



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

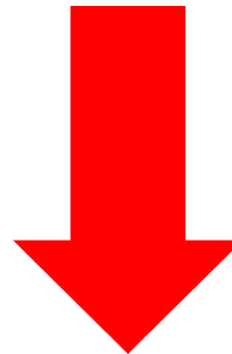
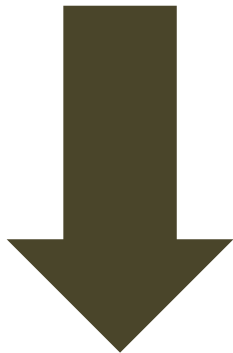
"Qualsiasi risposta ad un farmaco, **non desiderata e nociva**, che si verifica **alle dosi usate nell'uomo** per Profilassi, Diagnosi o Terapia".

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)**

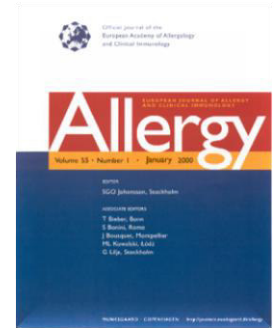
Reazioni avverse PREVEDIBILI

- 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 β 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

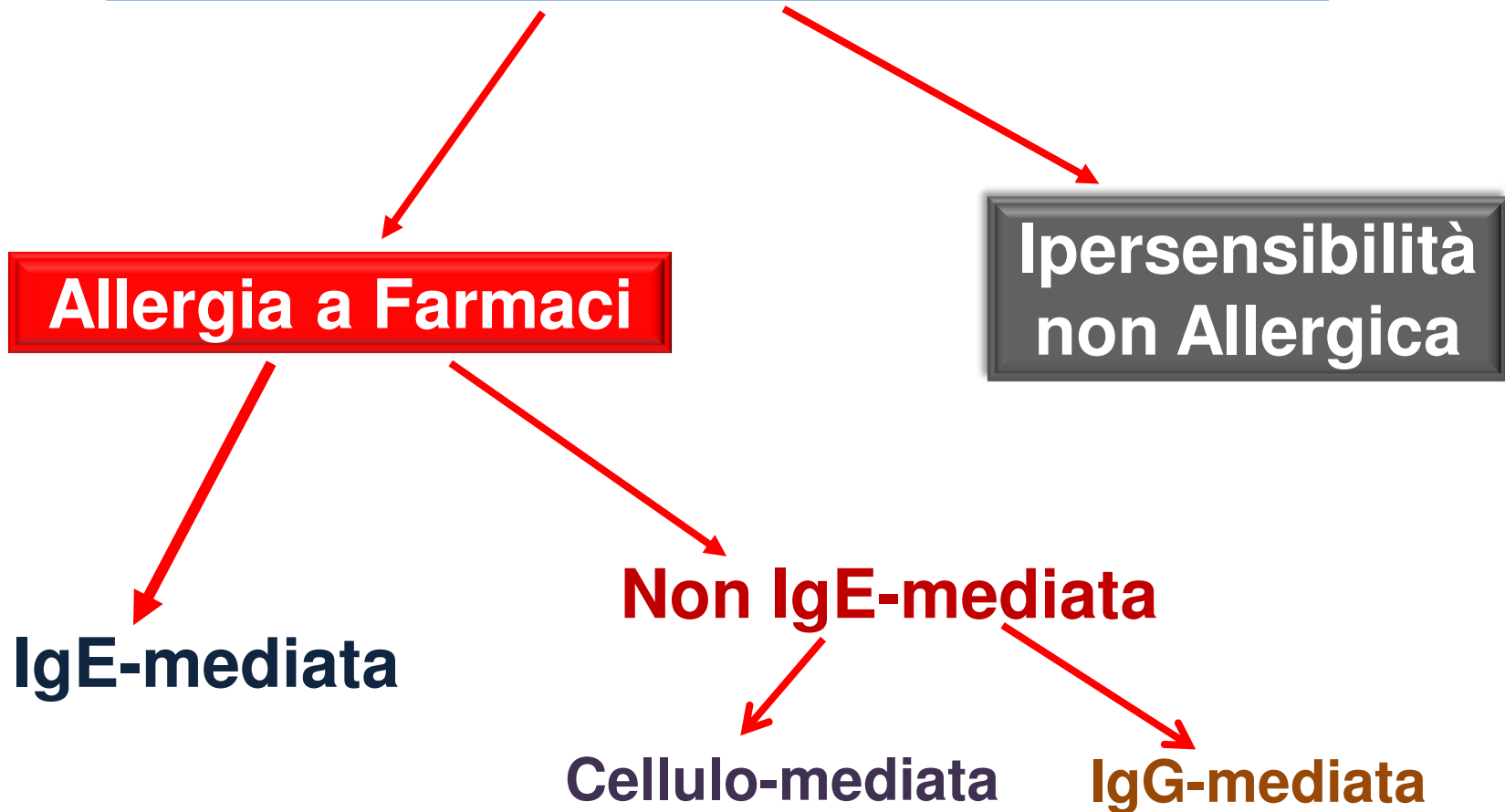
**Ipersensibilità
non Allergica**

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

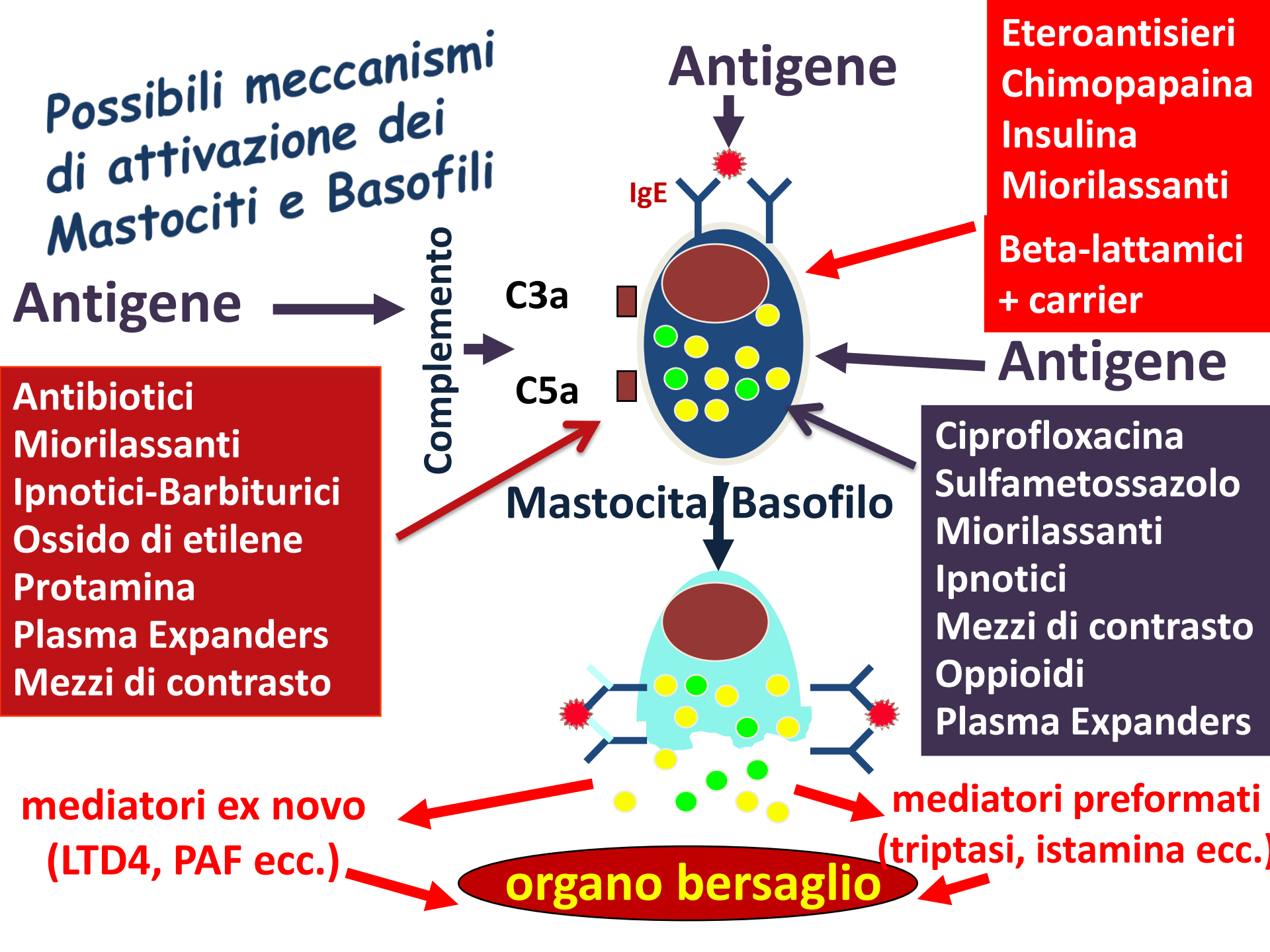
Mastocita/Basofilo

Ciprofloxacina
Sulfametossazolo
Miorilassanti
Ipnotici
Mezzi di contrasto
Oppioidi
Plasma Expanders

mediatori ex novo
(LTD4, PAF ecc.)

mediatori preformati
(triptasi, istamina ecc.)

organo bersaglio



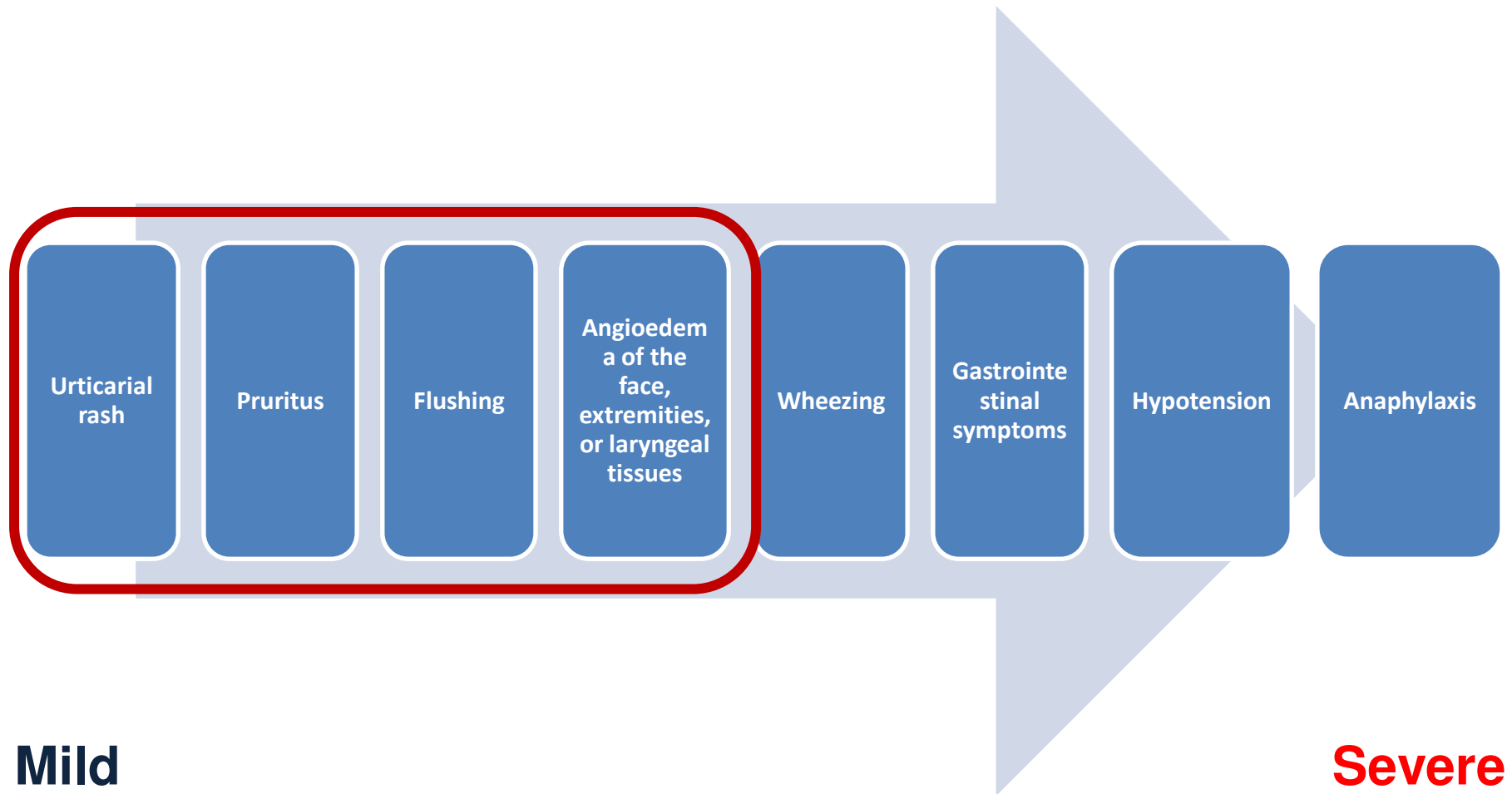
***In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper**

