

REAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ A FARMACI

Maurizio Giuseppe Severino, Sergio Testi, Giuseppe Ermini, Stefania Capretti, Donatella Macchia, Mariangela Manfredi, Paolo Campi

U.O. Allergologia Immunologia Clinica °U.O.

Laboratorio Immunologia Allergologia Azienda Sanitaria di Firenze

Introduzione

Definizione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come reazioni avverse a farmaci (RAF) "tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, ad eccezione dei fallimenti terapeutici, degli avvelenamenti intenzionali o accidentali, degli errori di somministrazione e dell'abuso".

Classificazione

Le RAF si distinguono in prevedibili e non prevedibili (Tab. 1). Lo Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica ha il compito di valutare le RAF non prevedibili, che costituiscono circa il 25% di tutte le RAF, e, tra queste, in particolare quelle da ipersensibilità, sia allergiche che non allergiche.

L'invio allo specialista in Allergologia e Immunologia Clinica (AIC) di un paziente con effetti collaterali da farmaci è inappropriato.

Tab. 1 Classificazione delle Reazioni Avverse a Farmaci (da Adkinson modificata)

Prevedibili o di tipo "A" (augmented) "dose-dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali"	Non prevedibili o di tipo "B" (bizarre) "dose-indipendenti, non correlate all'azione farmacologica ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti"
<u>Effetti collaterali</u> : strettamente correlati all'azione farmacologica principale, il loro manifestarsi dipende dalla grande variabilità della tolleranza individuale. Ad esempio: sonnolenza da antistaminici, emorragia gastro-enterica da aspirina. <u>Effetti secondari</u> : conseguenza indiretta della principale azione farmacologica. Ad esempio: candidosi da antibiotici o corticosteroidi. <u>Da sovradosaggio</u> o concentrazione eccessiva del farmaco a livello recettoriale. Ad esempio: morfina ed epatopatie, aminoglicosidici ed insufficienza renale. <u>Interazioni farmacologiche</u> . <u>Correlazioni specifiche farmaco/malattia</u> . Ad esempio: rash da ampicillina in corso di mononucleosi infettiva.	<u>Da idiosincrasia</u> : da difetti metabolici o deficienze enzimatiche geneticamente determinati, non manifesti in condizioni normali, ma che si evidenziano solo dopo l'assunzione di particolari farmaci. Ad esempio: emolisi da primachina ed altri farmaci ossidanti in soggetti con deficit di G6PDH. <u>Da intolleranza</u> : da abbassamento della soglia alla normale azione farmacologica del farmaco con un effetto quantitativamente aumentato ma qualitativamente normale. Ad esempio: tinnitus da chinino o salicilati. <u>Da ipersensibilità</u> : 1) <u>allergiche</u> : mediate da meccanismi immunologici noti. 2) <u>non allergiche (pseudo-allergiche o anafilattoidi)</u> : mimano le reazioni IgE-mediate ma non sono mai stati dimostrati meccanismi immunologici.

Dati epidemiologici

Le RAF sono una patologia con importante impatto socio-economico in costante crescita in tutti i paesi del mondo. Si calcola che nei paesi occidentali il 10-15% dei pazienti ospedalizzati va incontro a RAF di cui il 6,7% sono da considerare reazioni gravi o mortali. I ricoveri al Pronto Soccorso sono causati per il 3,1 fino al 6,2% da RAF. L'anafilassi acuta da farmaci in Gran Bretagna e' intorno a 100 casi/milione/anno; i casi di anafilassi da anestesia generale sono 1/13.000 e da miorilassanti 1/6.500. Per quanto attiene ai decessi da RAF essi sono stati 3,2/1.000 pazienti ospedalizzati negli USA, mentre in Danimarca sono stati 6/milione/anno.

Riguardo alla frequenza con la quale le varie classi di farmaci provocano reazioni da ipersensibilità, ai primi posti troviamo betalattamici e FANS, seguiti dagli antibiotici non betalattamici (tabella II).

