



ALLERGIA AI FANS

Iride Dello Iacono

Benevento

GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

SIPPS-SIAIP

EPIDEMIOLOGIA

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) sono in costante aumento in tutti i Paesi occidentali, anche per il sempre maggior consumo di farmaci, nonostante ciò non vi sono dati certi sulla reale prevalenza di tali reazioni. Il 10-15% dei pazienti ospedalizzati può presentare una RAF. Accessi al pronto soccorso da RAF variano tra il 3-6%. Negli USA sono segnalati decessi da RAF nel 3.2/1.000 pazienti ospedalizzati e in Danimarca sei morti per milione/anno.

Classificazione delle reazioni avverse a farmaci (RAF)

Prevedibili o di tipo "A" (Augmented): dose dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali

- ▶ **effetti collaterali:** correlati all'azione farmacologica principale, il loro manifestarsi dipende dalla grande variabilità della tolleranza individuale (esempi: sonnolenza da antistaminici, emorragia gastroenterica da aspirina);
- ▶ **effetti secondari:** conseguenza indiretta della principale azione farmacologica (esempio: candidosi da antibiotici o corticosteroidi);
- ▶ **da sovradosaggio o concentrazione eccessiva del farmaco a livello recettoriale** (esempi: morfina ed epatopatie, aminoglicosidici e insufficienza renale);
- ▶ **da interazioni farmacologiche;**
- ▶ **da correlazioni specifiche farmaco/malattia** (esempio: *rash* da ampicillina-amoxicillina in corso di mononucleosi infettiva).

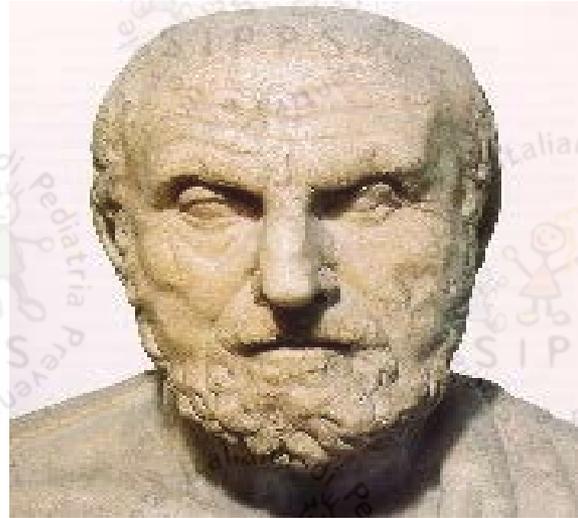
Non prevedibili o di tipo "B" (Bizarre): dose indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti

- ▶ **da idiosincrasia:** da difetti metabolici, di escrezione, biodisponibilità, ad es. deficienze enzimatiche geneticamente determinati che si evidenziano solo dopo l'assunzione di particolari farmaci come l'emolisi da primachina e altri farmaci ossidanti in soggetti con deficit di G6PDH;
- ▶ **da intolleranza:** da abbassamento della soglia alla normale azione farmacologica del farmaco con un effetto quantitativamente aumentato, ma qualitativamente normale (esempio: tinnitus da chinino o salicilati);
- ▶ **da ipersensibilità allergica:**
 - IgE-mediata
 - non IgE-mediata;
- ▶ **altro:**
 - attivazione metabolismo acido arachidonico
 - attivazione metabolismo bradichinina.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

- I farmaci antiinfiammatori, analgesici ed antipiretici, sono un gruppo eterogeneo di composti, spesso chimicamente non correlati (sebbene molti di essi siano acidi organici), che tuttavia condividono alcune azioni terapeutiche ed effetti collaterali. Il prototipo è l'*aspirina*; pertanto, questi composti sono spesso considerati *aspirina-simili*.
- Vengono frequentemente chiamati **FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI o FANS.**

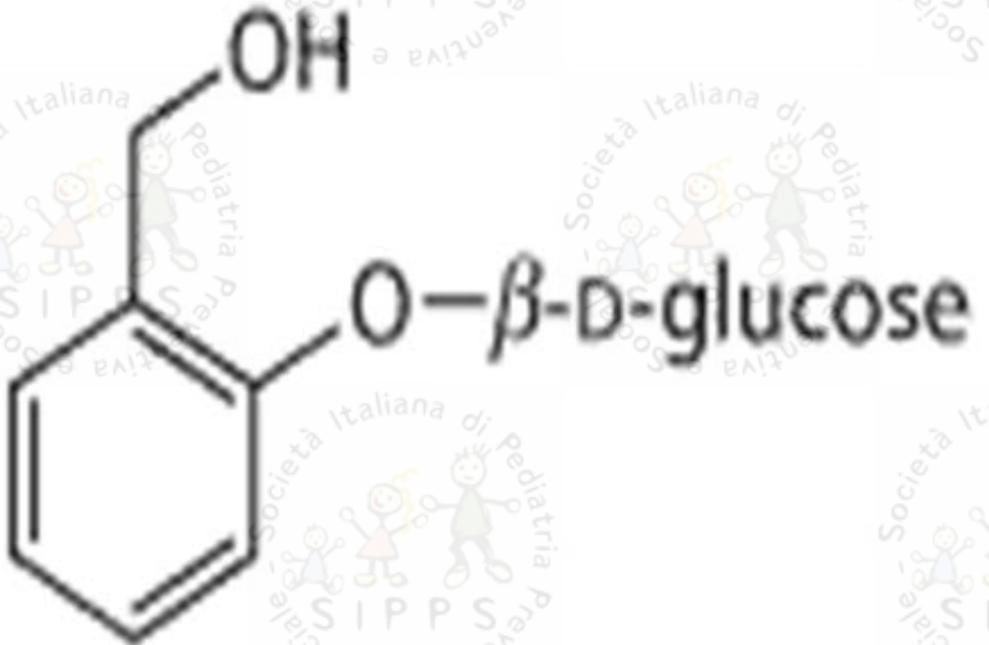
400 a.C.



1828



Andreas Buchner



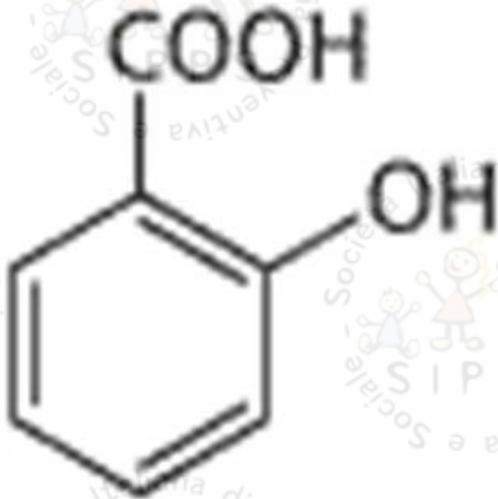
Salicin

1893

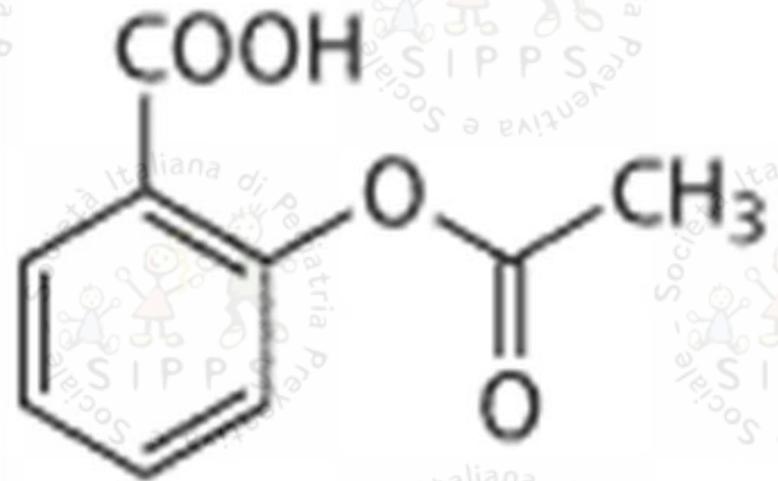


Felix Hoffman

1899



Salicylic acid



Aspirin

Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update

Pharmaceuticals 2010, 3, 10-18

La prima reazione avversa
all'aspirina fu riportata subito
dopo la sua introduzione,
nel 1902, da Hirschberg.