C. Mayorga^{1,2}, G. Celik³, P. Rouzaire⁴, P. Whitaker⁵, P. Bonadonna⁶, J. Rodrigues-Cernadas⁷, A. Vultaggio⁸, K. Brockow⁹, J. C. Caubet¹⁰, J. Makowska¹¹, A. Nakonechna¹², A. Romano¹³, M. I. Montañez¹⁴, J. J. Laguna¹⁵, G. Zanoni¹⁶, J. L. Gueant¹⁷, H. Oude Elberink¹⁸, J. Fernandez¹⁹, S. Viel²⁰, P. Demoly²¹ & M. J. Torres² on behalf of *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Allergy Interest Group

Table 1 Classification and mechanisms involved in drug allergy

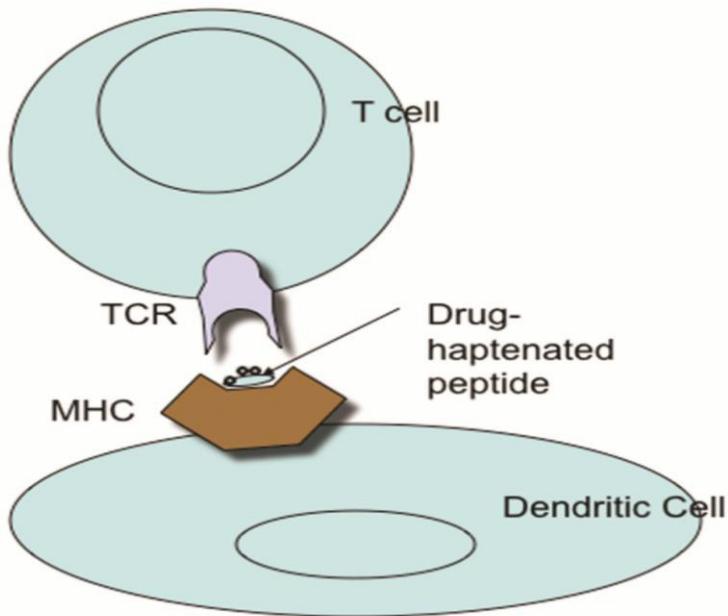
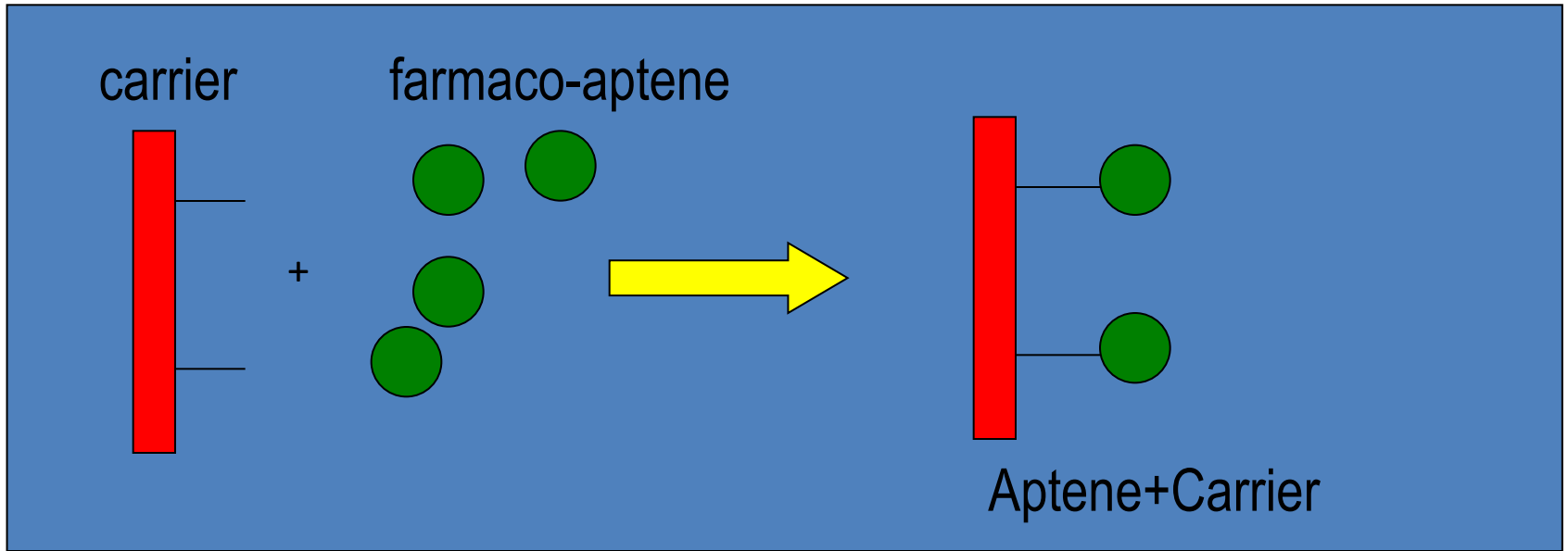
Types of reaction	Immune response	Pathomechanism	Clinical features	Chronology of the reaction
I	IgE mediated	Mast cell and basophil degranulation	Urticaria, angioedema, bronchospasm, anaphylactic shock	1–6 h after the last intake of the drug
II	IgG/IgM and complement	IgG/IgM and complement-dependent 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- γ /TNF- α	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

