

GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

Coordinamento scientifico
a cura di Maria Carmen Verga



ALLERGIE AI FARMACI

Roberto Bernardini, Carlo Caffarelli,
Dora Di Mauro

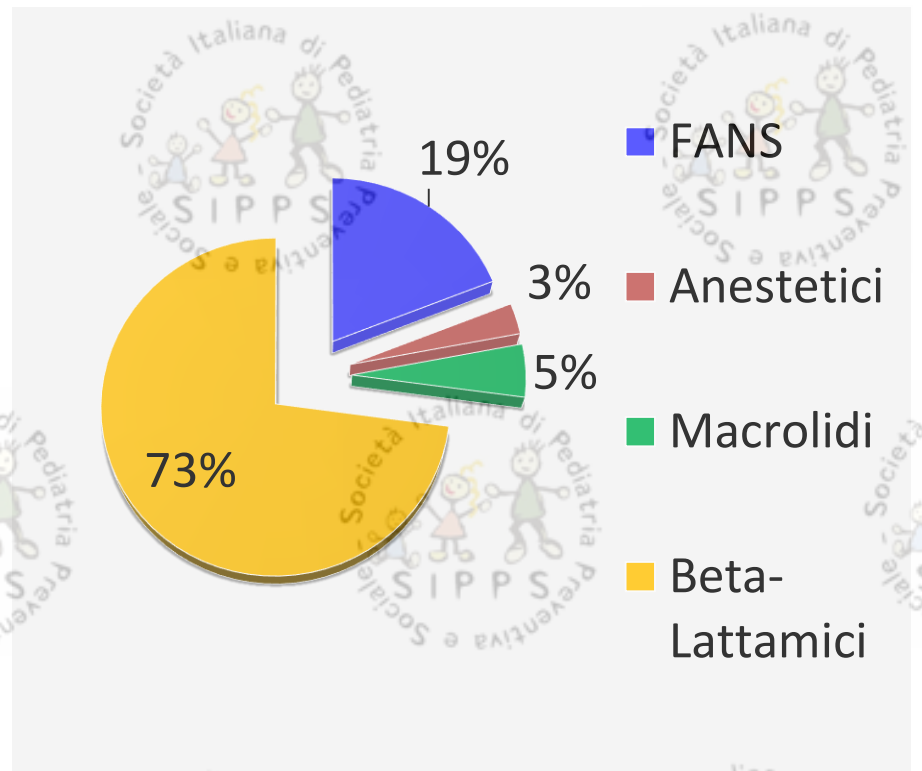
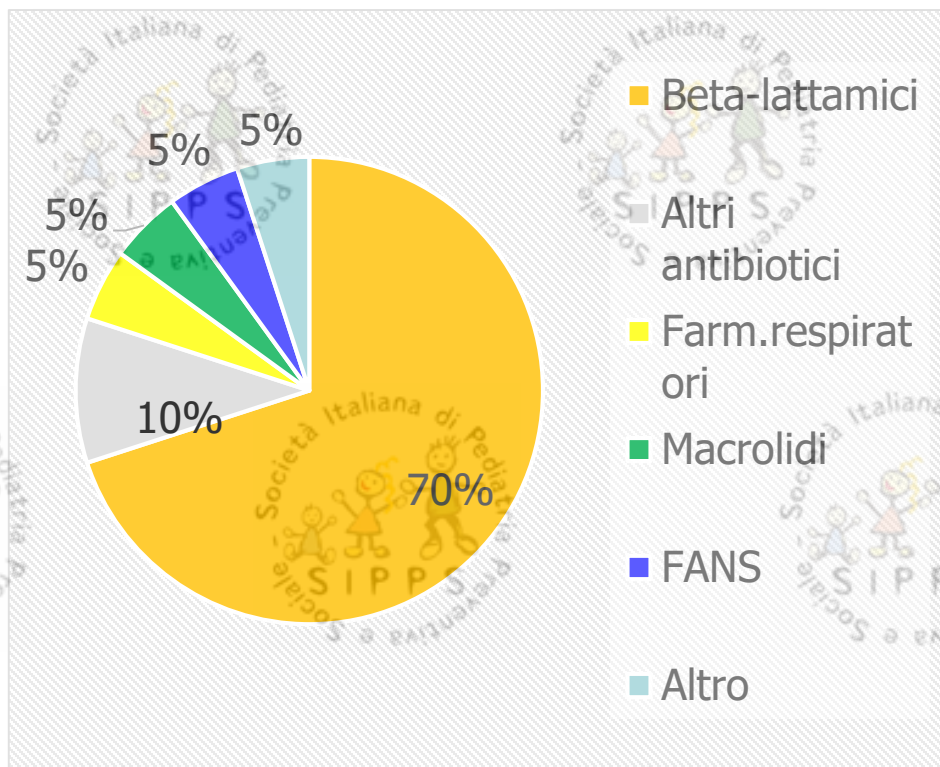
EPIDEMIOLOGIA

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.

Frequenza di ipersensibilità ai farmaci nel bambino

Nel 4,2% dei bambini visitati al pronto soccorso, i genitori riferiscono una reazione avversa ai farmaci.

In 1 anno sono stati inclusi 216 bambini, 50% maschi con sospetta reazione di ipersensibilità a farmaci.



Studio policentrico Franceschini F (Ancona), Dondi A (Carpi), Calzone L (Fidenza), Bottau P (Imola), Crisafulli G (Messina), Saretta F (Palmanova), Caimmi S, Marseglia GL (Pavia), Liotti L (Senigallia), Badina L (Trieste), Caffarelli C (Parma).

Quadri di reazioni allergiche

	Meccanismo	Sintomi Lievi	Sintomi Gravi	Tempo di comparsa
Immediati < 1 ora	I, IgE-mediata	<ul style="list-style-type: none"> • Orticaria/angio edema 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema laringeo • Broncospasmo • Anafilassi 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-6 ore da ultima dose
Non immediati > 1 ora (FANS >24 hr)	II, Citotossicità da IgG e complemento		<ul style="list-style-type: none"> • Anemia, agranulocitosi, trombocitopenia • Autoimmunità (SLE, pemfigo...) • Reazione d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia: dopo 5-15 gg da inizio terapia, ma se sensibilizzati dopo 24-36 hr
	III, Deposito immuno complessi, IgM, IgG+compl, FcR		<ul style="list-style-type: none"> • Malattia da siero • Vasculite • Reazione d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • M. siero: 7-8 gg • Vasc-Ort: 7-21 gg
	IVa, Th1 (IFN-g). Infiltrato monociti	<ul style="list-style-type: none"> • Eczema da contatto 		<ul style="list-style-type: none"> • 1-21 gg.
	IVb, Th2 (IL4 e 5). Infiltrato eosinofili	<ul style="list-style-type: none"> • Esantema maculopapulare 	<ul style="list-style-type: none"> • DRESS/DIHS, reazione d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • Esant. maculopa.: 1 – diversi giorni • DRESS: 2-6 sett.
	IVc, cellule T citotossiche, morte cheratinociti	<ul style="list-style-type: none"> • Esantema maculopapulare • Eruzione fissa • Erit. multiforme minore 	<ul style="list-style-type: none"> • SYS/TEN, reazione d'organo • Erit. multiforme bolloso/pustoloso 	<ul style="list-style-type: none"> • Eruzione fissa: ore-3 gg (media 1-2 gg) • SYS/TEN: 4-28 gg
IVd, cellule T (IL8, CXCL8). Infiltrato neutrofili		<ul style="list-style-type: none"> • AGEP, reazione d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 gg (a volte più a lungo) 	