Tab. 2 Reazioni avverse per singole classi di farmaci in 6.500 pazienti esaminati dal 1988 al 2004 presso il Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio a Firenze

Classi di farmaci	N° di reazioni	%
Betalattamici	2.387	22,5
ASA	2.058	19,4
Altri FANS	1.549	14,6
Pirazoloni	1.368	12,9
Antibiotici non betalattamici	1.135	10,7
Cotrimossazolo	615	5,8
Sulfamidici	42	0,4
Anestetici locali e generali	488	4,6
Mezzi di contrasto radiografico	63	0,6
Insulina	4	0,03
Altri farmaci	859	8,1
Totale	10.610	100

Percorsi diagnostico-terapeutici

Il percorso diagnostico-terapeutico approvato dalla Regione Toscana nel 2003 prevede livelli di competenza con tappe ben precise.

Il percorso (tabella III) parte dal livello di base, costituito dal Medico non specializzato in AIC, che può essere un M.M.G. o anche un Medico Ospedaliero o uno Specialista Ambulatoriale di altra disciplina. E' compito di questo livello raccogliere un'anamnesi accurata, procurare e valutare tutti i documenti sanitari utili a definire le RAF riferite dal paziente, qualora non siano giunte alla personale osservazione del Medico, oppure di prescrivere tutti quegli esami ematici e/o strumentali utili a definire meglio l'eziopatogenesi della RAF qualora questa sia in corso. La maggior parte dei casi dovrà trovare

soluzione a questo livello, e comunque tutti dovranno essere risolti per lo meno in via provvisoria per rispondere alle esigenze terapeutiche immediate del paziente. Quando appropriato, il paziente verrà inviato al I° o al II° livello, con una relazione scritta ed i documenti sanitari di cui sopra.

Tab. 3 Percorso diagnostico-terapeutico della Regione Toscana per livelli di competenza

Livello	Medico/Struttura	Prestazioni assicurate
Livello base	Medico non specialista in A.I.C. (Allergologia Immunologia Clinica)	Anamnesi accurata Esame obiettivo Prescrizione di esami ematici e/o esami strumentali, nel corso della reazione Valutazione dei documenti sanitari (cartella clinica tenuta dal Medico di M.G., cartelle cliniche di ricovero, cartelle anestesiolgiche, libretti di vaccinazione, referti di analisi o prove strumentali o prove allergologiche, referti di P.S. ecc) Management del paziente e/o invio al livello 1 o 2 con relazione scritta.
Livello I	Medico specialista in AIC	Anamnesi allergologica Prove allergologiche "complementari" per inalanti e alimenti
Livello II	Struttura ospedaliera di A.I.C. specializzata in RAF ed aderente ad una rete regionale di Centri Specializzati	Prescrizione di IgE sieriche verso i farmaci e triptasi Management delle reazioni avverse ad anestetici locali Test di tolleranza con farmaco alternativo Educazione del paziente Consulenze ai Medici di M.G. Consulenze ai reparti di degenza
Livello III	Struttura ospedaliera di A.I.C. specializzata in RAF e affiancata da Laboratorio di Immunologia ed Allergologia (Centro/i Regionale/i di Riferimento)	Coordinamento della rete regionale dei Centri di 1° livello Organizzazione di corsi di formazione ed aggiornamento Aggiornamento periodico dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei protocolli regionali Consulenza ai Centri di 1° livello Management delle RAF in regime ambulatoriale o di ricovero, ivi compresi i test cutanei con farmaci Diagnostica in vitro di 2° livello

Antibiotici Betalattamici

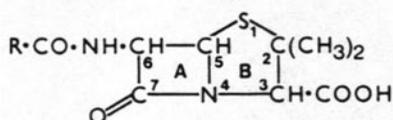
Classificazione

I β -lattamici sono antibiotici accomunati dalla presenza dell'anello β -lattamico. I β -lattamici comprendono penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobactami ed inibitori delle betalattamasi.

Penicilline

Le penicilline sono derivate dall'acido 6-amino-penicillanico; questo nucleo è composto da un anello tetra-atomico β -lattamico e da un anello penta-atomico tiazolidinico (Fig1). Il gruppo NH_2 in posizione C_6 dell'anello β -lattamico lega una catena laterale R che varia da molecola a molecola.