Review

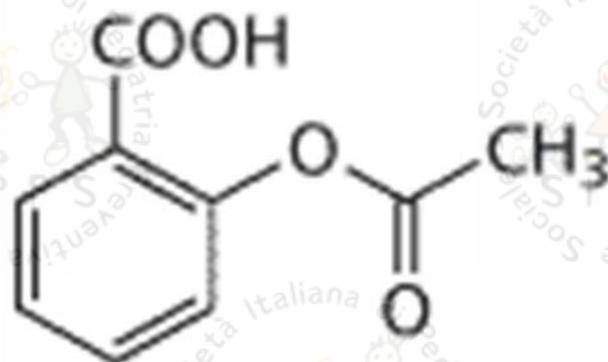
Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology

Regina M. Botting

1971

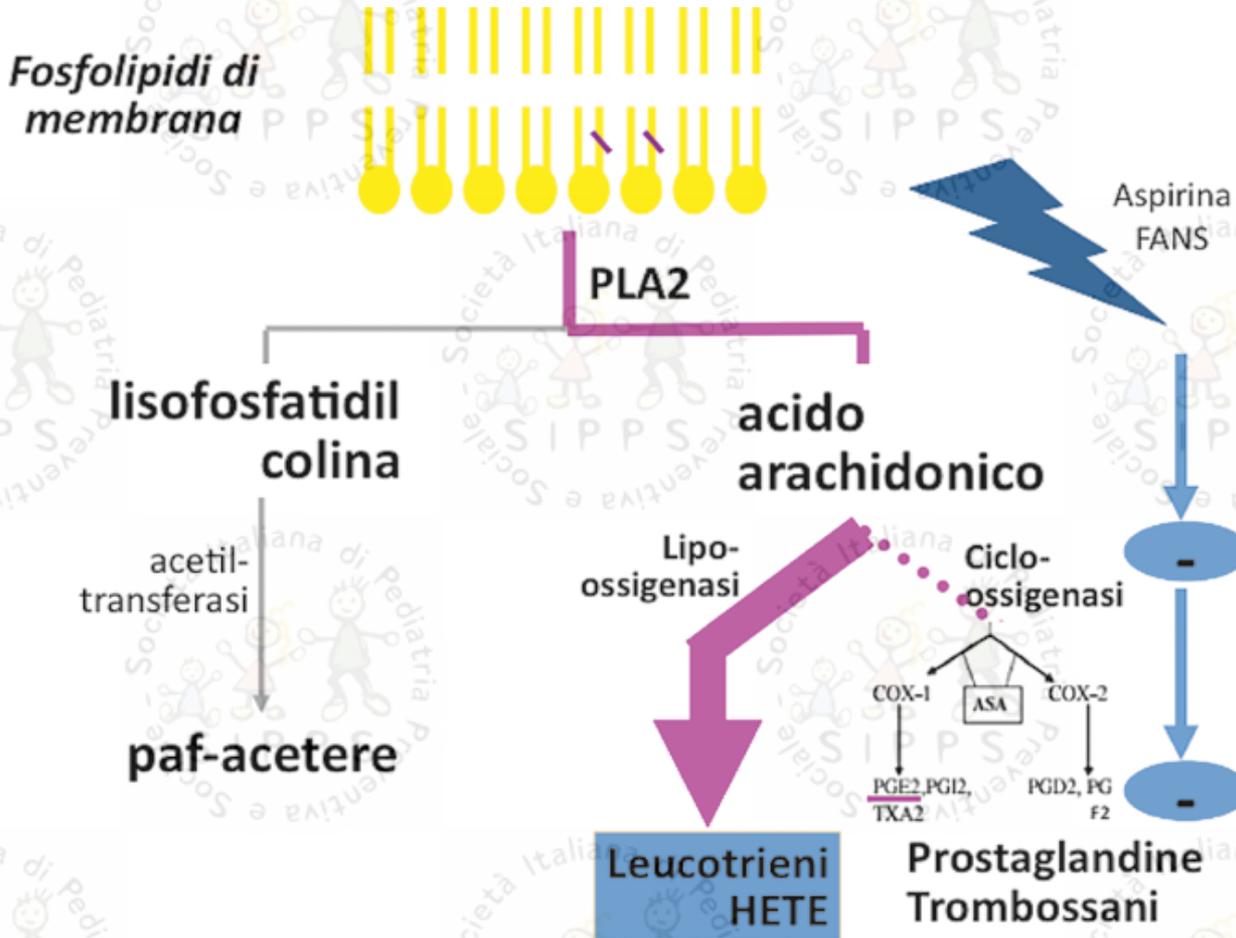


John Vane

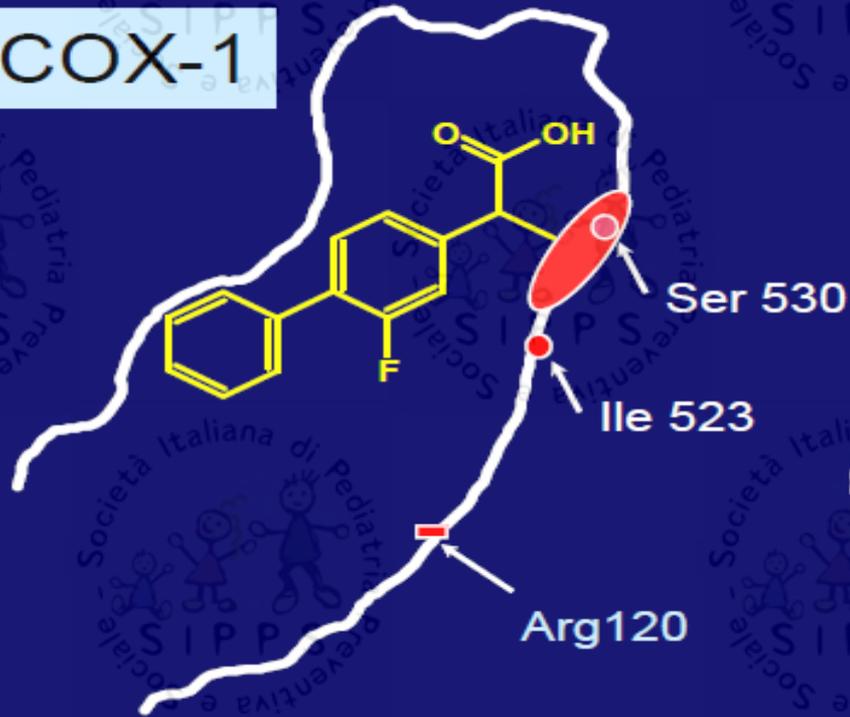


Aspirin

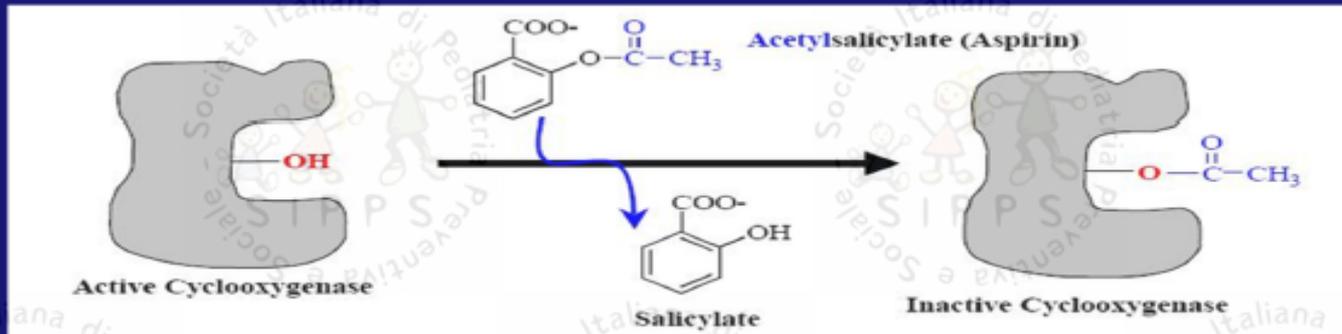
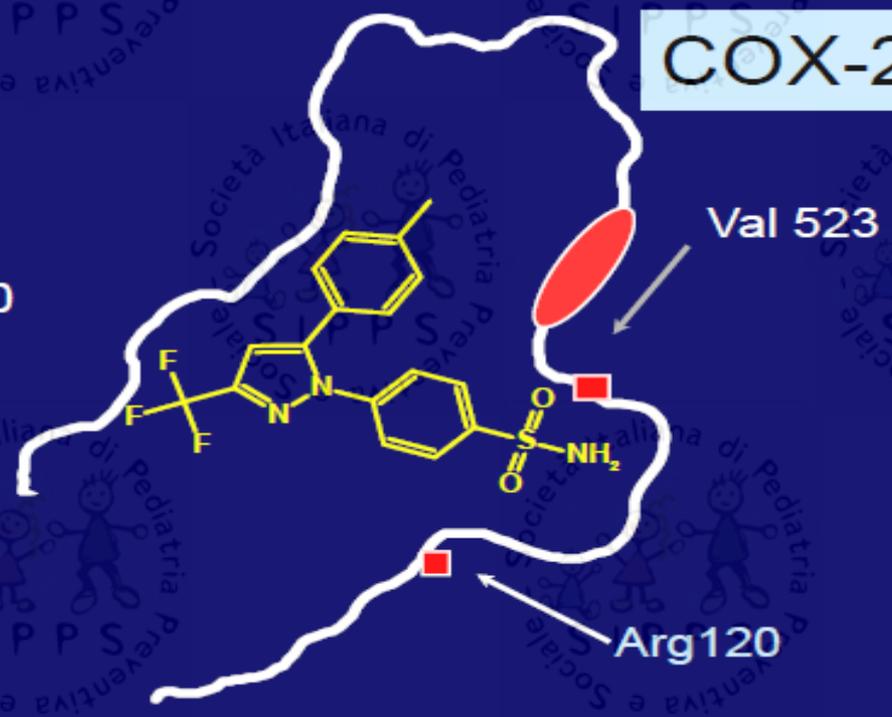
MECCANISMO D'AZIONE