Questionario per ADR

	Yes	No	Do not know
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	0	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0

Score

- >9 Definite
- 5-9 Probable
- 1-4 Possible
- <0 Doubtful

Questionario ENDA

DRUG HYPERSENSITIVITY

INVESTIGATOR:

Name: _____ Clinic: _____
Address: _____ Telephone: _____

PATIENT:

Name: _____ Date of birth: _____ Age: _____
Sex: M F
Profession: _____
Ethnic group: Italian Non-Italian Foreign Other/Specify

CURRENT COMPLAINTS:

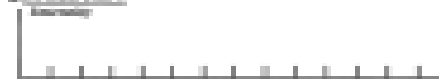
DRUG REACTION:

- (Multiple lesions can be checked, underline the specific abnormality, underline acute characterized with asterisk)
- DIAGNOSIS/DESCRIPTION:**
 - Maculopapular exanthema
 - Erythematous exanthema
 - Urticaria
 - ANEP (Acute generalized exanthematous pustulosis)
 - Exanthematous exanthema
 - Erythema multiforme (classified)
 - Erythema multiforme
 - Stevens-Johnson syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis
 - Facial edema/exanthema
 - Purpura Hemorrhagic purpura
 - palpable Nonpalpable
 - Vesicles Mucosal erosions/ulcers
 - Eosinophilia Eosinophilic esophagitis Eosinophilic colitis
 - ANCA positive
 - Eosinophilia
 - Angioedema (isolated)
 - Conjunctivitis
 - Other/Specify: _____
 - Morphology/Location: _____

DATE OF REACTION:

- DEFINITIONAL CRITERIA:**
- Fever
- Eosinophilia/leucocytosis M Y S G B W
- Eosinophilia
- Other/Specify: _____
- EXCLUSIVE FACTORS:**
- Viral infection Fungal infection Bacterial infection
- Other
- Sepsis/Septicemia TB HIV Diabetes
- Other
- Other/Specify: _____

EVOLUTION:



REFLEXION/COMMENTS: Diagnostic/Dynamics (P/R)



- CAUSATIVE DRUGS: ALLERGENIC DRUGS (P/R)**
- Unknown
- Herbal
- Occupational contact
- Other
- Food
- Cosmetic
- Dyes HEP or FEN
- Other/Specify: _____

- CAUSATIVE DRUGS: NON-ALLERGENIC DRUGS (P/R)**
- Analgesic
- Antibiotic
- Local anesthetic
- Anesthetic
- Anticholinergic Levodopa
- Local anesthetic
- Other/Specify: _____

- OTHER DRUGS**
- Unknown
- Herbal
- Occupational contact
- Other/Specify: _____

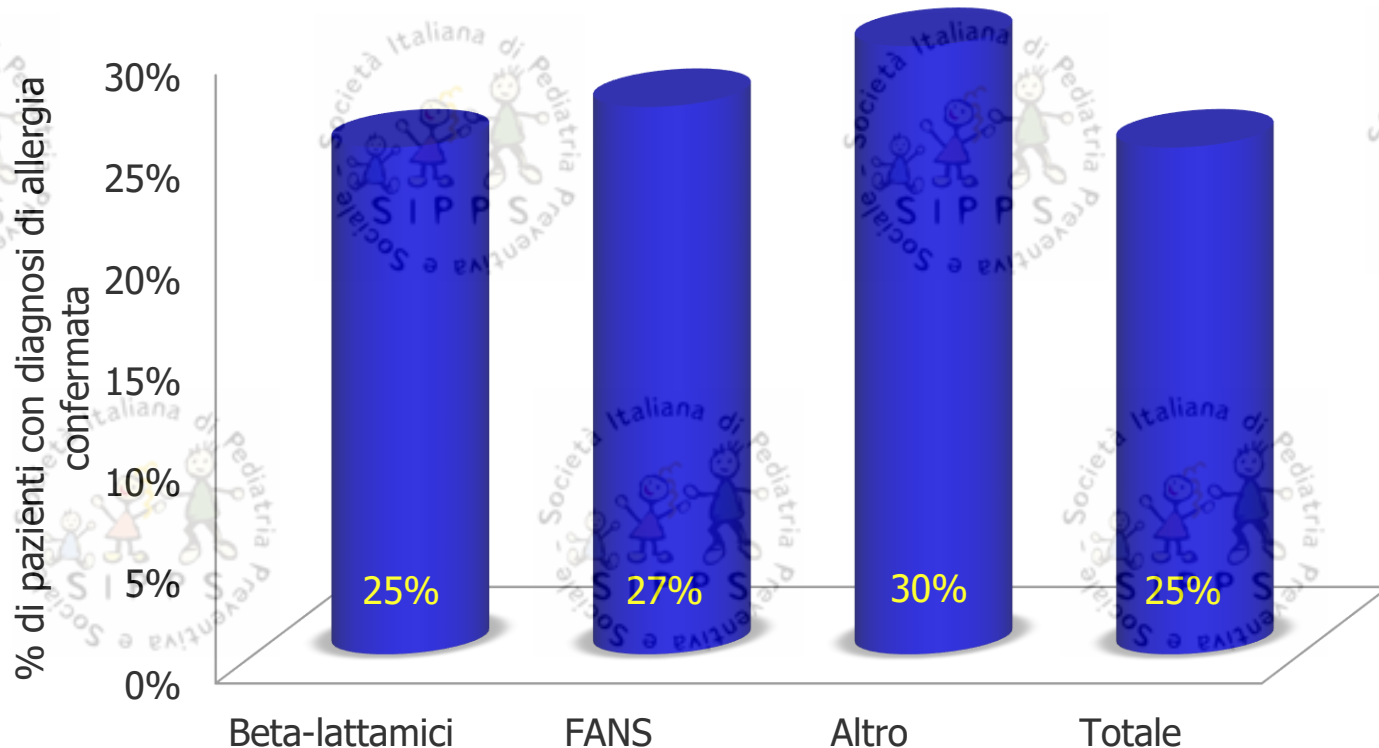
- CAUSATIVE DRUGS: ALLERGENIC DRUGS (P/R)**
- Unknown
- Herbal
- Occupational contact
- Other
- Food
- Cosmetic
- Dyes HEP or FEN
- Other/Specify: _____

- OTHER DRUGS**
- Unknown
- Herbal
- Occupational contact
- Other/Specify: _____

- OTHER DRUGS**
- Unknown
- Herbal
- Occupational contact
- Other/Specify: _____

Allergia ai farmaci in bambini con anamnesi positiva

In 216 bambini con sospetta reazione di ipersensibilità a farmaci. La allergia ai farmaci fu confermata tramite test cutaneo e/o challenge nel 25% dei casi.