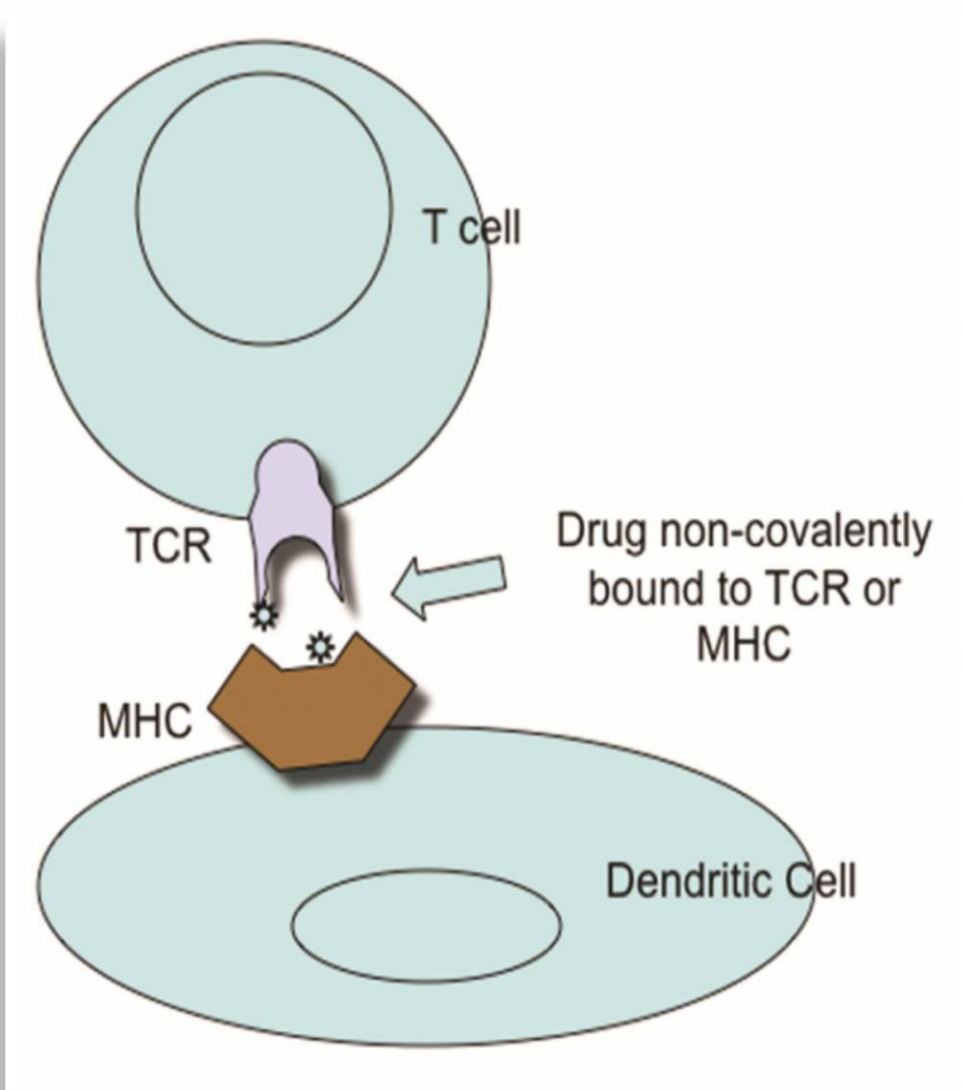


Mild

Severe



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

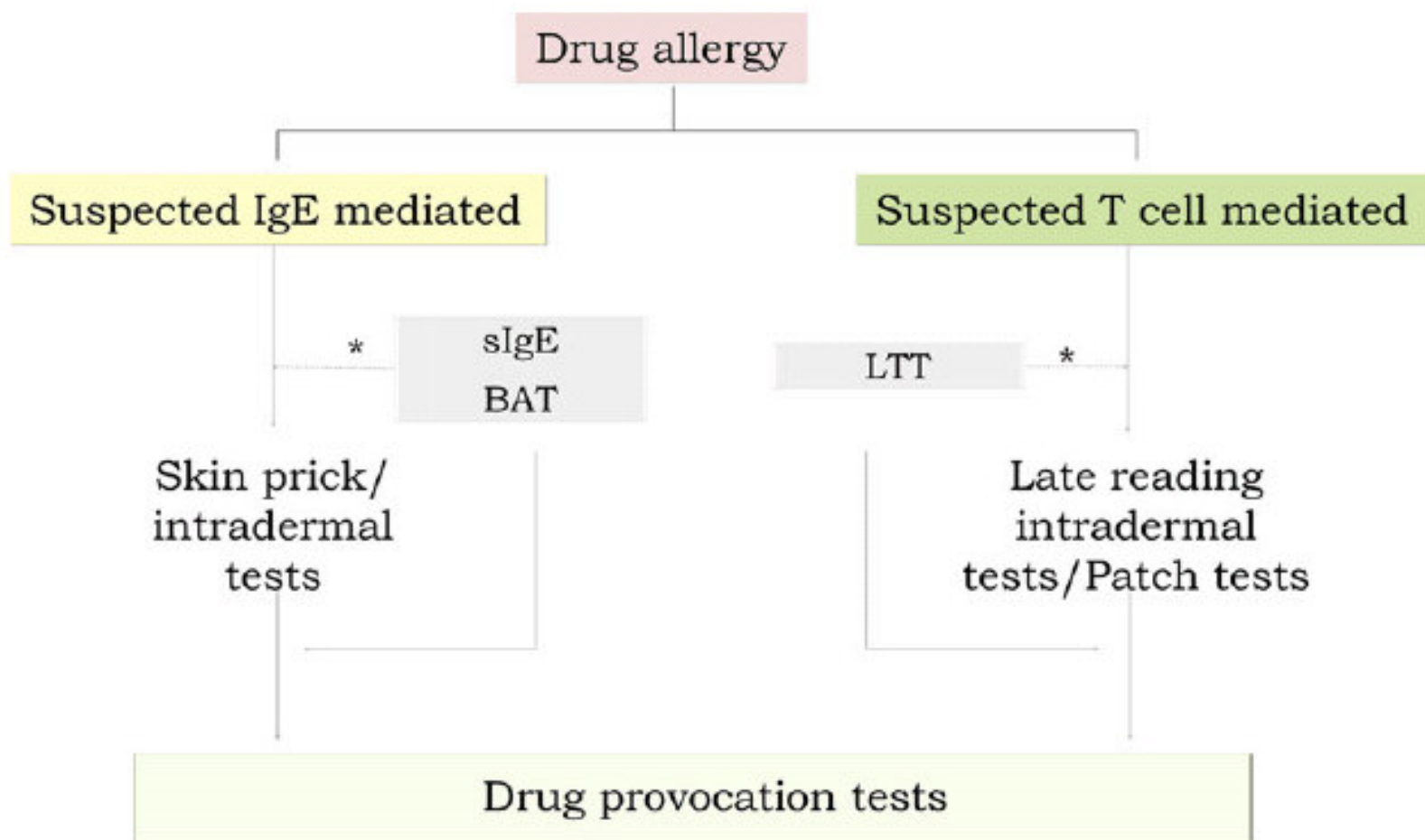
- Test di Trasformazione dei Linfociti (LTT)
- ELISPOT