COX-1



COX-2



CLASSIFICAZIONE CHIMICA DEI FANS

Chimica	
Salicilici	Ac. Acetisalilico, acetilsalato di lisina, diflusina, imidazolo 20H benzoato, benorilato
Pirazolonici	Fenilbutazone, aminofenazone, ossifenilbutazone pirsanone, metamizolo, bumadizone, feprazone
Indolici	Indometacina, glucametacina, proglucometacina, sulindac, tolmetin, oxametacina, protacina
Fenamati (derivati fenil antranilici)	Ac. flufenamico, ac. mefenamico, ac. Meclofenamico, ac. niflumico
Arilpropionici	Ibuprofene, ketoprofene, fenprofene, pirprofene, naprossene, suprofene, flurbiprofene, flumoxaprofene, pirprofene, pirrossene, ac. tiaprofenico, ibuproxan, piperazina propionato
Oxicam	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Para-aminofenolici	Paracetamolo
Aril-acetici	Diclofenac, fentiazac
Piranocarbossilici	Etodolac, ketorolac
Sulfanilamidi	Nimesulide
Coxib	Etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib

CLASSIFICAZIONE DEI FANS IN RELAZIONE ALLA INIBIZIONE DELLE COX

Inibizione delle COX

COX-1 + COX-2

Piroxicam, indometacina, sulindac, tolmetina, diclofenac, naprossene, **ibuprofen, ketoprofen**, flubiprofen, ketorolac, fenilbutasone

COX-1 + COX-2 (debole)

Paracetamolo

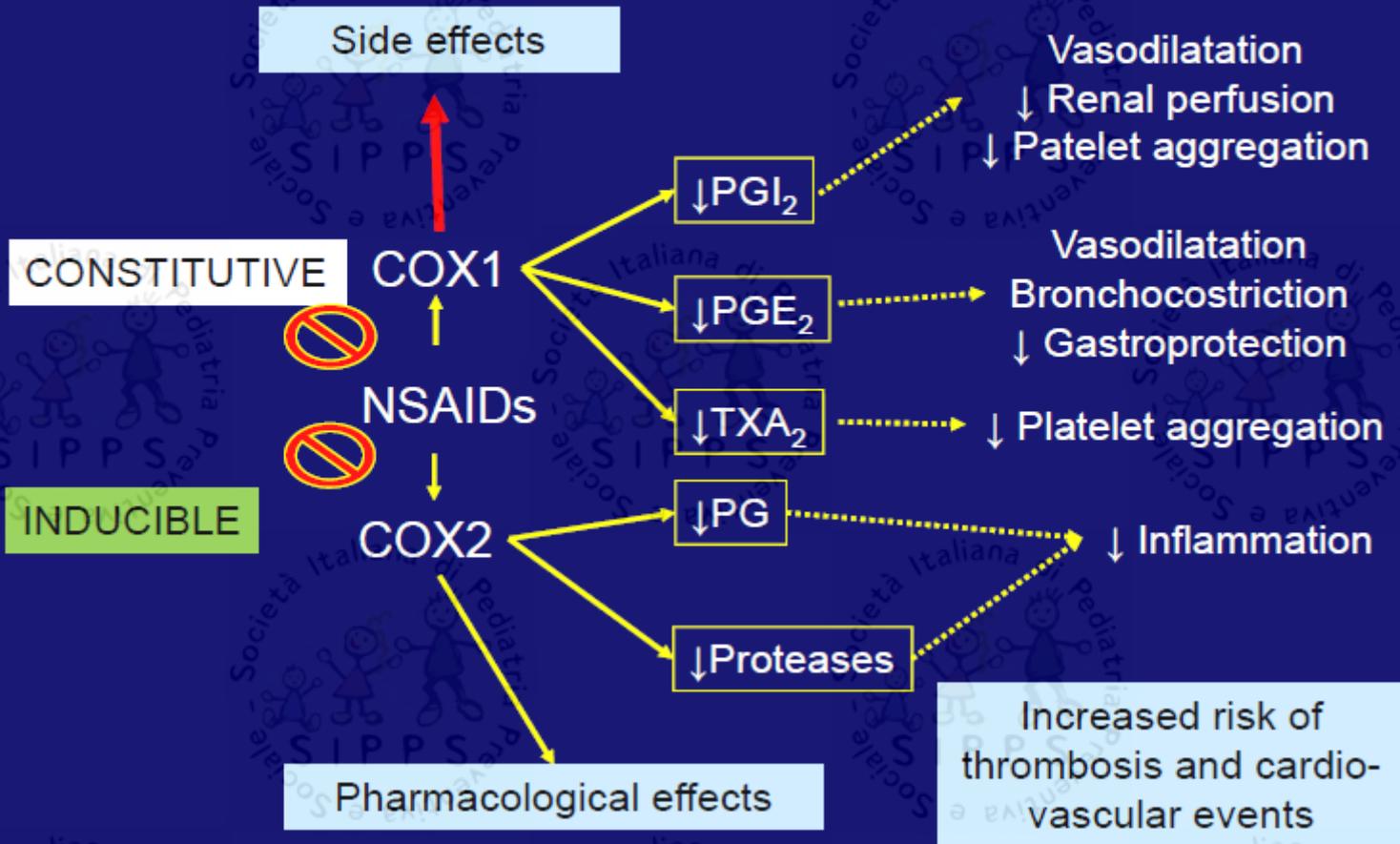
COX-2 selettivi

Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib

COX-2 relativi

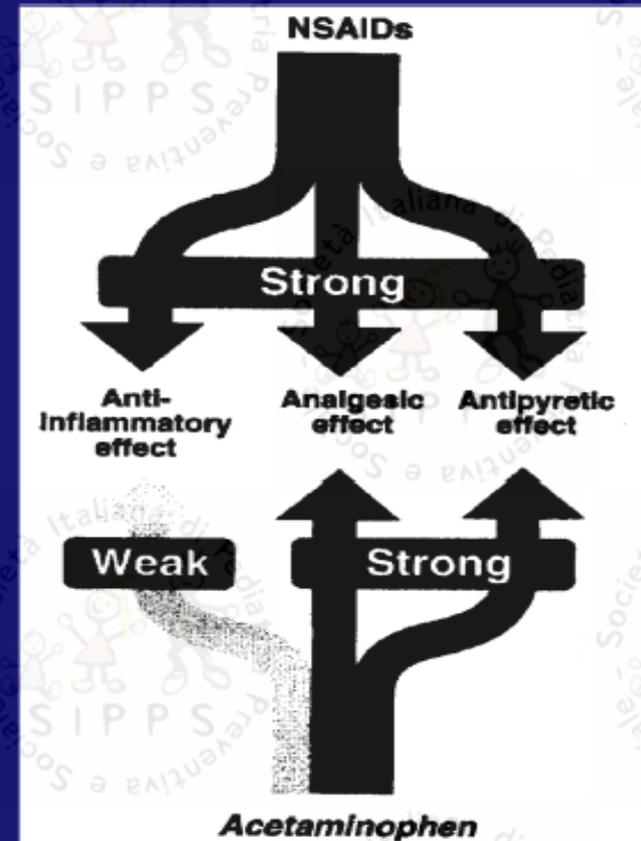
Nimesulide, meloxicam

COX inhibition: side effects



Paracetamol: *properties*

- COX3 inhibitor (constitutive in CSN)
- weak inhibitor of COX-1-2
- **no anti-inflammatory effects**
- no gastric irritation
- no platelet function interference
- half life 2-3 h
- not associated with Reye's Syndrome
- liver toxicity



Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update

Pharmaceuticals 2010, 3, 10-18

I nuovi farmaci che inibiscono le COX-2 hanno un migliore profilo di tolleranza gastrica ma la loro introduzione nella pratica clinica è stata associata con gravi eventi avversi cardiovascolari

FANS: PROPRIETA'

COMMON

- ✓ Pharmacological actions (analgesic, antipyretic, anti-inflammatory)
- ✓ Mechanism of action: Cyclooxygenase (COX) inhibition
- ✓ Adverse effects

DIFFERENT

- ✓ Chemical families
- ✓ Selectivities to COX isoforms
- ✓ Pharmacokinetics
- ✓ Potency

Use of NSAIDs in children

Gomes, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309



Indications

- Fever
- Acute pain
- Chronic diseases
(mostly juvenile chronic arthritis)

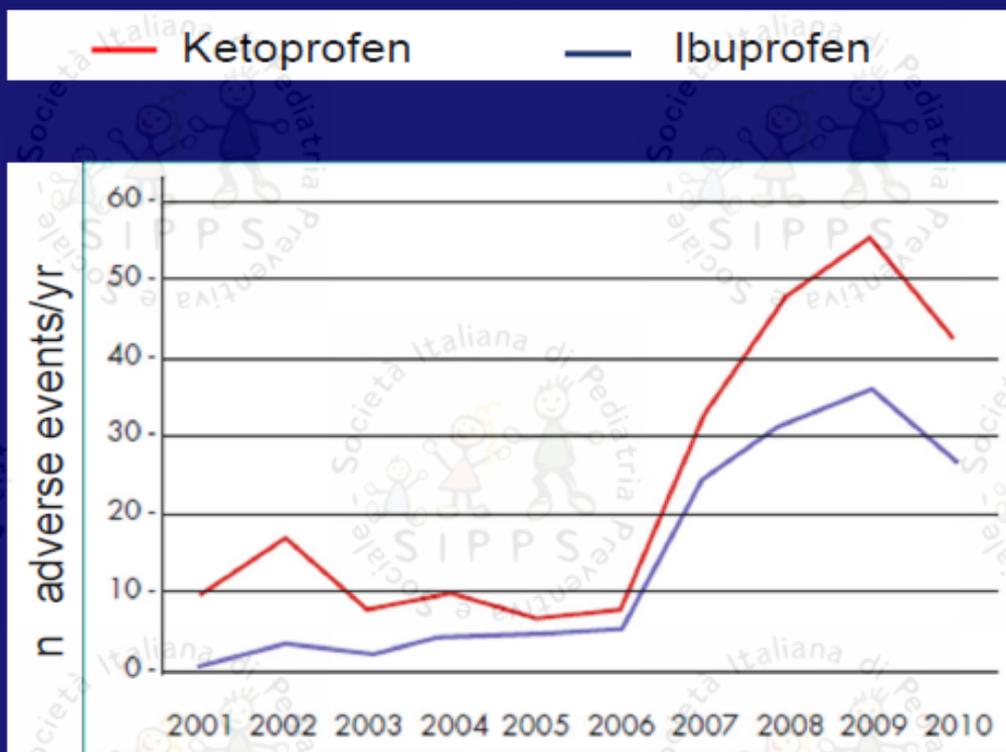
NSAIDs in children: *adverse reactions*

Paediatric Working Group AIFA, 2010

TOXICITY (dose dependent)

- Platelet dysfunction
- Gastric irritant effect, GI bleeding
- Liver toxicity
- Decreased renal perfusion

HYPERSENSITIVITY (dose independent)



EFFETTI COLLATERALI DA FANS

TOSSICITA' (dose dipendente)

Gli effetti collaterali sono reazioni prevedibili, dose dipendenti e riconducibili all'azione farmacologica.

Attività lesiva sulla mucosa gastrica: nausea, dolore o bruciore epigastrico, ulcere peptiche: (assunzione farmaco a stomaco pieno o in associazione con antiacidi o gastro-protettori)

Nefriti interstiziali, epatiti, anemia.

Nei bambini questi farmaci possono determinare, qualora vengano somministrati in concomitanza di infezioni delle prime vie aeree, una rara forma di encefalopatia acuta associata a degenerazione epatica

(Sindrome di Reye)

NOMENCLATURA DELLE REAZIONI AI FANS

“Drug hypersensitivity” (Reazioni di ipersensibilità)

Si verificano dopo l'esposizione a dosi di farmaco normalmente tollerate da soggetti non ipersensibili

Nomenclature Committee of the World Allergy Organization

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' (EAACI)

“REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' ALLERGICA” : sono reazioni in cui è implicato un meccanismo immunologico e si distinguono in:

- REAZIONI IgE-mediate (immediate)

- REAZIONI non IgE-mediate (ritardate)

“REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA” : non è implicato un meccanismo immunologico (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: AERD*).

In genere si realizzano abbastanza rapidamente (immediate)

Nomenclature Committee of the World Allergy Organization

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA[#] and GA2LEN/HANNA*

Allergy 66 (2011) 818–829

EPIDEMIOLOGY

- NSAIDs have been reported to be the second most common cause of drug induced hypersensitivity reactions.
- NSAIDs are responsible for 21 to 25% of all adverse reactions to drugs

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA[#] and GA2LEN/HANNA*

Allergy 66 (2011) 818–829

PREVALENCE

The prevalence of hypersensitivity to NSAIDs has been estimated to be 0.5 to 1.9% of the general population

In adult asthmatics aspirin intolerance occurs in 4.3 to 11% of patients and in patients with asthma and nasal polyposis in 25.6%

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA

Allergy 66

NSAIDs hypersensitivity

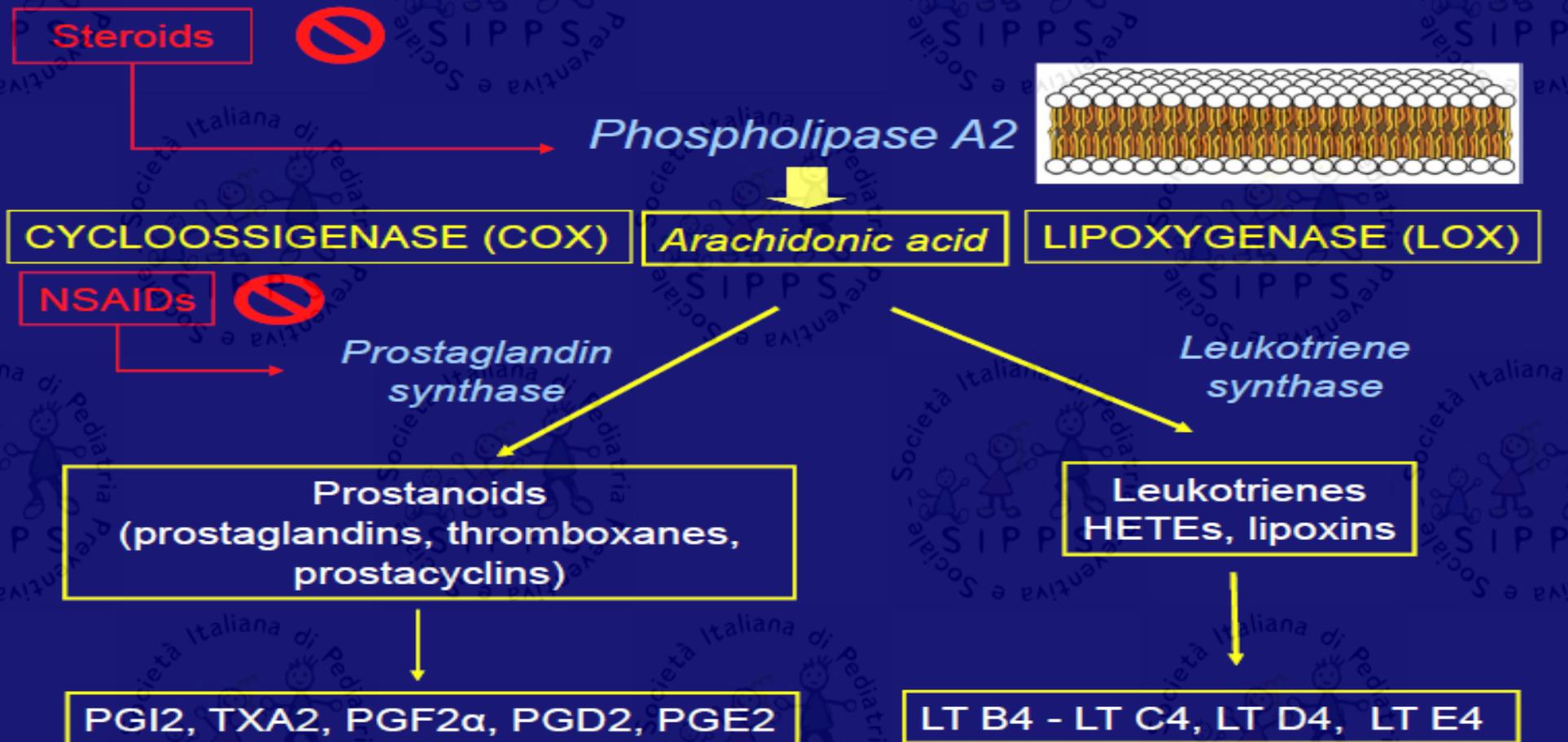
Composti arilacetici sembrano i maggiori responsabili di reazioni anafilattiche, mentre gli inibitori selettivi delle COX-2 rappresentano i farmaci più sicuri, essendo in causa solo nello 0.008% dei casi