Studio policentrico Franceschini F (Ancona), Dondi A (Carpi), Calzone L (Fidenza), Bottau P (Imola), Crisafulli G (Messina), Saretta F (Palmanova), Caimmi S, Marseglia GL (Pavia), Liotti L (Senigallia), Badina L (Trieste), Caffarelli C (Parma).

Valutazione allergologica

L'allergia ai farmaci è spesso una diagnosi differenziale:

- 7% dei soggetti con orticaria
- 6% di 334 dei pz. con angioedema (con/senza orticaria)
- 5% di 191 dei pz. con esantemi maculo-papulari
- 5-20% di 52 dei pz. con anafilassi

(Benhamed 2004, Novembre 1998, Braganza 2006, Da Silva 2008, Ben Soshan 2013, Ohran 2011)

Quindi occorre escludere :

- **Allergia alimentare**
- **Esantemi infettivi** l'allergia al farmaco può essere confusa con una malattia preesistente, o di comparsa inaspettata (ad es epatite da farmaci vs epatite virale; esantema virale vs esantema da farmaci).
- **Orticaria fisica**
- **Reazioni di tipo A al farmaco**

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

28 APRILE - 1 MAGGIO 2017
Hotel Royal Continental, Napoli

- Introduzione
- ✓ **Test cutanei e IgE**
- Reazioni tardive
- Conclusioni

Come possiamo fare una diagnosi accurata ?????

Anamnesi

Non affidabile

In fase acuta:

- Triptasi
- Biopsia cutanea. Raccomandato soprattutto in lesioni estese ad es. per SJS/TEN, DRESS, AGEP (LE 2, GR B) (Mayorga in vitro ENDA/EAACI. Allergy 2016).

Indicazioni ai test diagnostici per farmaci

1. Quando c'è **anamnesi di reazione di ipersensibilità** e:

1a. Non c'è un' alternativa efficace non crossreattiva.

1b. Se il rapporto rischio/possibile beneficio è positivo:

A. Per farmaci molto diffusi, come la maggior parte dei pazienti con reazioni a β -lattamici, FANS, anestetici locali, la sola esclusione del farmaco non è sufficiente perchè non necessariamente sono responsabili di reazioni.

B. Se sono richiesti in base alle necessità mediche individuali, ad es. per la penicillina se ha spesso necessità di antibiotici, se c'è multisensibilità ai farmaci, se ha avuto una reazione perioperatoria (Mirakian R et al. BSACI guidelines Clin Exp Allergy 2015).

2. Quando c'è **anamnesi di grave reazione di ipersensibilità per un farmaco** (il miglior modo per proteggere il paziente è trovare l'agente in causa)

3. Non fare test di screening se l'anamnesi è negativa.

Test diagnostici nelle reazioni di ipersensibilità ai farmaci

I tipo, IgE-mediate o immediate: orticaria, angioedema, shock, asma, rinite, congiuntivite (in particolare da beta-lattamici e prodotti utilizzati nel periodo perioperatorio).

Prick test e intradermoreazioni a lettura immediata (di facile esecuzione):

IgE specifiche sieriche Thermo Fisher, UniCAP System reperibile in commercio, Sefarosis epossi attivato per farmaci a basso peso molecolare ed eseguibile in pochi laboratori); altri (non disponibili routinariamente: IgE-immunoblot, liberazione di istamina dai leucociti, attivazione dei basofili in citofluorimetria, liberazione di leucotrieni in vitro).

II tipo, citolitiche-citotossiche, da IgG o IgM: anemia emolitica da chinidina, alfa-metildopa o penicillina; piastrinopenia da chinino, chinidina, paracetamolo, propiltiouracile, sali d'oro e sulfamidici; granulocitopenia da pirazoloni, fenotiazine, tiouracile, sulfamidici e antiepilettici.

Anticorpi specifici diretti verso il farmaco; test di Coombs.

III tipo, da immunocomplessi circolanti, IgG o IgM: malattia da siero, penicillina, sulfamidici, tiouracile e fenitoina.

Anticorpi specifici diretti verso il farmaco; immunocomplessi circolanti; ANA; ANCA; C3, C4; immuno-istopatologia.

IV tipo, cellulo-mediate o ritardate: mediate da linfociti specificamente sensibilizzati: dermatite da contatto, rash maculopapulari e morbilliformi, eruzioni bollose.

Patch test e intradermoreazioni a lettura ritardata; test di trasformazione linfocitaria.

	American perspective	European perspective	Comment
	<i>Immediate reactions</i>		
General rules	SPTs followed by IDTs are the first to perform Perform DPTs if STs are negative	SPTs followed by IDTs are the first to perform Perform DPTs if STs and in vitro tests are negative	Similar
STs	<i>Penicillins</i> Recommended: PPL: 5×10^{-5} mol/L MDM: 2×10^{-2} mol/L BP: 10,000 IU/mL	Recommended PPL: 5×10^{-5} mol/L MDM: 2×10^{-2} mol/L BP: 10,000 IU/mL	Similar
	<i>Semisynthetic penicillins</i> (MDM: benzylpenicillin, benzylpenilloate and benzylpenilloate),	Recommended 10 mg/mL 20 mg/mL	Different
	<i>β-Lactamase inhibitors</i> Not recommended ^a		
	<i>Cephalosporins</i> Not recommended ^a	Recommended with original drug and the individual components of the antibiotic combination	Different
	<i>Aztreonam/carbapenems</i> Not recommended ^a	Recommended with original drug (max: 2–20 mg/mL)	Different
		Recommended Aztreonam: 2 mg/mL; Imipenem/cilastatin: 0.5 mg/mL of each component; Meropenem: 1 mg/mL; Ertapenem: 1 mg/mL	Different
	<i>Commercially available kits</i> PRE-PEN® (AllerQuest LLC, Plainville, CT, USA) PPL: 6.0×10^{-5} mol/L	DAP® (Diater, Leganés, Madrid, Spain) BP-OL: 0.04 mg/mL (8.64×10^{-5} mol/L) MD: Benzylpenilloate 0.5 mg/mL (1.5×10^{-3} mol/L) AX: 20 mg/mL	Different