Fig. 1: struttura generale delle penicilline

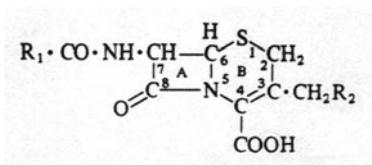


La penicilline in commercio sono:

- benzilpenicillina o penicillina G, fenossimetilpenicillina o penicillina V, benzilpenicillina benzatinica
- aminopenicilline: amoxicillina, ampicillina, bacampicillina
- penicilline penicillinasi-resistenti: oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina, flucloxacillina
- penicilline antipseudomonas: carbossipenicilline: carbenicillina (non più in uso), ticarcillina, temocillina ureidopenicilline: mezlocillina, piperacillina

Cefalosporine

Il nucleo strutturale delle cefalosporine è rappresentato dall'acido 7-aminocefalosporanico, formato anch'esso da un nucleo tetra-atomico β -lattamico (A), unito in questo caso a un anello esa-atomico diidrotiazinico (B) (Fig.2). Catene laterali possono essere legate a questa struttura: R_1 e R_2 .

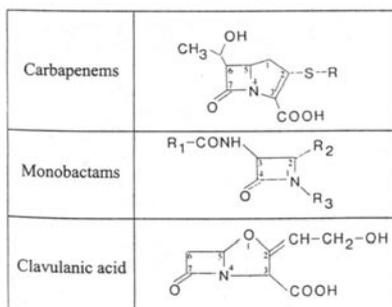
Fig. 2: struttura generale delle cefalosporine

Le cefalosporine in commercio sono: cefaclor, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefamandolo, cefadroxil, cefatrizina, cefotaxima, cefotetan, cefonicid, cefoxitina, ceftriaxone, ceftizoxima, cefixima, cefepime, cefodizima, cefatamet, cefradina, cefoperazone, cefpodoxima, ceftexolo, ceftibuten, cefuroxima, cefmetazolo, cefprozil.

Carbapemi

La struttura base dei carbapemi è in figura 3. I carbapemi in commercio sono meropenem e imipenem.

Sono molecole a struttura monociclica, rappresentata dall'acido 3-amino-monobactamico. L'unico monobactamico impiegato in terapia è l'aztreonam (Fig.3).

Fig. 3: struttura generale dei carbapenemi, monobactami ed ac. clavulanico
Monobactami.

Inibitori delle betalattamasi

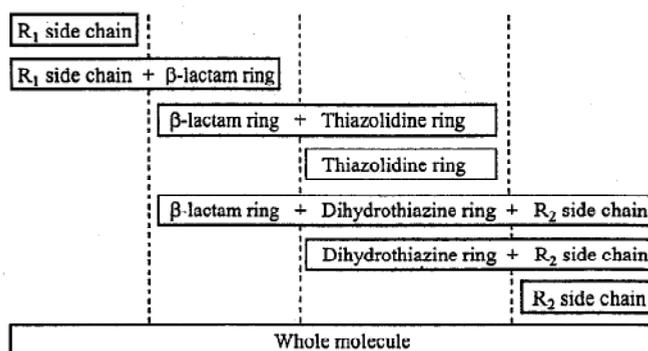
Anche queste molecole possiedono un anello β -lattamico e vengono usate in associazione con altri β -lattamici (Fig 3). Sono: acido clavulanico, sulbactam e tazobactam.

Reattività crociata tra β -lattamici

L'epitopo allergenico varia da paziente a paziente e può comprendere, isolatamente o in associazione fra loro, una catena laterale, l'anello β -lattamico, quello tiazolidinico o diidrotiazinico Fig.4

Fig.4: Determinanti allergenici dei β -lattamici da Gruchalla

Heterogeneity of Allergenic Determinants:



Per cui di fatto la reattività crociata fra gli antibiotici β -lattamici è estremamente varia e raramente coinvolge tutti i β -lattamici nello stesso paziente: in questi casi l'epitopo è costituito solo dall'anello β -lattamico.