Hypersensitivity reactions to NSAIDs are reported less frequently than in adults. Among the self-reported and among the top three of drugs most frequently inducing adverse reactions in paediatric patients

The reported prevalence of NSAIDs hypersensitivity among normal children is about 0.3%, and the prevalence of aspirin sensitivity in asthmatic children is around 5% as assessed by provocation tests

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

2) Enzymatic reactions



Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

Aspirin Exacerbated Respiratory Disease

E' una reazione mediata dalla inibizione della COX-1 che smista il metabolismo dell'acido 5-arachidonico verso la via 5-lipossigenasica e verso l'aumentata produzione di cisteinil-leucotrieni

Rappresentano le reazioni di ipersensibilità. L'esempio tipico è il **broncospasmo indotto dall'aspirina**.

L'insorgenza immediata di tale complicanza dopo l'assunzione del farmaco ha fatto ritenere per molto tempo che fosse in causa una reazione IgE mediata, anche se tale ipotesi contrastava col fatto che la stessa reazione poteva insorgere anche con FANS chimicamente molto diversi tra loro.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD)

Tale patologia (definita anche triade di intolleranza all'aspirina, Sindrome di Widal, Sindrome di Samter) è di raro riscontro in età pediatrica.

I pazienti affetti presentano storia di asma e/o di rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale (la cosiddetta triade ASA: poliposi nasale, sinusite, asma).

La patologia asmatica è generalmente moderata o grave, spesso steroideo-dipendente.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD)

- L'assunzione di aspirina o di altri FANS provoca in un tempo variabile da pochi minuti a qualche ora l'insorgenza di rinorrea, congestione nasale, congiuntivite, seguiti da un aggravamento severo dell'asma, che può richiedere un trattamento d'urgenza.
- In alcuni casi si associano sintomi cutanei (vampate di calore al volto, orticaria), dolori addominali, ipotensione.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD)

- L'approccio diagnostico si basa sul quadro clinico e sul test di provocazione, che può essere effettuato per via orale, nasale, bronchiale o endovenosa.
- I vari test possiedono analoga sensibilità (80-90%) ma il test per via orale è considerato il "gold standard."

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

ORTICARIA-ANGIOEDEMA IN PAZIENTI CON ORTICARIA CRONICA

- Nei pazienti affetti da orticaria cronica la assunzione di FANS può provocare esacerbazioni, anche severe, dell'orticaria, sia nei pazienti in remissione sia soprattutto in quelli con malattia in fase attiva.
- Il fatto che le riacutizzazioni sono scatenate da FANS COX-1 inibitori porta a ritenere che il meccanismo patogenetico sia analogo a quello descritto per la AERD

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

ORTICARIA-ANGIOEDEMA IN PAZIENTI CON ORTICARIA CRONICA

Circa il 90% di questi pazienti presenta positività al test cutaneo con siero o plasma autologo; tale evidenza depone per una associazione tra orticaria cronica, autoimmunità e ipersensibilità all'aspirina

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

ORTICARIA-ANGIOEDEMA IN PAZIENTI CON ORTICARIA

- Per la diagnosi spesso è sufficiente l'anamnesi, ma talvolta è necessario ricorrere al test di provocazione orale, che deve essere eseguito nei periodi di remissione dell'orticaria (se possibile di almeno 1-2 settimane).
- Rispetto ai pazienti con AERD sono mediamente necessarie dosi più alte di FANS per scatenare le esacerbazioni della malattia.
- La maggior parte di questi pazienti tollera il paracetamolo.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

ORTICARIA-ANGIOEDEMA INDOTTA DA PIU' DI UN FANS

- Si tratta di reazioni di orticaria/angioedema indotte da più FANS in pazienti sani, senza storia anamnestica né di orticaria cronica né di altre patologie.
- L'angioedema facciale rappresenta la più comune manifestazione clinica.
- Queste reazioni si verificano più spesso in soggetti atopici affetti da rinite e/o asma, e circa un terzo dei pazienti svilupperà orticaria cronica in futuro.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA

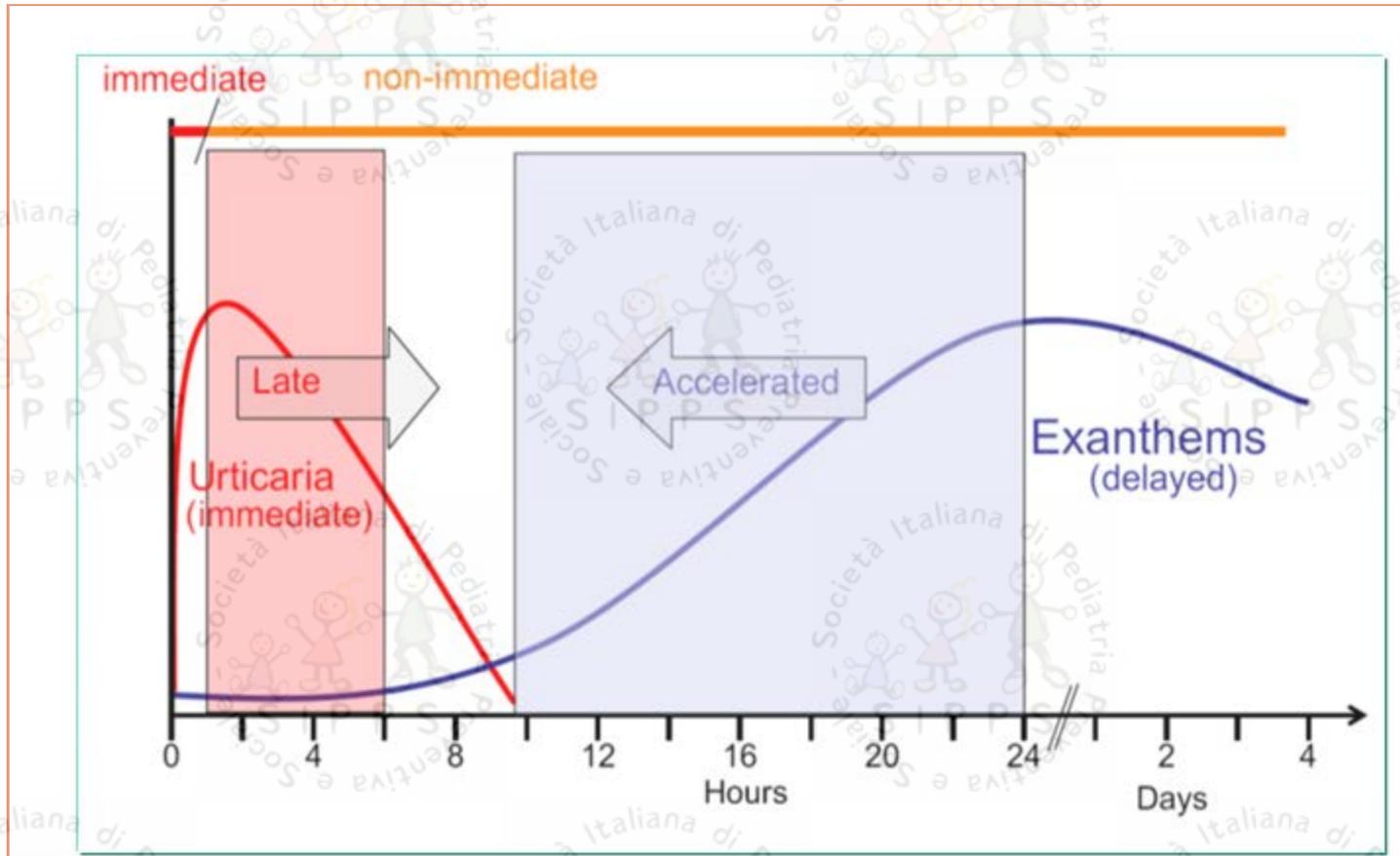
ORTICARIA-ANGIOEDEMA INDOTTA DA PIU' DI UN FANS

- L'osservazione che orticaria e angioedema sono provocati da farmaci che condividono l'azione di inibizione delle COX-1 suggerisce che anche in questo caso sia in causa una reazione di ipersensibilità non allergica.
- Pertanto, per la diagnosi è spesso sufficiente la storia clinica e solo raramente è necessario il test di provocazione. Naprossene, ibuprofene e diclofenac rappresentano i FANS più spesso in causa: circa l'80% dei pazienti tollera il paracetamolo o la nimesulide.