	American perspective	European perspective	Comment
<i>Immediate reactions</i>			
General rules	SPTs followed by IDTs are the first to perform Perform DPTs if STs are negative	SPTs followed by IDTs are the first to perform Perform DPTs if STs and in vitro tests are negative	Similar
STs	<i>Penicillins</i> Recommended: PPL: 5×10^{-5} mol/L MDM: 2×10^{-2} mol/L BP: 10,000 IU/mL	Recommended PPL: 5×10^{-5} mol/L MDM: 2×10^{-2} mol/L BP: 10,000 IU/mL	Similar
	<i>Semisynthetic penicillins</i> Not routinely recommended ³	Recommended AX: 20 mg/mL AMP: 20 mg/mL	Different
	<i>β-Lactamase inhibitors</i> Not recommended ³	Recommended with original drug and the individual components of the antibiotic combination	Different
	<i>Cephalosporins</i> Not recommended ³	Recommended with original drug (max: 2–20 mg/mL)	Different
	<i>Aztreonam/carbapenems</i> Not recommended ³	Recommended Aztreonam: 2 mg/mL; Imipenem/cilastatin: 0.5 mg/mL of each component; Meropenem: 1 mg/mL; Ertapenem: 1 mg/mL	Different
	<i>Commercially available kits</i> PRE-PEN® (AllerQuest LLC, Plainville, CT, USA) PPL: 6.0×10^{-5} mol/L	DAP® (Diater, Leganés, Madrid, Spain) BP-OL: 0.04 mg/mL (8.64×10^{-5} mol/L) MD: Benzylpenilloate 0.5 mg/mL (1.5×10^{-3} mol/L) AX: 20 mg/mL	Different

Test cutanei per reazioni immediate alla penicillina in US

- Negli US, il valore predittivo negativo dei tests per PPL e pen G è >95% per la penicillina orale (Macy E, JACI 2003;111:1111, Gadda J, JAMA 1993;270:2456) ed il VPP varia dal 40% al 100%.
- Il valore predittivo negativo di test cutanei con PPL e penicillina G è vicino al 100% I test per Amoxi sono sempre negativi. Se negativi SPT e IDT con PPL , penicillina G e Amoxi il challenge con amoxicillina orale è positivo in 4/996 pz. con sospetta reazione. I test cutanei con i determinanti minori penicilloate e penilloate, e con amoxicillina non sono necessari. (Macy E JACI in Pr 2013,1,258)
- In U.S., quando il test cutaneo con benzylpenicillina è negative viene fatto il challenge con AMOXi, eliminando la necessità dei test cutanei per aminopenicilline che raramente danno reazioni.

Reazioni all'amoxicillina

- 106 bambini soggetti, età media 11 aa, con reazioni immediate a AMOX o AMOXICLAV
- IDT con PPL, benzylpenicillina e AMOXI.



- 1 pz ebbe test cutanei positivi.
- 104 /105 fecero il challenge che risultò positivo in 1 bambino che ebbe vomito e dolore addominale entro 1 ora dall'AMOXI. In anamnesi aveva orticaria acuta entro 1 ora dall'AMOXI.

Abrams EM et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2016;12,59

- 818 soggetti, media 1.5 aa, con reazioni (non SYS/TEN) ad AMOXI .
- Challenge con AMOXI 10% della dose terapeutica e dopo 20' il 90%, osservazione per 1 h.



- 17 (2%) ebbero reazioni immediate, solo orticaria, e furono poi sottoposti a SPT e IDT con benzylpenicillina e PPL che furono positivi in 1 caso.
- 31 reazioni non immediate

Mill C et al. JAMA Pediatr. 2016;170(6):e160033

Europa

□ 1218 pz. con possibile allergia alla penicillina eseguirono prick e/o ID con PPL/MDM/pen.G/ amoxi/ AMP/altri farmaci sospetti. Se l'esito era negativo fecero il challenge per il farmaco in causa.



- Popolazione. 200 bambini con sospetta allergia a AMOXI.
- SPT, IDT e IgE (solo se avevano reazioni immediate) per AMOXI.
- Challenge con AMOXI in tutti i bambini con tests negativi e in quelli con test positivi che avevano avuto un esantema nonimmediato o lieve orticaria.

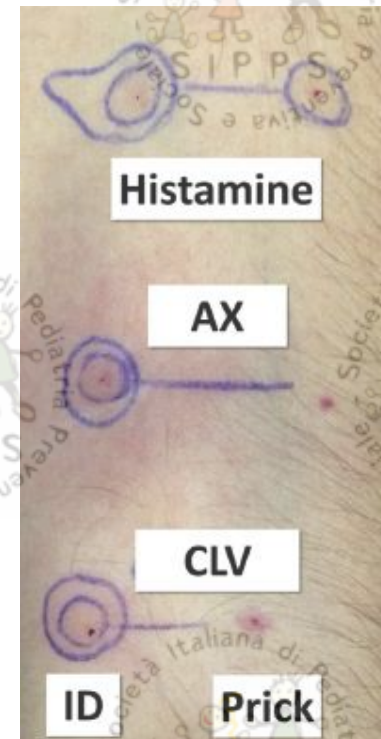


- **Il 16.3%** della popolazione con **PPL/MDM negativi** era **allergico** in base al challenge o ai test cutanei per altri farmaci (NPV:85%).
- **Il 6%** (79) dei soggetti con tutti i **test cutanei negativi**, reagirono al challenge.
- I test cutanei erano positivi a PPL/MDM nel 6%(54) dei pz. e agli altri farmaci **nell'11%(119)** dei pz. (Bousquet PJ Clin Exp Allergy 2008,38,185)

- **Storia di reazioni immediate.** Di 38 bambini, 3 ebbero IgE+, 3 (7.9%) ebbero test cutanei +. Il **challenge fu positivo in 2/35 (5.7%) bambini con SPT/IDT negativi** e anche in 1/1 bambino con test cutanei positivi.
- **Storia di reazioni nonimmediate.** Di 152 bambini, 6 ebbero test cutanei +. **14/141 (9.9%) bambini con SPT/IDT negativi** reagirono al challenge. (Mori F... Novembre E JACI in practice 2015)