Epidemiologia

I β -lattamici sono gli antibiotici più impiegati (65-70% del consumo): sia per questo motivo che per la loro immunogenicità sono i farmaci più spesso causa di reazioni allergiche.

Reazioni allergiche da penicilline sono riportate con frequenza da 0,7% a 10% dei trattamenti ed in particolare: 4,5% di orticaria, 2% di reazioni sistemiche, 0,2% di shock anafilattico e 0,02% di casi fatali. Sono responsabili del 75% degli shock anafilattici fatali negli U.S.A. Le penicilline orali producono minori reazioni allergiche (0,3%) rispetto alla penicillina i.m. (3%). Comunque reazioni anafilattiche fatali sono state provocate anche dalla somministrazione orale di penicillina, ampicillina ed altre penicilline semisintetiche.

Quadri clinici

L'allergia ai β -lattamici può essere causa di quasi tutti i quadri clinici delle reazioni a farmaci: per questo ha sempre costituito un modello di

studio universale. Le reazioni allergiche si dividono abitualmente, in base al meccanismo immunologico, nei 4 gruppi di Gell e Coombs (Tab. 4) o, in base alla comparsa dei sintomi, in immediate (comparsa entro 1 ora dalla somministrazione) e non immediate (dopo 1 ora).

Tab. 4: classificazione delle reazioni allergiche a farmaci secondo Gell e Coombs

Tipo	Meccanismo immunologico	Quadri clinici	Test specifici disponibili
I°	IgE	shock, orticaria-angioedema, asma, rinite	prick test, intradermo, test in vitro
II°	IgG, IgM; reazioni citolitiche-citotossiche	anemia emolitica	solo test in vitro, disponibili in laboratori specialistici di ricerca
III°	Immunocomplessi	malattia da siero, vasculiti	solo test in vitro, disponibili in laboratori specialistici di ricerca
IV°	Linfociti T	rash morbilliformi e maculo-papulari, dermatite da contatto, Stevens-Johnson? Lyell? patologie d'organo?	Patch test, intradermo-reazioni a lettura ritardata, test in vitro

Diagnosi

Il percorso diagnostico è il seguente:

- anamnesi
- determinazione IgE specifiche sieriche
- test cutanei
- test di tolleranza

Anamnesi

L'anamnesi deve accertare:

- a) il tempo intercorso fra l'assunzione del farmaco e l'inizio della reazione;
- b) il tempo trascorso tra la reazione ed i test diagnostici.
- c) altri farmaci assunti contemporaneamente
- d) da quanti giorni è iniziata la terapia
- e) il trattamento ricevuto per risolvere la reazione
- f) altre reazioni avverse a farmaci, sia prima che dopo l'episodio

Al riguardo è utile seguire il questionario dell'ENDA (European Network of Drug Allergy), il gruppo di studio sull'allergia ai farmaci dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica, pubblicato anche in italiano.

Tests cutanei per inalanti e alimenti

È importante valutare se coesiste anche una allergia ad alimenti in quanto in alcuni casi la reazione può essere stata provocata dall'allergia da un alimento assunto insieme al farmaco.

Test in vitro

La ricerca delle IgE specifiche in vitro mediante test commerciali ampiamente disponibili quali il CAP® (Phadia) ha alcuni vantaggi rispetto ai test cutanei:

- non comporta rischio per i pazienti
- si può effettuare nei pazienti con malattie cutanee intercorrenti e in quelli che assumono antistaminici per i quali non è possibile utilizzare le prove cutanee
- fornisce risultati quantitativi e comparabili

Ha come svantaggi:

- minore sensibilità
- minore specificità in caso di elevati livelli di IgE totali
- maggior costo
- maggior tempo d'esecuzione
- disponibilità di pochi allergeni: penicilloile G e V, amoxicilloile, ampicilloile, cefaclor.

La ricerca delle IgE verso altri β -lattamici e verso i determinanti minori può essere effettuata usando come fase solida il sefarosio epossidato, metodica disponibile solo in alcuni centri di ricerca. Mediante questa metodica abbiamo evidenziato IgE specifiche sieriche in numerosi casi di reazioni alle cefalosporine, oltre che verso altre famiglie di antibiotici come chinoloni, rifampicina, vancomicina, eritromicina e trimetoprim.