CLASSIFICAZIONE IN BASE AL TEMPO DI COMPARSA DEI SINTOMI

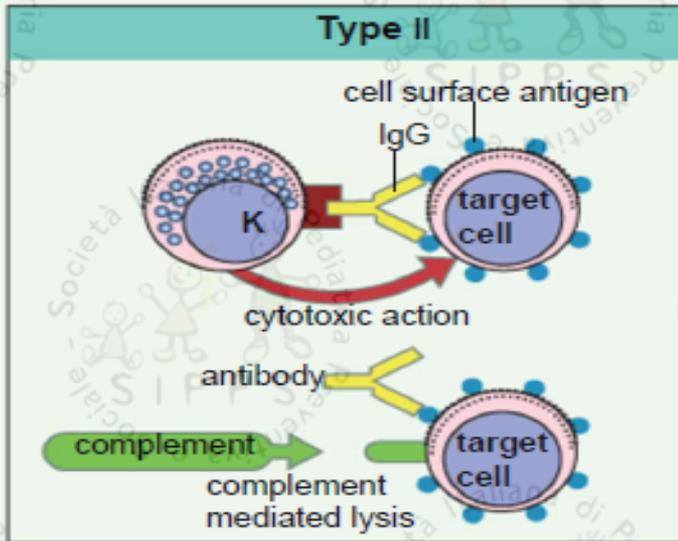
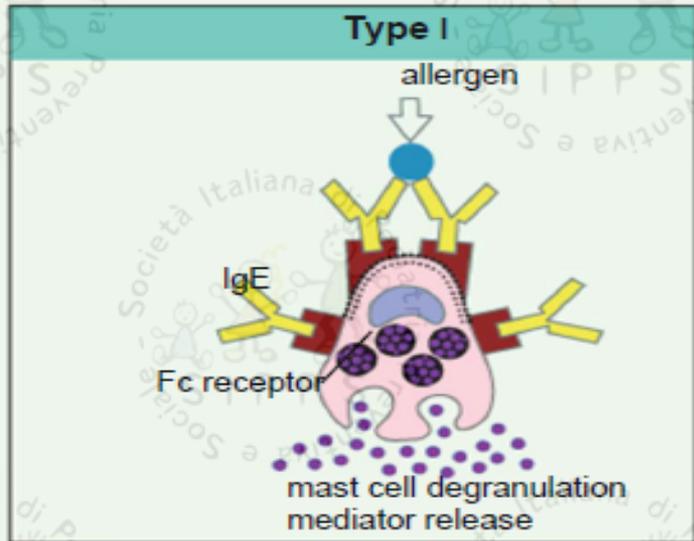
-Immediate < 1 ora

-Non immediate > 1 ora

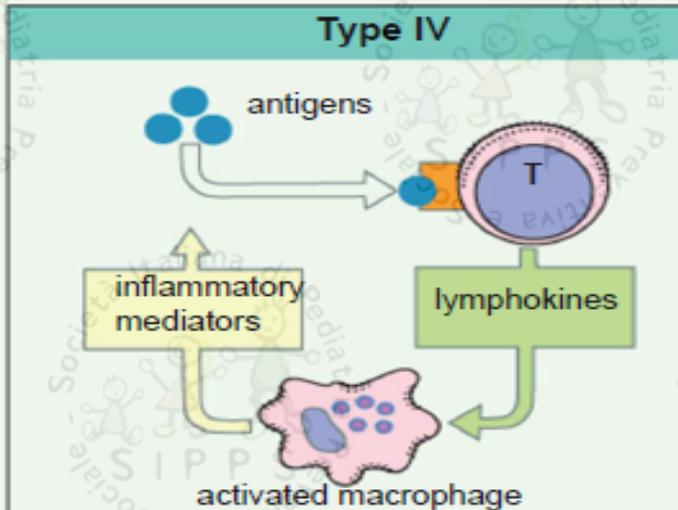
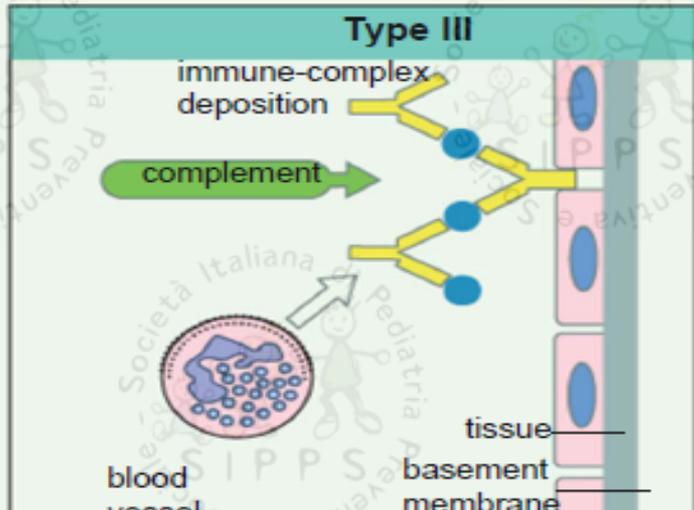


DRUG ALLERGY

1) Immunologic reactions



IV a	IV b
IFN γ , TNF α (TH ₁ cells)	IL-5, IL-4/IL13 (TH ₂ cells)
Maculo papular exanthema	DRESS
	



IV c	IV d
Perforin/ Granzyme B (CD8)	CXCL-8 GM-CSF (T cells- PMN)
S. Steven J TEN	AGEP
	

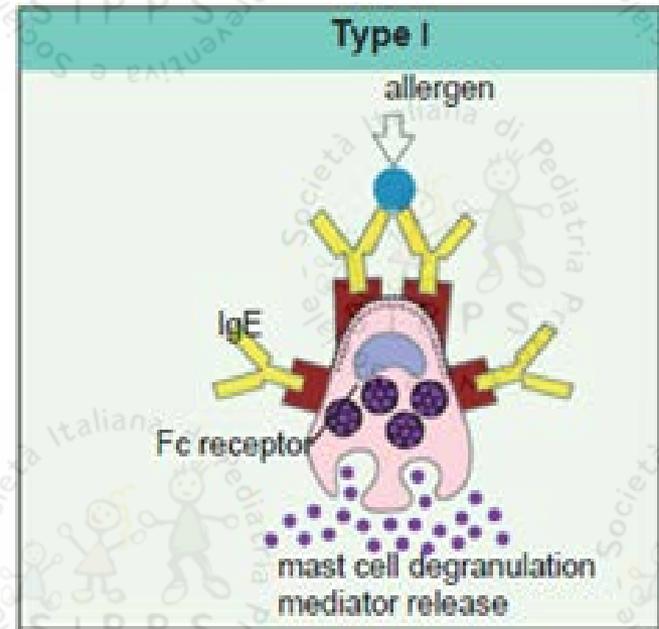
DRUG ALLERGY

Type 1

Sono rari i casi in cui si riscontrano reazioni di ipersensibilità IgE mediata nei riguardi di singoli FANS, anche se in tali occasioni le reazioni possono essere molto gravi.

Oltre a poter causare anafilassi, l'aspirina può facilitare l'anafilassi indotta da alimenti, in particolare se scatenata dallo sforzo.

Questi effetti potrebbero essere dovuti all'aumentata permeabilità intestinale indotta dal farmaco, che comporta un maggior passaggio degli allergeni alimentari dalla mucosa alla sottomucosa intestinale, ricca di cellule immuno-competenti



REAZIONI IMMEDIATE

Le reazioni immediate possono essere *IgE mediate* o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti.

