

Reazioni avverse a farmaci

Dr.ssa Camilla Di Paolo
S.S.V.D. Allergologia
A.O. Spedali Civili Brescia

REAZIONI AVVERSE A FARMACI (RAF)

•REAZIONI PREVEDIBILI AUMENTATE (TIPO A) O

- Sovradosaggio
- Alterazione curva dose-risposta
- Effetti collaterali
- Effetti secondari
- Interazioni farmacologiche

•REAZIONI IMPREVEDIBILI BIZZARRE (TIPO B) O

- Intolleranza
- Idiosincrasia
- Allergia (Gell e Coombs)
- Pseudoallergia

••

(*) secondo recente nomenclatura EAACI (2001):

- ipersensibilità allergica (IgEmediata; non IgEmediata)
- ipersensibilità non allergica

REAZIONI IMPREVEDIBILI O BIZZARRE (TIPO B)

ipersensibilità allergica (IgEmediata; non IgEmediata): allergia vera e propria

ipersensibilità non allergica:

1.intolleranza (effetti collaterali a dosi subterapeutiche: es. tinnito dopo singola dose di ASA)

2.idiosincrasia (effetti non attribuibili nè a proprietà farmacologiche, nè a meccanismi immunomediati, bensì a difetti metabolici o enzimatici geneticamente determinati)

3.pseudoallergia (quadri clinici sovrapponibili a quelli dell'allergia, ma meccanismo immunomediato non dimostrabile)

FATTORI PREDISPONENTI ALLE REAZIONI ALLERGICHE

•FATTORI LEGATI AL PAZIENTE:

- Età ↑
- Sesso femminile
- Metabolismo (slow acetylator)
- HLA
- Malattie concomitanti (AIDS; M.I.) ed eventuali terapie concomitanti (es. betabloccanti)

•Atopia ⇒ NO aumentata frequenza, SI' maggiore gravità

•FATTORI LEGATI AL FARMACO:

- Precedenti reazioni
- Pm ↑
- Via di somministrazione (TOPICA > im/ev > os)
- Quantità somministrata (es. penicillina ad alte dosi e AE) e durata del trattamento
- Esposizione occulta a tracce di farmaci (es. contaminazione alimentare)

DIAGNOSI DI RAF



1. ANAMNESI:

- **Nome del farmaco**, via di somministrazione
- A che punto del trattamento si è verificata la reazione
- **Caratteristiche cliniche della reazione**, quali organi coinvolti
- Pregressa esposizione a stesso farmaco o a farmaci simili
- Motivo della somministrazione
- Altri farmaci assunti al momento della reazione
- Trattamento medico richiesto per gestire la reazione avversa
- Tempo trascorso dal verificarsi della reazione avversa
- Successiva esposizione a farmaci simili
- Sintomi simili senza assunzione di farmaci

DIAGNOSI DI RAF



2. TEST IN VIVO:

CUTIREAZIONI: Prick test ed intradermoreazioni a lettura immediata e ritardata

- **solo** per reazioni IgE-mediate o cellulo-mediate
- Con farmaco responsabile della reazione e/o farmaci potenzialmente cross-reattivi
- Il “pomfo di prova” non funziona
- Attenzione alle concentrazioni utilizzate (effetto irritante)
- Non hanno valore predittivo se il paziente non ha mai assunto il farmaco.

TEST DI TOLLERANZA (non scatenamento): per farmaco alternativo

TEST EPICUTANEI (patch test/ fotopatch test): per dermatiti da contatto (meccanismo cellulo-mediato)

(TEST DI SCATENAMENTO IN DOPPIO CIECO CONTRO PLACEBO)

MAI

Esecuzione dei test in vivo se:

- Vasculiti severe
- Dermatiti esfoliative
- s. Stevens-Johnson
- Reazione a farmaci con eosinofilia
- Epidermolisi Tossica Necrotica (s. Lyell)

DIAGNOSI DI RAF

3. TEST IN VITRO:



- **dosaggio delle IgE specifiche (RAST)**

- però: pochi farmaci (penicilloyl G e V, amoxicillina, ampicillina, cefaclor, insuline, miorilassanti, lattice, ossido di etilene, ecc.)