In Vivo

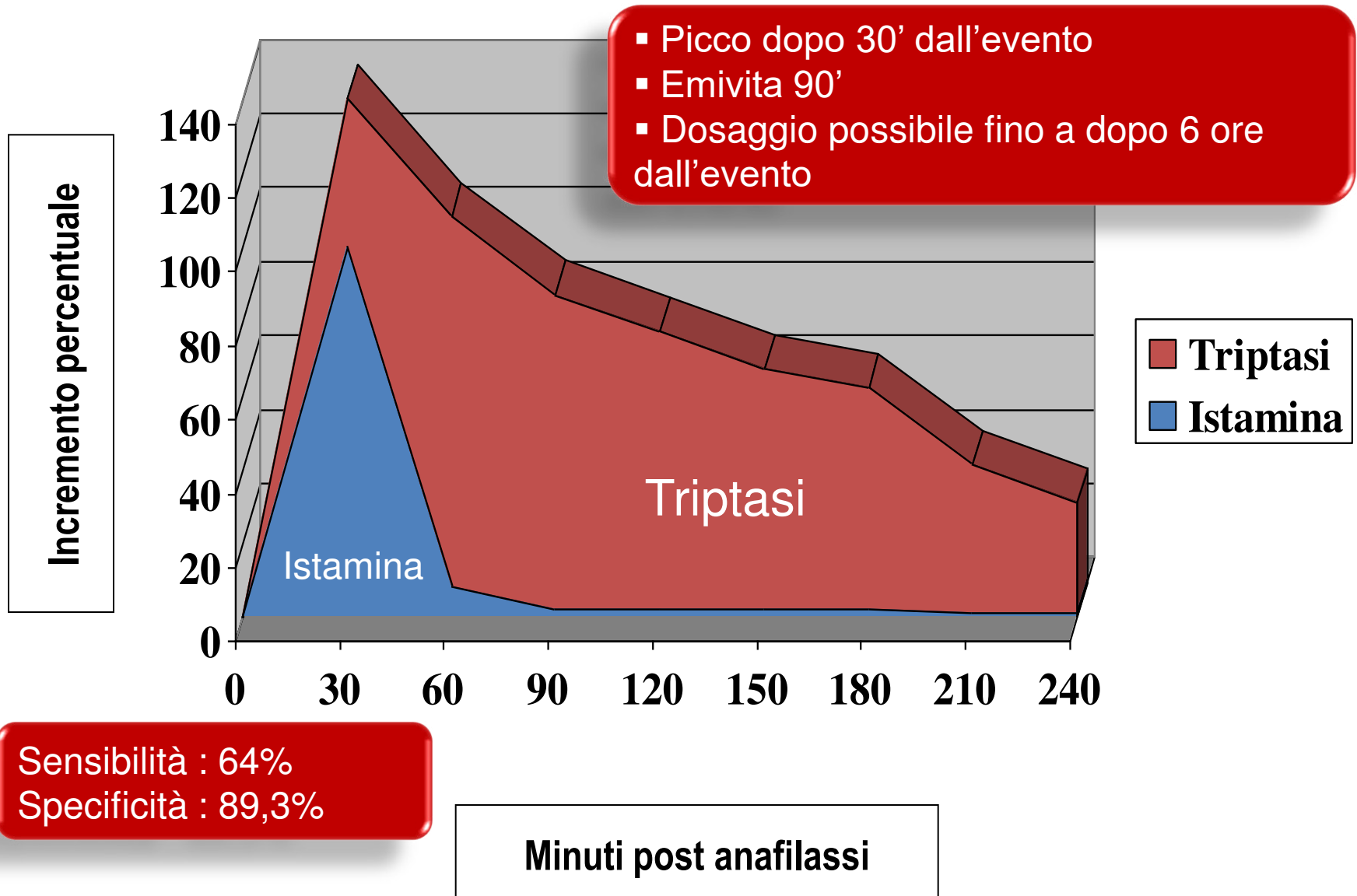
- Patch tests
- IDR a lettura ritardata
- Test di tolleranza
- Test di provocazione

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

C. Mayorga^{1,2}, G. Celik³, P. Rouzairé⁴, P. Whitaker⁵, P. Bonadonna⁶, J. Rodrigues-Cernadas⁷, A. Vultaggio⁸, K. Brockow⁹, J. C. Caubet¹⁰, J. Makowska¹¹, A. Nakonechna¹², A. Romano¹³, M. I. Montañez¹⁴, J. J. Laguna¹⁵, G. Zanoni¹⁶, J. L. Gueant¹⁷, H. Oude Elberink¹⁸, J. Fernandez¹⁹, S. Viel²⁰, P. Demoly²¹ & M. J. Torres² 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.

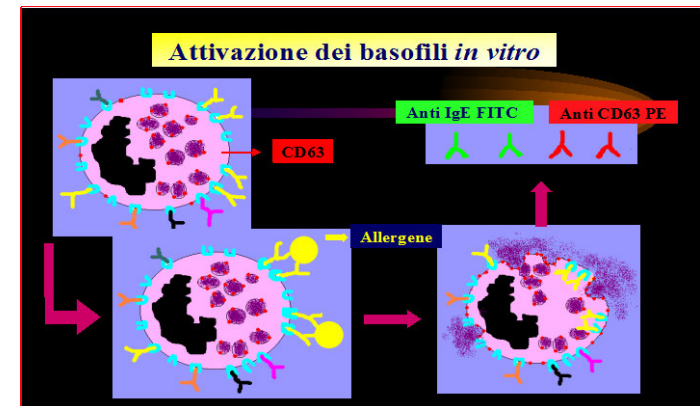
➤ Beta-lattamici (**):

✓ 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 Leysen¹,
Vito Sabato¹,
Marjoke M Verweij¹,
Kathleen J De Knop¹,
Chris H Bridts¹,
Luc S De Clerck¹ and
Didier G Ebo^{1†}

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 [†]	93	92
Ebo <i>et al.</i> (2006)	Rocuronium [†] nonresponders: 76	H + ST	CD63	92	100	22
Sainte-Laudy and Orsel (2008)	NMBA	H ± ST ± IgE	CD63	60	100	49

[†]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

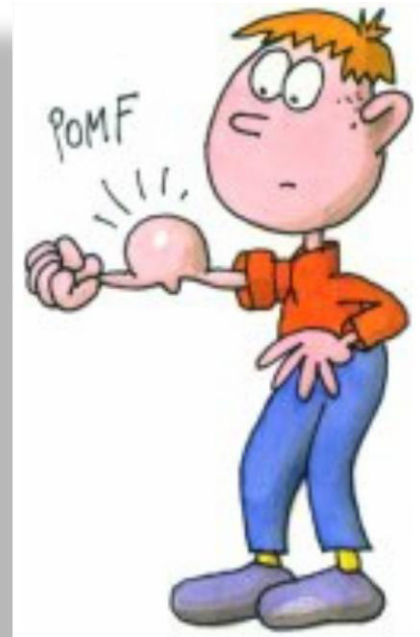
Test Intradermico/Prick Test

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. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schryder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-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. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schnyder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, L. Terreehorst²⁰ 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. Dornas, Rome
J. Bouquet, Montpellier
H. Kawasaki, Kofu
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. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gocci¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbeck², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schnyder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁹, A. Trautmann¹⁹, L. Terreehorst²⁰ 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. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schryder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰ 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