REAZIONI IMMEDIATE: QUADRI CLINICI

Classificazione di Gell e Coombs adattata	Tipo di risposta immunitaria	Caratteristiche fisiopatologiche	Segni clinici	Intervallo normale di comparsa dei sintomi
Tipo I	Ig E	Attivazione di mastociti e basofili	Shock anafilattico, angioedema orticaria, broncospasmo	Da qualche minuto a 1 ora dall'ultima assunzione (necessaria una sensibilizzazione)



DRUG ALLERGY

Type 4

Lo sviluppo di una reazione ritardata prevede una fase iniziale di sensibilizzazione (che dura 3-4 giorni e avviene a livello linfonodale) e altre tre fasi successive:

- 1) presentazione del peptide antigenico nell'ambito del sistema di istocompatibilità (MHC)
- 2) attivazione di cellule T in grado di riconoscere il complesso MHC/farmaco,
- 3) un addizionale segnale di pericolo o di stress cellulare.

IV a	IV b
IFN γ , TNF α (TH $_1$ cells)	IL-5, IL-4/IL13 (TH $_2$ cells)
Maculo papular exanthema 	DRESS 
IV c	IV d
Perforin/ Granzyme B (CD8)	CXCL-8 GM-CSF (T cells- PMN)
S. Steven J TEN	AGEP

DRUG ALLERGY

Type 4

Sono molto più frequenti in corso di virosi o di malattie autoimmuni sistemiche



IV c	IV d
Perforin/ Granzyme B (CD8)	CXCL-8 GM-CSF (T cells- PMN)
S. Steven J TEN	AGEP

L'interessamento prevalentemente cutaneo è dovuto alla frequente espressione da parte delle cellule T attivate del recettore di *homing cutaneo* (CLA: *cutaneous lymphocyte associated antigen*)

Le reazioni ritardate a FANS sono mediate dal meccanismo mediato dalle cellule T

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Eritema fisso da farmaci

-Tende a persistere nelle stesse sedi
tempo e a recidivare sempre
medesimo punto ogni volta che
l'assunzione del farmaco ricomincia
anche se può aumentare il
aree colpite

-Le lesioni sono ricorrenti
eritemato-edematose ricorrenti
ovalari spesso iperpigmentate,
evoluzione bollosa.

-Le sedi più comuni sono gli arti (in
particolare in sede palmo-plantare), i
genitali, le aree perineali; sono possibili
localizzazioni mucose

Gli agenti eziologici più frequenti
tra i FANS sono i pirazolonici,
anche se possono essere in
causa un gran numero di altri
composti tra cui nimesulide,
paracetamolo, piroxicam

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Il meccanismo patogenetico è cellulo-mediato; nelle zone colpite sono presenti infiltrati perivascolari e dermo-epidermici di cellule T (CD4 e CD8)

Prurito e eritema fisso da farmaci



Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDE

Esantemi maculo-papulari

Ibuprofene, pirazoloni, flurbiprofene rappresentano i FANS più frequentemente in causa

- Rappresentano le più comuni reazioni di ipersensibilità ritardata a FANS, anch'esse mediate da meccanismi T cellulari.
- Le manifestazioni cliniche sono costituite da *rash cutanei* di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme.
- Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Le mucose sono in genere rispettate. Le lesioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, prurito, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Esantemi maculopapulari



Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Reazioni bollose (erithema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)

- Si tratta di rari ma gravi quadri cutanei associati ad alta mortalità, che insorgono da una a otto settimane dopo l'assunzione del farmaco.
- Sono reazioni caratterizzate da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando).
- I FANS più spesso in causa sono rappresentati dagli oxicam, fenilbutazone e anche gli inibitori della COX-2

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAKZIONI RITARDATE

Reazioni bollose (erithema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)



Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Acute Generalized Exanthematous Pustolosis: AGEP

- Si tratta di una rara manifestazione cutanea caratterizzata da pustole sterili disseminate. Generalmente la pustolosi inizia al viso e alle aree flessorie delle pieghe, diventando rapidamente diffusa e complicandosi con febbre, leucocitosi massiva e talora eosinofilia.
- Le pustole sono intraepidermiche e contengono granulociti neutrofili, circondati da un infiltrato di T linfociti.
- Sono descritti casi associati a celecoxib e ibuprofene

Hypersensitivity reactions to NSAIDs

Clinical Picture

REAZIONI RITARDATE

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: AGEP



Le reazioni di ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei

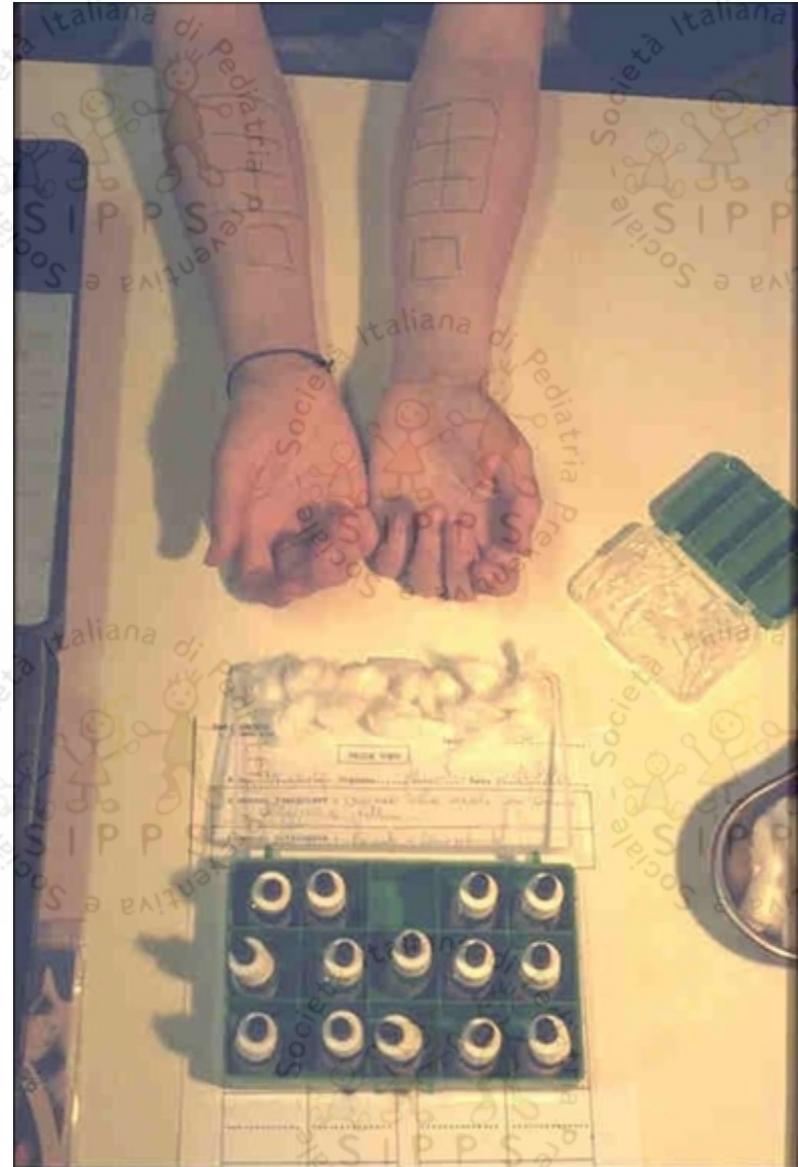
a cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

Silvia Caimmi¹, Fabrizio Franceschini², Carlo Caffarelli³, Diego G. Peroni⁴,
Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ *(coordinatore)*

DIAGNOSI

DIAGNOSI

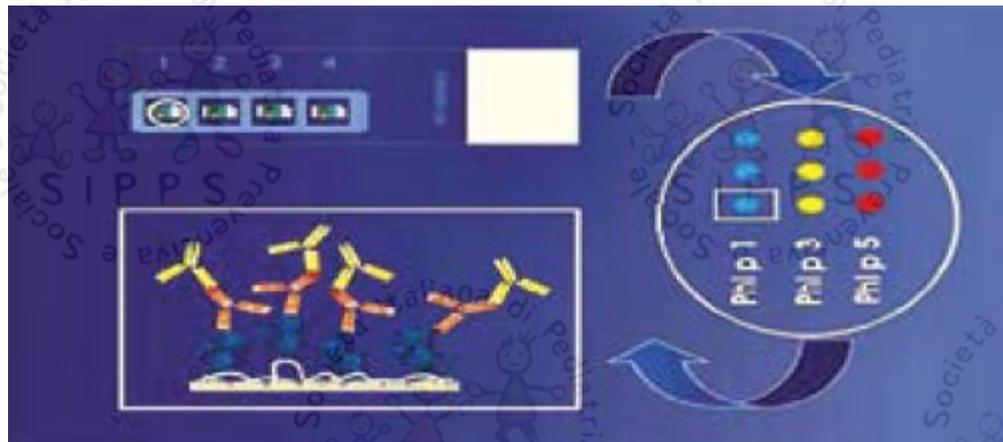
- **Test cutanei** – I test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile da un farmaco a un altro.
- Anche i test cutanei a lettura ritardata, (**intradermoreazione e patch test**), nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati.