Altri test: 1) il test di trasformazione dei linfociti o LTT (lymphocyte transformation test) è limitato a centri di ricerca: non è da considerarsi un esame di routine ma bensì un test complementare, 2) FAST o FLOW-CAST® (Bühlmann) non c'è ancora in letteratura sufficiente evidenza riguardo a sensibilità e specificità.

Il dosaggio sierologico dell'istamina e della triptasi mastocitaria, effettuato nelle ore successive alla reazione, è utile nei casi dubbi per accertare la natura anafilattica dell'evento.

Tests cutanei per β -lattamici

In quali casi effettuare i test cutanei - Le prove cutanee sono predittive nelle reazioni di I e IV tipo e quindi nei casi seguenti:

- reazioni anafilattiche/anafilattoidi*
- orticaria-angioedema, broncospasmo, rinite, congiuntivite*
- dermatite da contatto#
- eritema multiforme#
- eruzioni esantematiche#
- eritema fisso da farmaci#
- esantema acuto pustoloso generalizzato (acute generalized exanthematous pustulosis) #
- reazioni fotoallergiche#
- porpora/vasculite leucocitoclastica#
- sindrome di Stevens-Johnson#
- sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) #

* impiegare prick ed intradermoreazioni in prima istanza

impiegare il patch test in prima istanza.

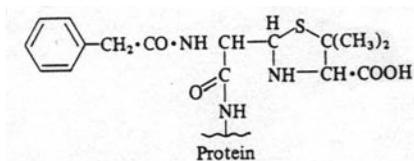
In tutte le altre reazioni allergiche i test cutanei non sono predittivi: febbre, reazioni ematologiche, reazioni autoimmuni, malattia da siero, reazioni epato-cellulari e/o colestatiche, nefropatie, pneumopatie ed altri coinvolgimenti d'organo.

Quali test effettuare - I tests cutanei sono rappresentati dal prick, intradermoreazione (a lettura immediata e ritardata) e patch test.

Reattivi da impiegare - vengono testati di routine il determinante maggiore della penicillina G o PPL (Penicilloyl-Poli-Lysine), la miscela di determinanti minori o MDM (Minor Determinant Mixture: benzilpenicillina e benzilpenicilloato), amoxicillina e cefuroxim. E' importante l'impiego anche di β -lattamici come tali perché spesso l'epitopo allergenico è costituito da una catena laterale o dall'anello diidrotiazinico o tiazolidinico. A questa batteria vengono aggiunti altri β -lattamici in base alla storia clinica.

I β -lattamici possono in condizioni fisiologiche legarsi con legami covalenti nel plasma a macromolecole per formare complessi multivalenti apteni-carrier. In particolare l'anello β -lattamico, che è instabile, si apre e si lega con gli aminogruppi lisinici da cui si forma il penicilloile (Fig.5).

Fig.5 Struttura del benzilpenicilloile



Interpretazione dei risultati

Il livello di ipersensibilità diminuisce con il tempo, con una cinetica estremamente diversa da paziente a paziente. In generale si negativizzano prima i test sierologici e successivamente i test cutanei. E' quindi importante effettuare le prove allergologiche al più presto, dopo una reazione, anche se non prima di un mese. E' quindi possibile che dopo anni, ma a volte anche dopo mesi da una reazione allergica i test risultino negativi. E' quindi necessario un test di tolleranza ed una ripetizione dei test cutanei dopo circa un mese dal test di tolleranza.

I pazienti con reazioni di tipo ritardato, cellulo-mediato, mantengono più a lungo la positività cutanea rispetto a quelli con reazioni di tipo immediato, IgE-mediato.

Test di tolleranza

Anche utilizzando nelle prove cutanee numerosi determinanti, circa il 30% dei pazienti necessita una risomministrazione controllata per confermare o escludere la sensibilizzazione. In pazienti con anamnesi suggestiva di una reazione ad un β -lattamico e con prove cutanee e sierologiche negative dovrà essere effettuato il test di tolleranza con il farmaco sospetto.