Il β -lattamico può non essere in causa

- Su 323 bambini con sospetta allergia ai beta-lattamici, **3 bambini** con test negativi ebbero challenge + con **amoxiclav o cefodroxyl in sospensione**, ma **non in compresse**. Erano intolleranti agli eccipienti e ebbero reazioni con farmaci non crossreattivi aventi gli stessi eccipienti. (Ponvert et al Pediatrics 1999)
- Soggetti con reazioni all'amoxiclav hanno nell' **11%** dei casi challenge positivo solo al **sodium benzoato** nel **9%** solo all' **acido amoxiclavulanico** e nel **3% dei casi a tutte e due**. (Mori Curr Drug Saf 2012)
- 7/55 (**12%**) soggetti con anamnesi di allergia all' **acido amoxiclavulanico** e test cutanei negativi alle penicilline hanno **challenge** negativo a amoxicillina, ma positivo con AX-CLV. (Torres et al JACI 2010)
- 3 bambini con reazioni immediate e 1 con reazioni tardive all'amoxiclav erano sensibilizzati ad entrambi i componenti. (Salas JACI in Pr 2017)



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, I. Terreehorst²⁰ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

Per la maggior parte dei farmaci si hanno **concentrazioni non irritanti** raccomandate per i test cutanei:

- β-lattamici
- FANS
- Farmaci perioperatori
- Clorexidina
- Anestetici locali
- Eparine
- Sali di platino
- Biologici (omalizumab, infliximab etc.)
- PPI
- Anticonvulsivanti (patch)
- Abacavir (patch)

MA l'accuratezza del test resta da determinare (alta/forte). Le evidenze sono spesso insufficienti per definire la concentrazione ottimale per i test cutanei.

Allergy 2013,68,702



- ❑ La sensibilità ed il potere predittivo dei test cutanei varia tra le classi. È buona per betalattamici, miorilassanti, sali di platino, eparine, meno buona per i rimanenti farmaci.(2++ ,B). (Demoly P et al, ICON Allergy 2014; 69: 420–437)

Reazioni di ipersensibilità non immuno mediate ai FANS - cross-intolerants (CI)

		Reazione clinica	Tempo di comparsa	Note
1	Malattia respiratoria esacerbata da FANS (NERD)	Rinite Congiuntivite L'asma è rara nei bambini Eccezionalmente sintomi cutanei, dolore addominale e ipotensione	Immediato (30'-180')	E' in causa soprattutto l'ASA (90%). Colpisce adolescenti/adulti con storia di asma, rinosinusite, poliposi nasale.
2	Malattia cutanea esacerbata da FANS (NECD)	Orticaria/ angioedema	Immediato (15'-60')	Storia di orticaria cronica attiva o in remissione.
3	Orticaria -angioedema indotto da FANS (NIUA)	Orticaria/ angioedema Vomito e dolore addominale sono rari	Immediato	Soggetti senza orticaria.

Reazioni di ipersensibilità immunomEDIATE ai FANS - selective reactors (SR)

- I pazienti presentano reazioni a 1 o più FANS appartenenti ad una classe chimicamente correlata. Le reazioni dipendono da un meccanismo immunologico: IgE-mediato o ritardato da linfociti T.

	Reazione clinica	Tempo di comparsa	Note
	Orticaria/angioedema o anafilassi indotti da singolo FANS (SNIUAA)	Immediato	Atopia, allergia alimentare o a farmaci
	Reazioni di ipersensibilità ritardata indotte da singolo FANS (SNIUDR)	Ritardato	Nessuna
	<p>Cute:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lievi: orticaria ritardata, eruzioni fisse, esantemi maculo papulari o bollosi, fotosensibilità, dermatite da contatto. -Gravi (rare): DRESS, AGEP, SYS, TEN. <p>Altri organi: epatite, polmonite, Nefrite (rare)</p>		

Work-up diagnostico-terapeutico

Selective reactors



□ Diagnosi

- Orticaria/angioedema o anafilassi indotti da singolo FANS (SNIUAA)
 - I test cutanei o le IgE ai pirazolonici sono positive fino al 40% dei pazienti adulti. Per gli altri FANS, l'attendibilità dei test cutanei non è documentata, ma possono dare indicazioni ad es. per il paracetamolo (Rutkowsky K Int Arch All Immunol 2012). Le IgE specifiche non sono utili.
 - Si ricorre al test di provocazione con il farmaco sospetto nei casi dubbi e a quello alternativo per accertare la cross-reattività.

- Reazioni di ipersensibilità ritardata indotte da singolo FANS (SNIUDR)
 - Patch test e IDT a lettura ritardata non sono validati e non sono studiati di routine.
 - Challenge : va considerato nelle forme cutanee lievi, utilizzando il farmaco sospetto nei casi dubbi e quello alternativo per accertare la cross-reattività. Nelle forme cutanee gravi o d'organo il challenge con il farmaco sospetto è controindicato, si può condurre con l'alternativo.