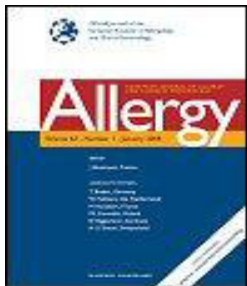
Sera, immunoglobulins and vaccines

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**



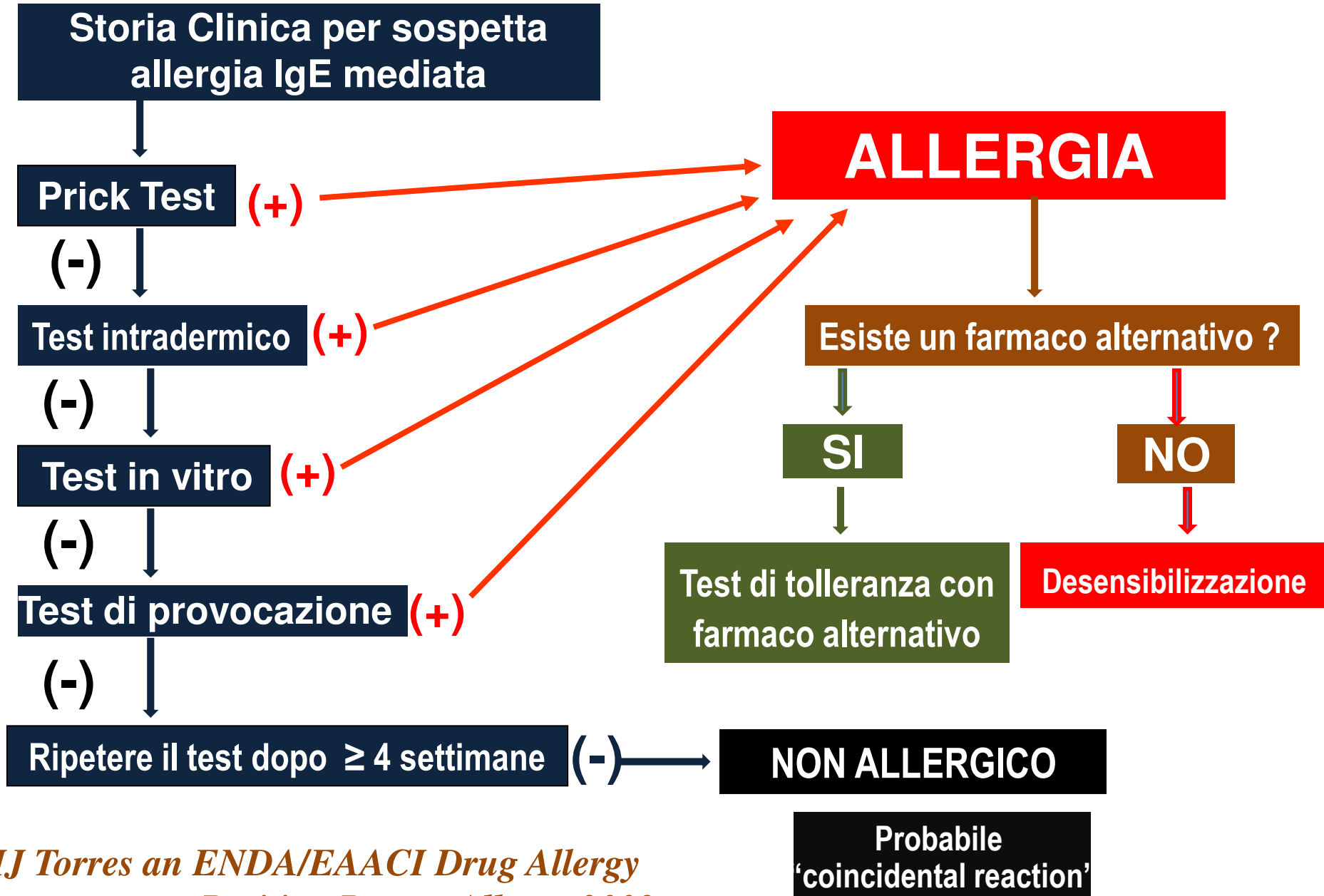
Aberer W et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58: 854-863.

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. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schryder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰ 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 esters in 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. 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](#)¹, [Leberle R](#)², [Eehalt K](#)³, [Sinner B](#)⁴, [Hobbhahn J](#)⁵. 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,^a François Alla, MD, PhD,^b Philippe Tréchet, PharmD,^c Yves Auroy, MD, PhD,^d Eric Jouglu, PhD,^e 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

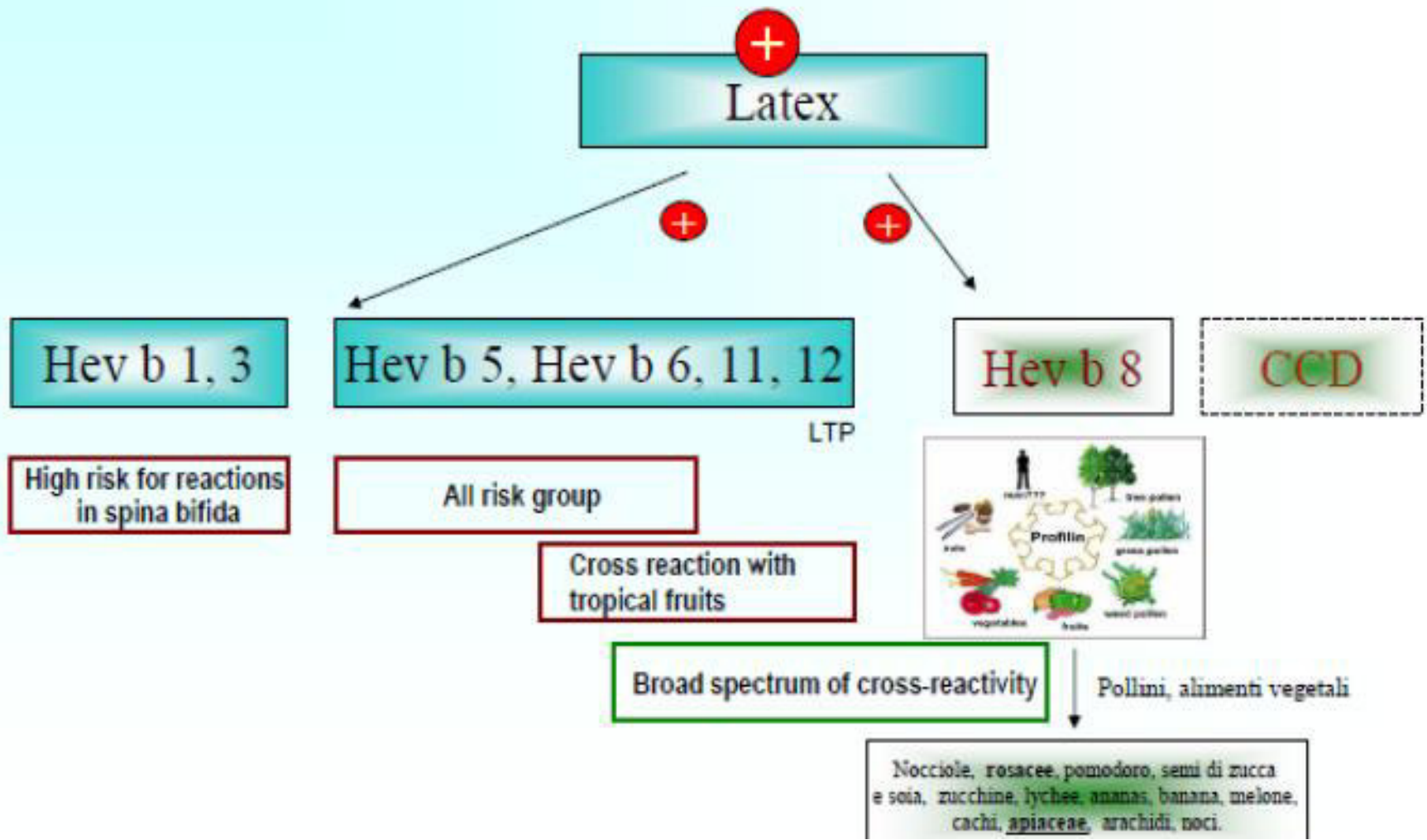
- Popolazione generale: 2%
- Gruppi ad elevato rischio: > 17%
 - **Malformazioni congenite**
(spina bifida, malformazioni urogenitali, ecc.)
 - **Esposizione professionale**
(operatori sanitari, lavoratori della gomma)
 - **Numerosi interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive**