DIAGNOSI

Test in vitro – IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità di questo test

Il valore diagnostico del test di liberazione dell'istamina, del test di liberazione dei leucotrieni (CAST: cellular antigen stimulation test) e del test di attivazione dei basofili (BAT), è scarso



DIAGNOSI

TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Rappresenta il *gold standard* diagnostico

I test di provocazione possono essere eseguiti

- per la conferma diagnostica di una sospetta reazione di ipersensibilità a un FANS
- per la ricerca di farmaci alternativi nei pazienti con allergia documentata.

Vanno effettuati in ambiente ospedaliero, per via orale nella maggior parte dei casi.

Il test consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco da testare.

DIAGNOSI

TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Nel bambino i dosaggi da utilizzare non sono standardizzati, per cui ci sembra ragionevole soprattutto nel bambino della prima infanzia utilizzare la dose cumulativa standard di 10mg/kg per ASA, paracetamolo e ibuprofene e di 2,5 mg/kg per nimesulide

Il test viene iniziato somministrando 1/10 della dose cumulativa e successivamente si procede con aumenti ogni 30 minuti pari a 2/10 e poi 7/10 della cumulativa. In caso di anamnesi di reazioni anafilattiche si parte da dosi inferiori (pari a 1/100 o a 1/1.000 della dose cumulativa) e si procede con incrementi più gradualmente. Dopo l'ultima dose è necessario tenere il bambino in osservazione per almeno 3 ore.

DIAGNOSI

TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

L'anamnesi positiva per angioedema impone un periodo di osservazione più lungo (almeno 6 ore), mentre quella per reazioni asmatiche rende necessario integrare il test con la misurazione della funzionalità respiratoria.

Il valore predittivo negativo del test di provocazione orale con FANS è eccellente

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

I soggetti con reazioni dimostrate ad ASA o a un altro inibitore della COX-1 dovrebbero evitare tutti i farmaci ad attività inibente di questo enzima. Tuttavia il fatto che gli inibitori della COX-2 non sono approvati per l'uso in età pediatrica costringe il ricorso all'uso di FANS inibitori relativi delle ciclossigenasi, come paracetamolo, ibuprofene e nimesulide.

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

Il paracetamolo rappresenta il farmaco maggiormente utilizzato nel bambino, possedendo attività antipiretica e antinfiammatoria (ad alte dosi).

Rispetto agli altri FANS possiede solo una debole azione periferica, a livello delle COX-1 e COX-2, mentre la sua principale sede di azione è l'inibizione della COX-3, presente nel sistema nervoso centrale.

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

Per tale peculiarità di azione il paracetamolo causa minori effetti collaterali rispetto agli altri FANS e una bassa incidenza di cross reattività con altri FANS COX-1 inibitori (intorno al 7%) .
Va anche considerato che le reazioni di ipersensibilità non IgE mediate al paracetamolo sono dose dipendenti e che, in genere, le basse dosi (5 mg/kg) sono tollerate anche in soggetti con storia clinica di severe reazioni a FANS

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

L'ibuprofene è solo raramente causa di reazioni di ipersensibilità, che si manifestano nella maggior parte dei casi con angioedema; in letteratura sono segnalati rarissimi casi di reazioni anafilattiche, mentre risultano più frequenti le reazioni broncospastiche.

Per tale motivo i bambini con asma dovrebbero assumere tale farmaco con precauzione.

La nimesulide è un farmaco molto usato negli adulti con reazioni ad ASA o altri FANS, in quanto solitamente ben tollerato.

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

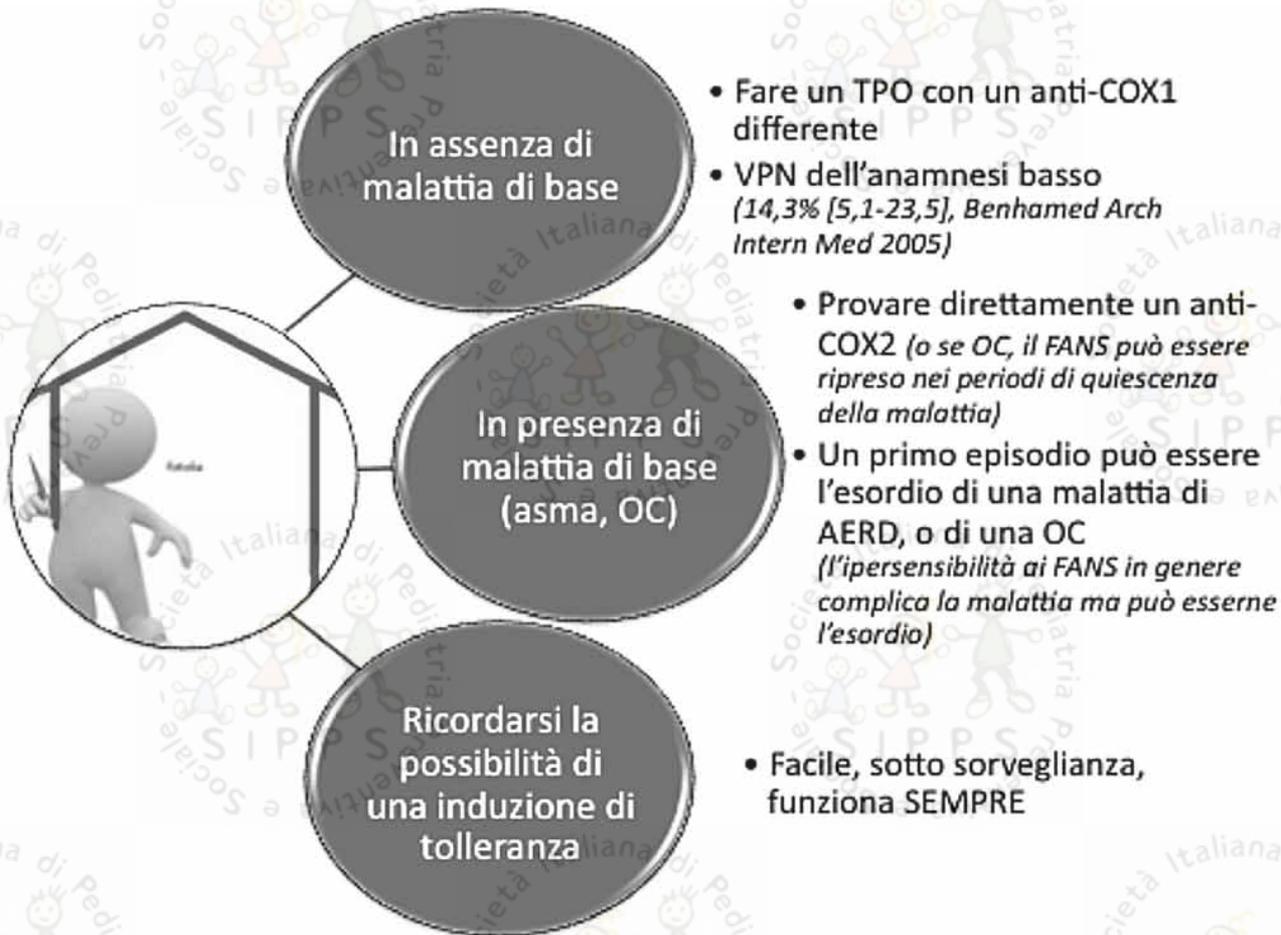
In pazienti in cui sia necessario un trattamento continuativo con FANS (ad esempio in caso di malattie reumatologiche, ischemia coronarica) è possibile ricorrere a metodiche di desensibilizzazione, indicate nei pazienti affetti da AERD o da reazioni di ipersensibilità causate da un singolo FANS.

GESTIONE PRATICA DELLE REAZIONI AI FANS

La desensibilizzazione non trova invece indicazione nei pazienti con orticaria cronica esacerbata da FANS e in quelli con orticaria indotta da più di un FANS.

Per mantenere la tolleranza sono comunque necessarie assunzioni giornaliere del farmaco, in quanto spesso la tolleranza scompare per interruzioni di somministrazione superiori a 2-5 giorni.

Approccio diagnostico di fronte a sospetta ipersensibilità a FANS.





BENEVENTO
GRAZIE