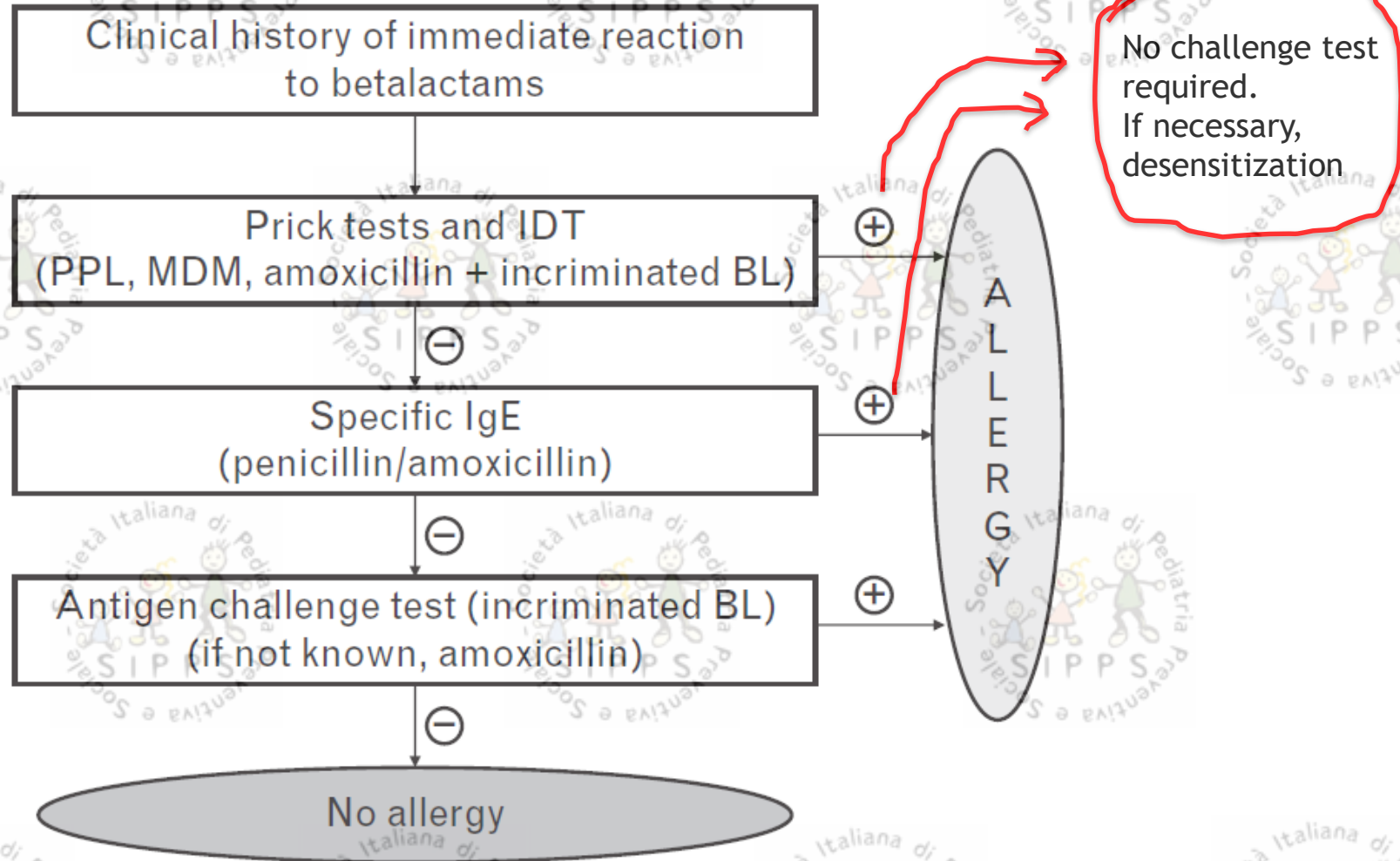
□ Gestione

- SNIUAA, SNIUDR. E' bene assicurarsi con il challenge che tolleri i farmaci non chimicamente correlati.

Dosaggio delle IgE specifiche

Molecola	Sens.	Spec.	Caratteristiche
β -lattamici (penicilloyl G e V, amoxi, ampi, cefactor)	0-50%	83-100%	Meno specifico e sensibile dei test cutanei (US Pract Par 2010, Torres MJ et al. Clin Tr All 2017). Potere predittivo positivo 45.5%, e negativo 77.1%. (Fontaine C, Allergy 2007) -Fino al 26% di falsi positivi per la presenza di IgE per feniletilamina con gruppo benzilico (PEA) (presente nel cibo, nei farmaci, nei batteri) che riconoscono anche PenV e PenG (Johansson JACI 2013). Res MJ et al
Morfina per allergia a NMBA	44-92%	91%	La positività in genere non indica una sensibilità al farmaco ma al gruppo ammonio quaternario comune ai NMBA. Per l'allergia a NMBA, potere predittivo positivo 77.4% e negativo 82%. (Torres MJ et al. Clin Tr All 2017, Rouzaire P Acta An Scand 2012, Laroche SD Anesthesiology 2011).
Pholcodina			
Suxametonio	44%	65-88%	Bassa sensibilità (Rouzaire P Acta An Scand 2012); Bassa specificità: positivo nel 65%-88% degli allergici e nel 3%-10% dei controlli tolleranti. (Ebo DG Allergy '07)
Clorexidina	91%	-	Alta sensibilità. 11/12 soggetti con test cutanei positivi aveva IgE positive per clorexidina, 10/10 con test cutanei negativi aveva IgE negative. (Garvey JACI '07)

Diagnosi delle reazioni immediate ai beta-lattamici

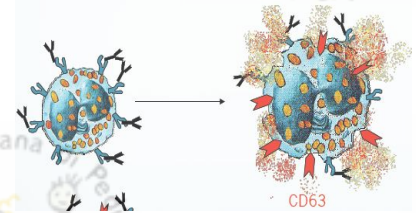


Basophil activation test

- In adulti, per i β -lattamici, compreso l'ac.clavulanico la sensibilità è del 22-55%, con specificità del 79-96% , per NMBA la sensibilità è del 64-85% con specificità del 93-100%, per pirazoloni la sensibilità è del 42-55%, con specificità del 86-100%, per i fluorochinolonici la sensibilità è del 90%, RCM specificità 46-62%, specificity 88-100%.
- I falsi negativi sono il 6-17% della popolazione. Un test negativo non esclude che il paziente possa reagire ad un metabolita del farmaco. (Mayorga C et al. Allergy 2016,71,1103).
- Il valore del BAT nei bambini non può essere stimato. (Gomes ER EAACI Drug Allergy Interest Group Allergy 2016; 71: 149-161)



- **LG Europa.**
BAT per β -lattamici, NMBA è raccomandato e complementare a altri test in vitro; può essere raccomandato per reazioni IgE mediate a pirazolonici, fluorochinolonici, RCM. In caso di gravissime reazioni o pz. ad alto rischio, andrebbe eseguito prima dei test in vivo. (Mayorga C. et al. Allergy 2016,71,1103. Hoffman HJ et al. Allergy 2015, 70,1393)



- **LG USA**
Sebbene il test sia in commercio, il protocollo non è standardizzato tra i laboratori per i markers, le procedure le concentrazioni dei farmaci. Nessun test è stato validato. (AAAI, ACAI Ann All Imm 2010,105,259)

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

28 APRILE - 1 MAGGIO 2017
Hotel Royal Continental, Napoli

- Introduzione
- Test cutanei e IgE
- Reazioni tardive
- Conclusioni

Reazioni non immediate

Test cutanei

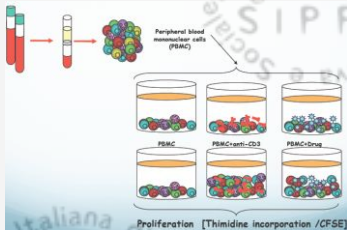


➤ **Intradermo a lettura ritardata** 24-48-72 ore

➤ **Patch test.** *Semplice, poco specifico, poco sensibile.*

- La **mancata standardizzazione** ne limita l'utilità (B). (Solensky R Practice Parameter. Ann All Asthma Imm 2010,105, 273) La concentrazione nonirritante è stabilita in alcuni casi ad es. Anticonvulsivanti Abacavir (ENDA-EAACI. Allergy 2013,68,702).
- Può essere utile per gli **anticonvulsivanti e i FANS**, ma studi sono necessari per chiarirlo. (Gomes ER et al. Pediatric EAACI Drug Allergy Interest Group Allergy 2016)