Nucera E et al. Pediatr Allergy Immunol 2006

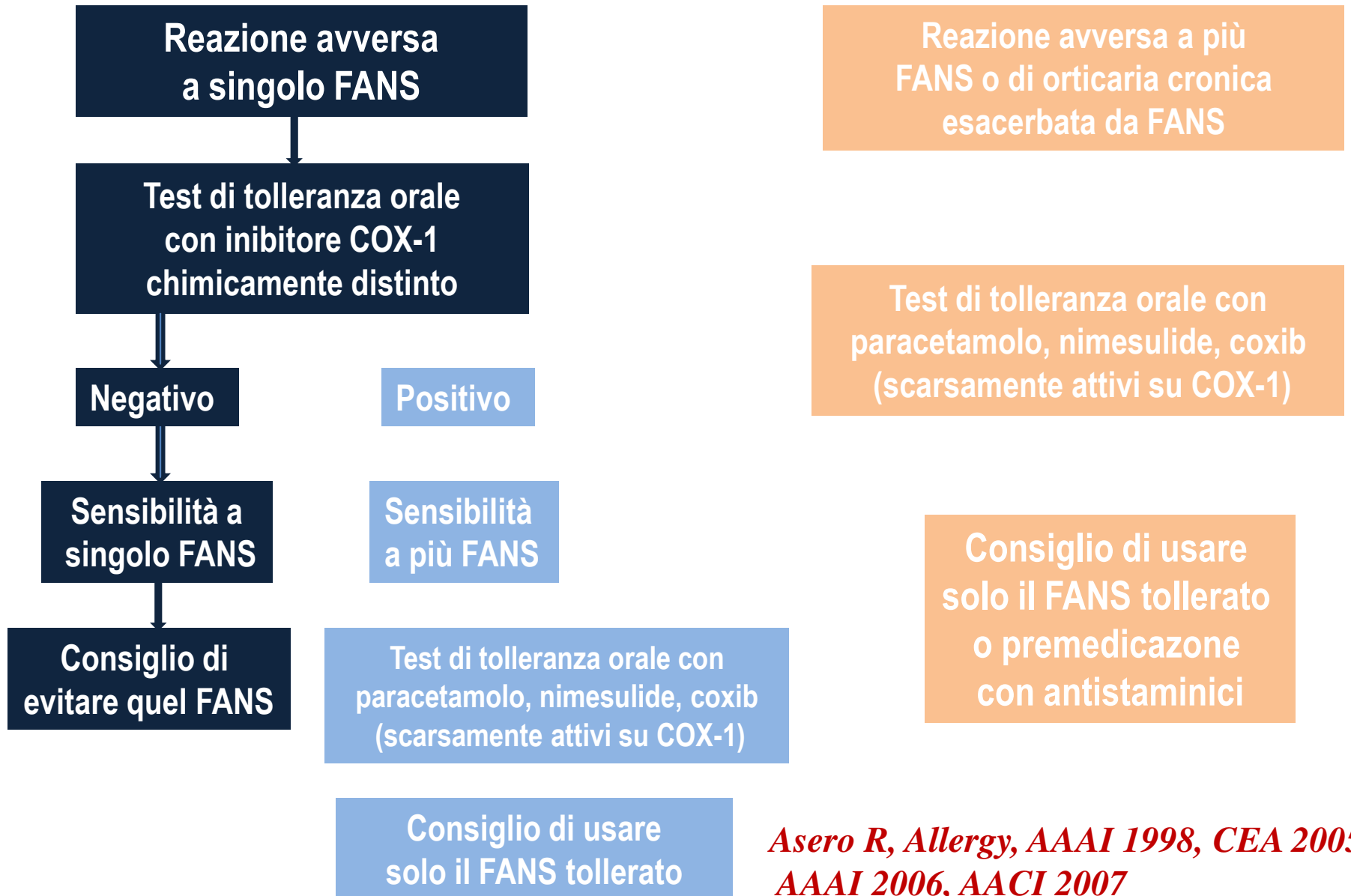
Draisci et al. Int J Obstet Anesth 2007

Ausili et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007

Componenti molecolari ed allergia al Lattice

