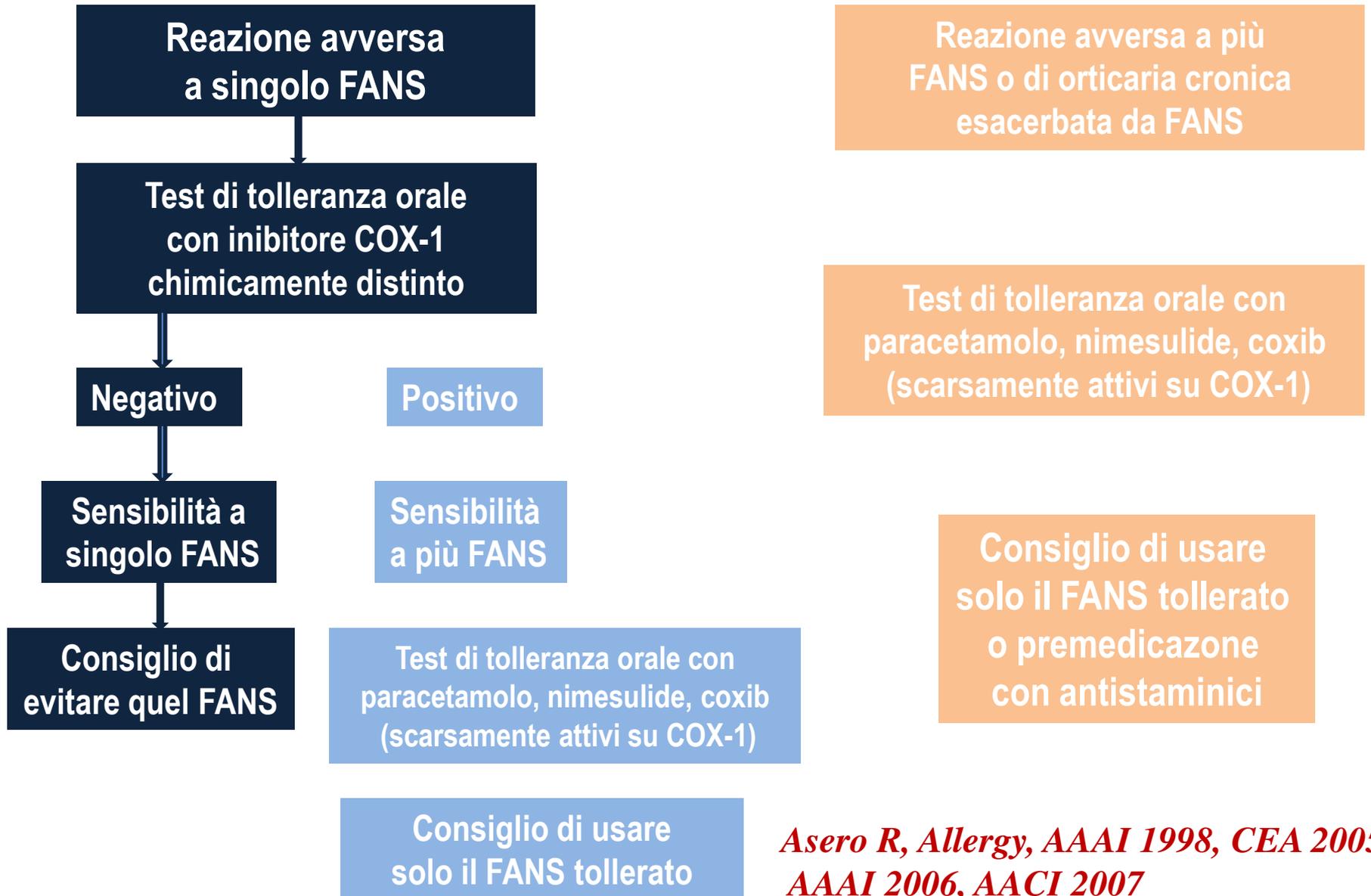
*Draisci et al. Int J Obstet Anesth 2007*