Test in vitro



➤ **Lymphocyte Transformation Test (LTT).**

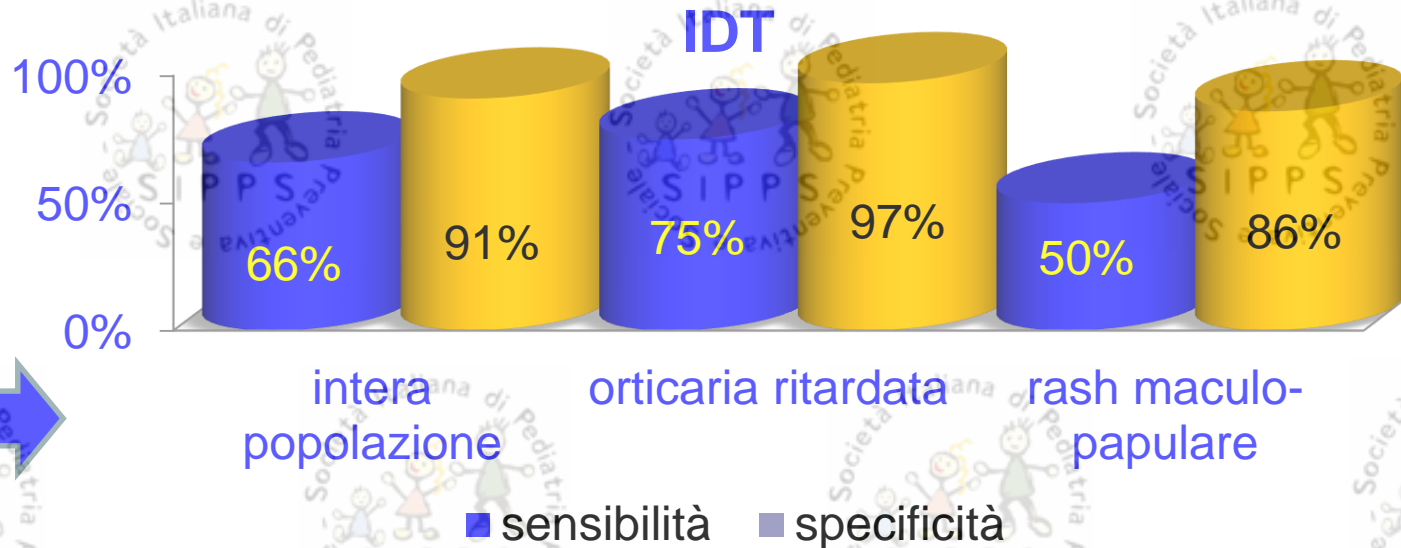
- Sensibilità 27%-88.8% specificità 63%-100%, variano a seconda del **farmaco** (è maggiore per betalattamici e anticonvulsivanti) e dei **sintomi** (alta per MPE, FDE, AGEP, DRESS), bassa nella SJS/TEN. Non certo il valore clinico (Mayorga L et al eNDA/EAACI Allergy 2016)
- Debole raccomandazione per diagnosi. Da utilizzare per la ricerca. (Gomes ER et al Pediatric EAACI Drug Allergy Interest Group Allergy 2016)

Rash/orticaria non immediati ai β -lattamici

- ❑ 88 bambini reclutati al pronto soccorso per **orticaria ritardata o rash maculopapulare** dopo assunzione di amoxi, amoxiclav, cefalosporina
- ❑ IDT con PPL, MDM, Amoxi, e se incriminata, cefalosporina letta a 20' e 48 hr,
- ❑ Patch test con il farmaco in causa letta a 48 hr,
- ❑ IgE per penicilline
- ❑ Challenge



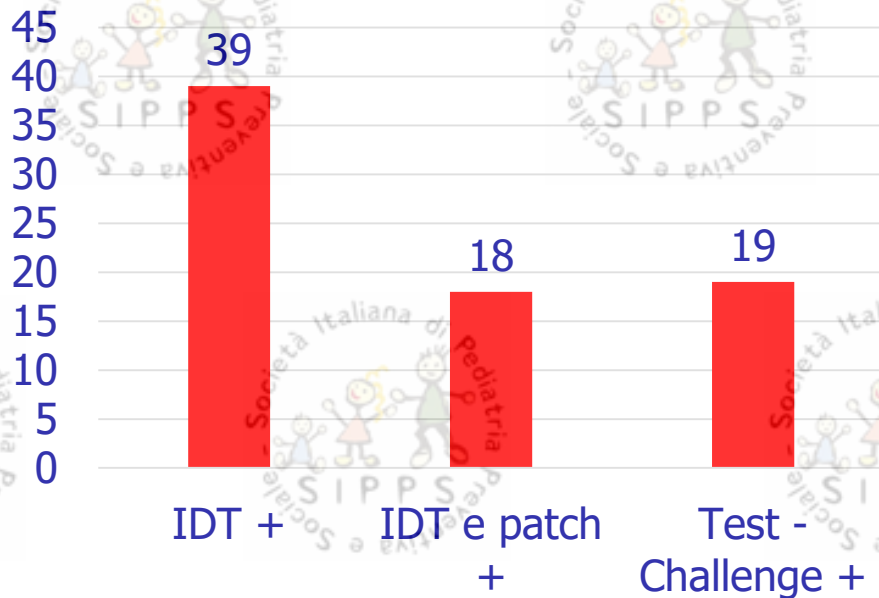
- ❑ Challenge con il farmaco in causa fu positivo in **6/88 (6.8%) soggetti**: 1 con amoxi, 3 con amoxiclav, 2 con cefalosporina). Nei challenge positivi comparve un **rash simile all'iniziale**. In **1 caso** la reazione fu **immediata** (30'), in **5 ritardata** (7-12 ore).



- ❑ IDT positiva per PPL, MDM, Amoxicillina e cefalosporina, in 11 (12.5%) casi di cui 4 reagirono al challenge.
- ❑ Le IgE per β -lattamici erano positive in 2 casi. In entrambi il challenge era negativo.
- ❑ Patch tests con il farmaco in causa e ID a lettura ritardata erano negativi in tutti i pazienti.

Reazioni non immediate ai β -lattamici

- 1026 bambini con anamnesi di reazioni non-immediate ai β -lattamici
- Patch tests, IDT a lettura ritardata, e se l'esito era negativo il test di provocazione condotto per 3 gg.
- In 300 bambini furono ricercati virus o Mycoplasma pneumoniae.