- RAST + : sicuro significato diagnostico**

- RAST - : non esclusa la sensibilizzazione**

- **eosinofilia**

- **Triptasi**

- ALT, AST, creatinina, LDH

- autoanticorpi antinucleo: anti-istone (Lupus iatrogeno)

- CH50, C3, C4, C2

- Funzionalità epatica e renale, indici di colestasi

- G6PDH

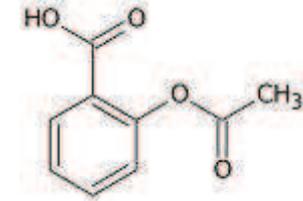
- LTT (lymphocyte transformation test): misura della proliferazione dei T vs. un farmaco in vitro ⇒ cloni T specifici

- CAST (cellular antigen/allergen stimulation test): metodica ELISA, determinazione dei sulfidoleucotrieni LTC4, LTD4, LTE4 prodotti dai basofili stimolati

- **BAT** (basophil activation test)/**FAST** (flow-cytometric allergen stimulation test): CD63, CD203c



ASA e FANS



- tranne rari casi di reazioni IgE-mediate (in particolare pirazolonici), in genere responsabili di reazioni di ipersensibilità non allergiche (un tempo “pseudoallergiche”)
- meccanismo legato a **inibizione della COX**, con shift metabolico verso la via della 5-LO ⇒ ↑ produzione di leucotrieni ad attività broncospastica (LTC₄, LTD₄, LTE₄) e chemiotattica (LTB₄ ed HETEs)

- Alla prima somministrazione
- Dose-correlate
- Reazioni a più FANS
- Test cutanei non diagnostici
- Reazione avversa a singolo FANS
- Reazioni avverse multiple a FANS
- Orticaria cronica esacerbata da FANS
- ASA syndrome (sinusite-poliposi-asma)

- Paracetamolo
- Nimesulide/Piroxicam
- Coxib



Test di tolleranza con FANS alternativo/ Coxib

ANESTETICI LOCALI

• esteri dell'acido benzoico ed amidi:

procaina (Novocaina)
tetracaina
benzocaina

lidocaina (Xylocaina, Luan)
mepivacaina (Carbocaina)
bupivacaina (Marcaina)
articaina (Ultracain)
prilocaina (Optocain)

(esteri: alta crossreattività; amidi: scarsa reattività crociata)

• incidenza di reazioni allergiche vere **molto bassa** (solo 1% IgE mediate)

• reazioni avverse in corso di anestesia locale:

1. legate direttamente all'AL
 - *per effetti collaterali o tossici
 - *per vera reazione allergica (quasi esclusiva per gli esteri)
2. dovute ai conservanti (metabisolfiti; paraossibenzoati, presenti nella lidocaina)
3. provocate dallo stress emotivo e dalla tecnica di anestesia (es. peridurale o subaracnoidea malessere generale, sincope)
4. Contenuto di adrenalina



**Test cutanei e di tolleranza con anestetico locale alternativo,
senza adrenalina**

ANESTETICI GENERALI

- Anafilassi intraoperatoria: miorilassanti, ipnoinducenti, oppioidi...ma anche FANS e antibiotici, lattice. (Considerare colloidali e protamina).
- Istamino-liberazione aspecifica, più raramente sensibilizzazione IgE mediata
- Cross-reattività tra curari possibile, testarne più di uno, in base alle indicazioni.



**Occorre sapere quali farmaci sono stati utilizzati:
Il paziente deve richiedere COPIA DELLA CARTELLA CLINICA**



Test cutanei con i farmaci utilizzati e, soprattutto se necessità di intervento imminente, eventuali farmaci alternativi.

LATTICE

- L'allergia IgE mediata al lattice è più frequente negli operatori sanitari, nei pazienti sottoposti a numerosi interventi chirurgici (portatori di spina bifida), lavoratori dell'industria, altri tipi di esposizione professionale
- Soggetti atopici con RAST positivo per lattice, specie se in assenza di sintomi da contatto/ inalazione: probabilmente sono sensibilizzati alla profilina.
- Diagnostica molecolare:
 - Hev b 1, 3, 5: bambini portatori di anomalie congenite
 - Hev b 5, 6.02: operatori sanitari
 - Hev b 8: profilina- se positività isolata la sensibilizzazione è asintomatica, il paziente non è a rischio di sintomi a contatto con il lattice
((Quercia O, et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009))