*Ausili et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007*

# Componenti molecolari ed allergia al Lattice

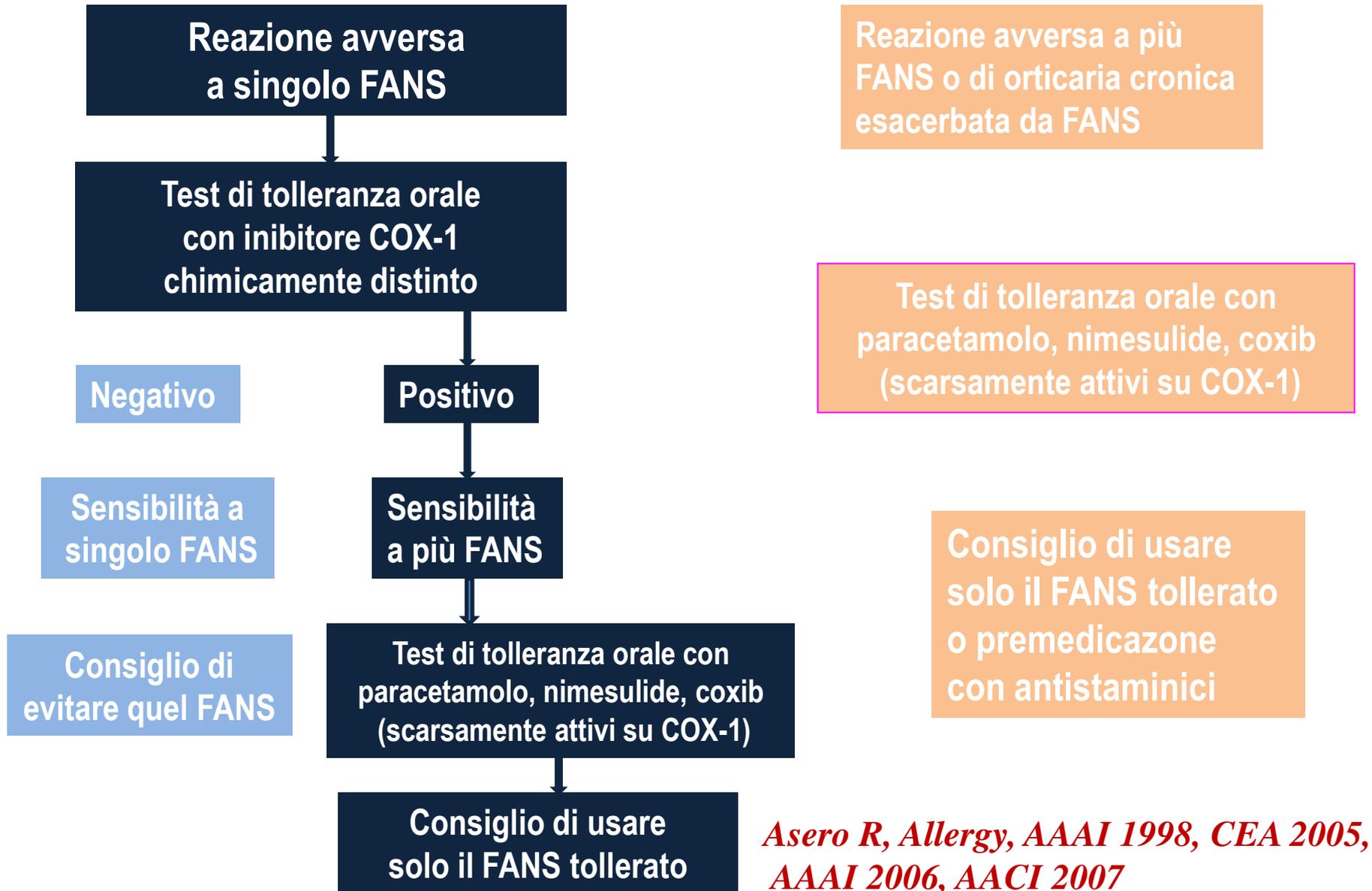


# Algoritmo diagnostico per Orticaria da FANS



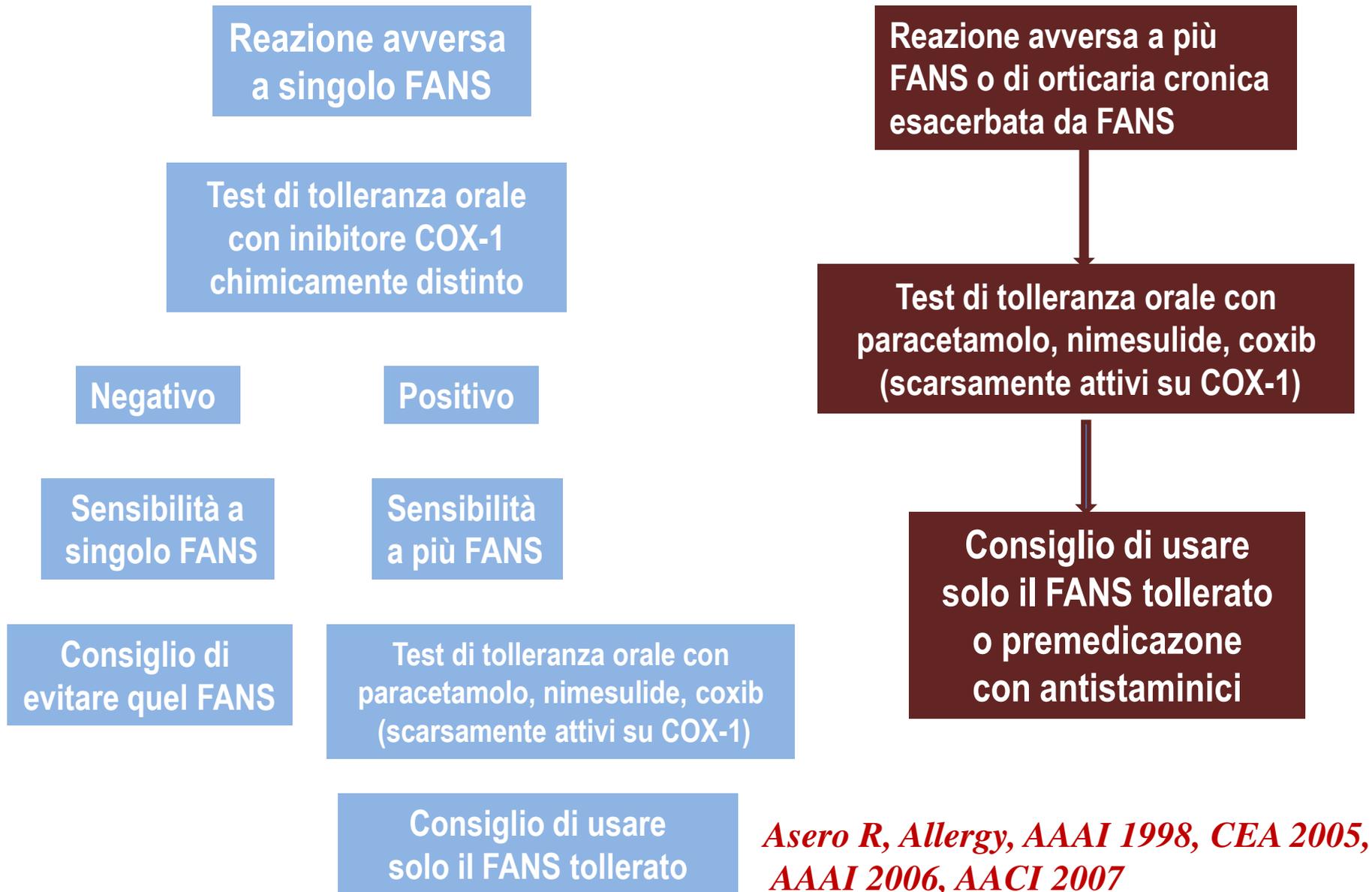
*Asero R, Allergy, AAAI 1998, CEA 2005, AAAI 2006, AACI 2007*

# Algoritmo diagnostico per Orticaria da FANS



*Asero R, Allergy, AAAI 1998, CEA 2005, AAAI 2006, AACI 2007*

# Algoritmo diagnostico per Orticaria da FANS



*Asero R, Allergy, AAAI 1998, CEA 2005, AAAI 2006, AACI 2007*

# Messaggio da portare a casa

## Evitare:



- 1. Erronea interpretazione :** *(effetti collaterali etichettati come reazioni allergiche)*
- 2. Uso di test diagnostici non validati:** *(pomfo di prova !!!)*
- 3. Reticenza** nel segnalare in cartella clinica reazioni avverse !!
- 4. L'astensione** da terapie potenzialmente indispensabili
- 5. Ricorso a terapie di medicine “*alternative*”**
- 6. La sfiducia** o sovrastima della pericolosità dei test di tolleranza



Grazie!