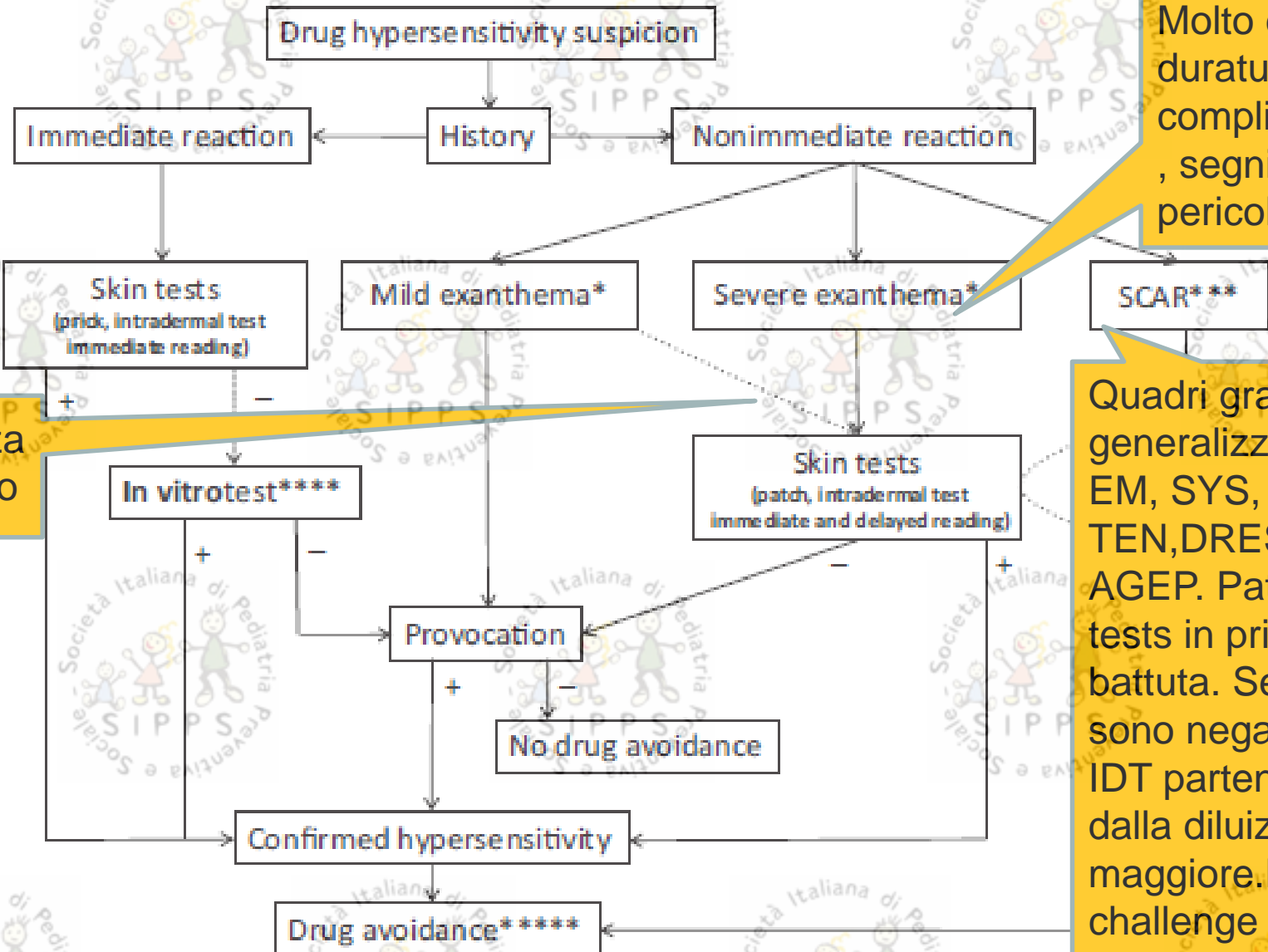
□ In 76/1026 (7.4%) fu confermata la reazione di ipersensibilità non-immediata ai β -lattamici.

- 39 ebbero IDT+
- 18 IDT e patch test+
- 19 challenge + con sintomi simili alla reazione anamnestica: in 16 orticaria con o senza angioedema, in 3 esantema maculopapulare

□ 66/300 bambini ebbero test positivi per virus (13 per adenovirus, 12 per EBV, 1 per parvovirus) o Mycoplasma Pneumoniae (40 pz.) e 2 avevano anche allergia ai β -lattamici.

❖ L' IDT a lettura ritardata appare utile per ridurre il rischio di challenge positivi. Il patch test non è indicato in caso di lievi reazioni ritardate (orticaria, rash).

Reazioni non immediate: procedimento diagnostico



Molto estesi, duraturi, complicanze, segni di pericolo

Quadri gravi, generalizzati, EM, SYS, TEN, DRESS, AGEF. Patch tests in prima battuta. Se sono negativi IDT partendo dalla diluizione maggiore. No challenge: rischio riacutizzazione

Presenza di dubbio

(Gomes ER Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group Allergy 2016; 71: 149–161)

Alleli HLA e screening

- Abacavir

I soggetti HLA-B*57:01 positivi non devono assumere abacavir per il rischio di sviluppare DRESS/DiHS (sensibilità 45.5–80%; specificità 97.6–99%) (Ma JD et al PLoS Curr 2010,7,2)

- Carbamazepina

L'allele HLA-B*15:02 è strettamente associato con SJS/TEN negli Asiatici per cui EMA e FDA raccomandano di studiarlo prima di iniziare la terapia.

- Allopurinolo

L'allele HLA-B*58:01 si associa con DRESS and SJS/TEN sia negli asiatici che nei caucasici e il suo screening è raccomandato dall' American College of Rheumatology ma non da FDA per la scarsa specificità e la rarità della reazione da allopurinolo.

Gestione dopo la diagnosi

- ❑ Desensibilizzazione. Va praticata se la patologia mette in pericolo di vita e un farmaco alternativo efficace non è disponibile.

- ❑ Prevenzione
 - Evitare il farmaco responsabile;
 - Evitare farmaci crossreagenti, correlati strutturalmente o funzionalmente;
 - Utilizzare farmaci per via orale invece che parenterale;
 - Avere a disposizione le indicazioni fornite dallo specialista e presentare sempre il referto delle prove allergologiche a qualsiasi medico che prescrive farmaci o in occasione di ricoveri;
 - In caso di alto rischio di reazione da ipersensibilità:
 - Seguire il piano di azione fornito dallo specialista su quali farmaci di soccorso utilizzare (adrenalina (Anafilassi), anti H1 e corticosteroidi) e quale comportamento tenere;
 - Evitare beta-bloccanti, che possono aggravare la reazione e diminuire l'efficacia della terapia con adrenalina.

Conclusioni

- ❖ All'anamnesi, ponderare i sintomi e la cronologia della reazione.
- ❖ Non definire un bambino allergico ad un farmaco senza averlo dimostrato attraverso specifiche indagini allergologiche.
- ❖ Il risultato negativo dei test cutanei e in vitro, non esclude che il farmaco non sia tollerato.
- ❖ Il test di provocazione resta il gold standard, ma non è raccomandato:
 - se i test di laboratorio sono positivi,
 - nelle gravi reazioni cutanee sistemiche (SCAR)
 - coinvolgimento degli organi interni o ematopietici
 - nella grave anafilassi, se il farmaco è difficilmente necessario in futuro e le alternative con struttura non correlata, sono disponibili
 - se il paziente ha malattie concomitanti che possono essere aggravate dal challenge, come orticaria o asma non controllata.

Grazie!

carlo.caffarelli@unipr.it