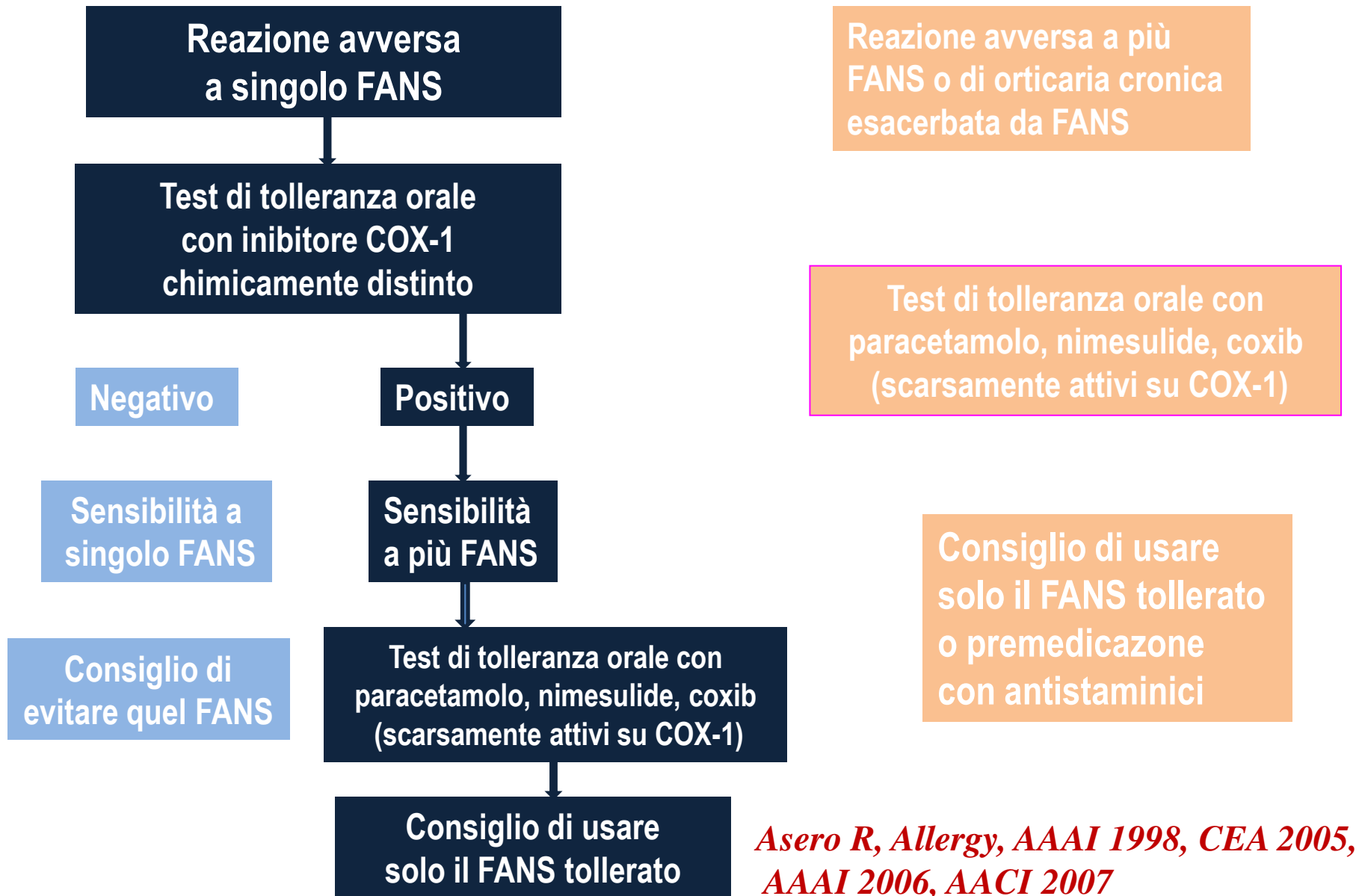


Algoritmo diagnostico per Orticaria da FANS



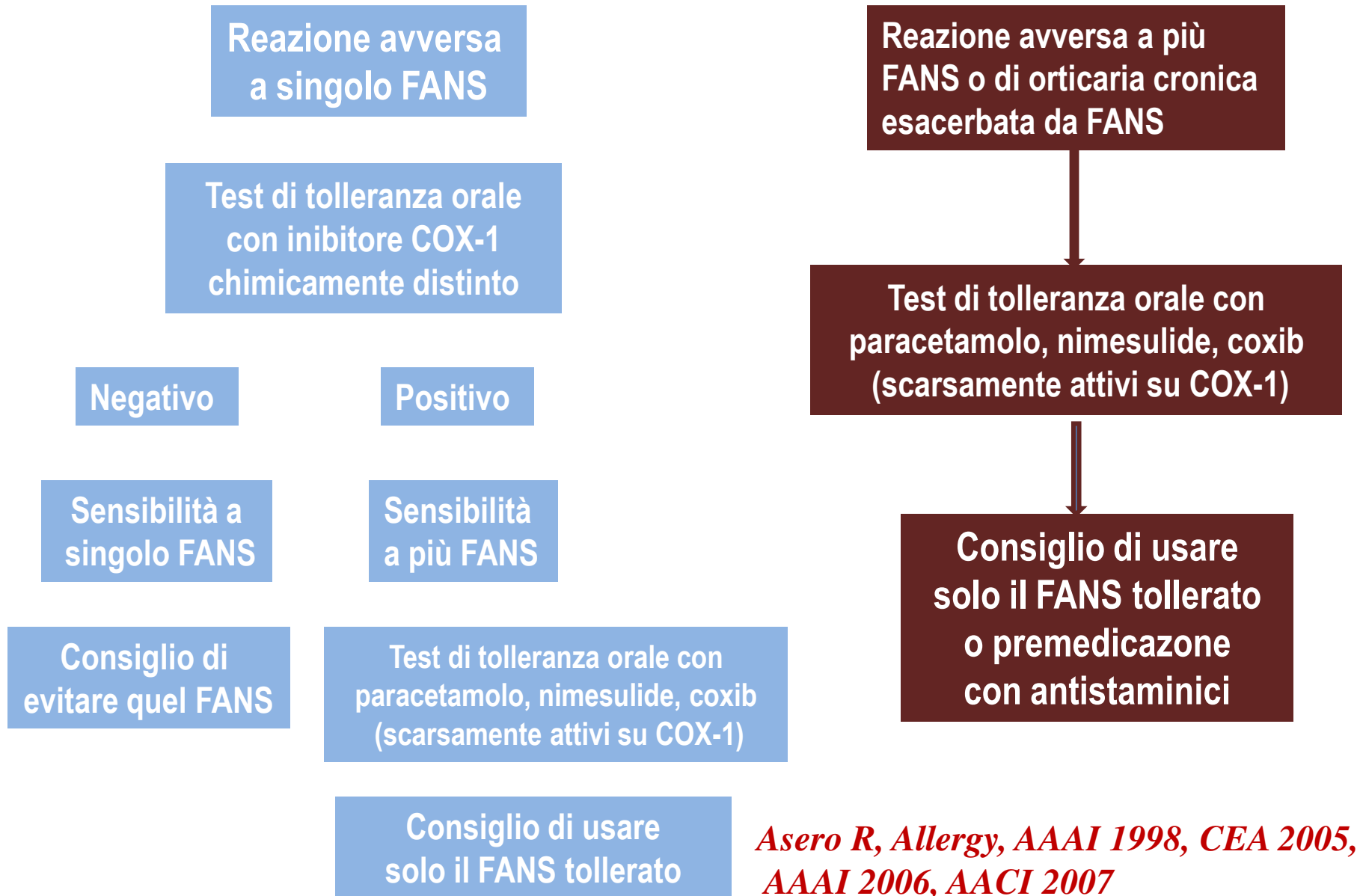
Asero R, Allergy, AAAI 1998, CEA 2005, AAAI 2006, AACI 2007

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!