Antibiotici Beta-lattamici

- Reazioni di qualsiasi classe di Gell e Coombs, reazioni immunomediate non da ipersensibilità, altre reazioni incluse le SCAR.
- Se anamnesi suggestiva:
 - PRIST e RAST per beta-lattamici (IgE per penicilloylG, penicilloyl V, ampicillina, amoxicillina, cefaclor)
 - test cutanei a lettura immediata e ritardata (prick test e intradermoreazioni con PPL, MDM, amoxicillina, ampicillina, cefaclor ed eventuali altri farmaci, patch test con i farmaci).
- Attenzione:
 - i test si negativizzano in fino al 100% dei pazienti a 5 anni dall'esposizione
 - I test non sono predittivi di reazioni non immunomediate
 - Cross-reattività penicilline cefalosporine dal 30% a <5%, ancora minore con carbapenemi
 - Eseguire i test può risensibilizzare il paziente, eventualmente ripeterli dopo 30 giorni

-  **Test cutanei a lettura immediata e ritardata + RAST**
-  **Eventuale test di tolleranza a farmaco alternativo**
-  **Desensibilizzazione**

Altri antibiotici

- Chinolonici
- Bactrim
- Macrolidi

Test cutanei non validati, non esiste il RAST



Test cutanei a lettura immediata e ritardata
(se non controindicati)

Mezzi di contrasto iodati e Gadolinio

- Rare reazioni IgE mediate, più spesso istamino-liberazione aspecifica
- Mezzi di contrasto a bassa osmolarità, cross-reattività imprevedibile
- Test cutanei non validati ma comunque indicati, sia a lettura immediata che ritardata: positività ai test cutanei correla con il rischio di anafilassi, non evitabile con la premedicazione a base di anti-istaminico e cortisonico.



Test cutanei a lettura immediata e ritardata



In base alla gravità della reazione consigliare un mezzo di contrasto differente, previa premedicazione con steroide e anti-istaminico da assumere 13-7-1 ora prima della procedura.

Altri farmaci

- Chemioterapici
- Allopurinolo
- Anti virali, anti retrovirali
- Anti-epilettici
- Eparine
- Insulina
- Glucocorticoidi
- Integratori
- Eccipienti
- ...nuovi farmaci...

...e altre reazioni

- Prurito sine materia
- Prurigo nodulare
- Orticaria cronica spontanea
- Angioedema da ACE-inibitori
- LES da farmaci
- Fotosensibilità

Desensibilizzazione

- Progressiva desensibilizzazione di mastociti e basofili indotta dall'esposizione all'antigene completo, con conseguente incremento della soglia antigenica richiesta per l'attivazione cellulare ed il rilascio di mediatori.
- Sia in caso di reazioni IgE mediate che non.
- No nelle vasculiti da farmaci, malattie d'organo, SCAR.
- Solo in caso il farmaco sia assolutamente necessario e non sostituibile.
- Protocolli rapidi e lenti.
- Soprattutto antibiotici, chemioterapici, antiretrovirali, antitubercolari, ASA.

Desensibilizzazione

- Procedura per via parenterale o orale.
- Iniziare la somministrazione da un dosaggio di circa 1:10000-1:1000000 della dose terapeutica.
- Raddoppiare la dose ogni 15-30 minuti, in genere la dose terapeutica si raggiunge in 4-8 ore.
- Sospendere beta-bloccanti, asma bronchiale sotto controllo, eventuale premedicazione.
- Procedura in terapia intensiva, reparto ospedaliero, Day Hospital in base alla gravità della precedente reazione e all'esito dei test cutanei.
- N.B. La tolleranza si mantiene soltanto con l'assunzione quotidiana del farmaco.

Conclusioni

Il paziente deve conoscere quali sono i farmaci che gli hanno procurato reazioni

Spesso l'unico modo per dimostrare l'ipersensibilità ad un farmaco è quello di ri-somministrarlo al paziente, ma non è etico! Quindi si testano le alternative.

Le forme di ipersensibilità a farmaci, salvo rare eccezioni, si verificano nei confronti di una singola categoria. Quindi un paziente con pregressa reazione avversa non presenta un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di reazioni avverse a farmaci di categoria differente.