Il test di tolleranza trova indicazione nei casi in cui vengono riferite reazioni a tipo orticaria, angioedema, rash morbilliformi o maculo-papulari oppure quando i sintomi riferiti sono vaghi, soggettivi, non suggestivi di reazioni immuno-mediate (Tabella IV) o quando il rapporto tra assunzione del farmaco e sintomi è molto dubbio. Deve essere evitato in caso di sospette reazioni gravi quali shock, edema della glottide, eruzioni cutanee di tipo bolloso, interessamento viscerale (epatopatie, nefropatie) o ematico (citopenie) e quando il rapporto tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi è molto chiaro. Sebbene studi prospettici non siano disponibili, dopo un test di tolleranza con β -lattamico è prudente ripetere il prick test e l'intradermoreazione dopo circa un mese per verificare se il test di tolleranza abbia ri-sensibilizzato o neo-sensibilizzato il paziente.

Le indicazioni da parte dell'ENDA per i test di tolleranza con antibiotici, in linea generale sono:

1. escludere un'etichetta di allergia a farmaci in una storia non suggestiva e con sintomi che possono ricordare le reazioni vasovagali
2. dimostrare sicuro un farmaco che non è strutturalmente correlato in un paziente allergico a farmaci (ad esempio: test di tolleranza con macrolidi in un paziente allergico ai β -lattamici). In questi casi l'utilità del test è soprattutto psicologica: convincere un paziente, che ha avuto un'esperienza a rischio di vita, che un antibiotico alternativo è sicuro. In questi casi la ripetizione del test cutaneo dopo il test di tolleranza non è indicato, sia per la non predittività del test cutaneo sia per la bassa incidenza di reazioni francamente allergiche con questi antibiotici.
3. escludere una crossreattività fra farmaci dello stesso gruppo (test di tolleranza con cefalosporine in un paziente allergico all'amoxicillina)
4. stabilire la diagnosi in una storia suggestiva di allergia a farmaci ma con test allergologici negativi, o non conclusivi o non disponibili (una reazione maculopapulare durante un trattamento con aminopenicilline). Ovviamente quest'ultima indicazione è al più alto rischio.

Referto

Il paziente alla fine deve essere in possesso di un documento con l'indicazione dei farmaci da evitare e di quelli da impiegare. Questo documento, detto "allergy passport" deve contenere:

1. il nome dei farmaci con i quali il paziente ha presentato reazione (sia il nome commerciale che la molecola)
2. il tipo di reazione
3. i test utilizzati per la valutazione diagnostica, compreso data, metodo, esito del test ed eventuali commenti
4. i farmaci eventualmente raccomandati come alternativi
5. istruzioni per un trattamento di emergenza per una futura reazione avversa

Management dei casi urgenti nei quali non è possibile fare test allergologici

- In caso di reazione lieve cutanea (eritema, esantema), quando è noto il farmaco che ha dato la reazione e nel caso fossero necessari i β -lattamici: consigliare cefalosporine come “alternative” alle penicilline e viceversa (il rischio è basso, <2%) oppure aztreonam, che raramente presenta reattività crociata con gli altri (ad eccezione del ceftazidim, messo in commercio nel 1984). Iniziare la terapia per via orale e con un breve test di tolleranza ($\frac{1}{4}$ di cp, $\frac{1}{2}$ cp e poi la cp intera nell’arco di 24 ore): solo successivamente si può passare alla via parenterale.
- In caso di reazione grave, evitare tutti i β -lattamici.
- In caso di reazione grave e nel caso fossero indispensabili i β -lattamici, potrà essere effettuata la desensibilizzazione: la desensibilizzazione deve essere comunque evitata nei casi di reazioni muco-cutanee bollose o ulcerative, suggestive di sindrome di Stevens-Johnson o Lyell, ematologiche, epatiche e renali. E’ consigliabile una premedicazione con corticosteroidi ed antistaminici, anche se secondo alcuni autori potrebbero mascherare i sintomi precoci di una reazione grave.

Chinoloni

Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato la presenza di IgE specifiche sieriche verso questi antibiotici. Negli ultimi anni sono arrivati alla nostra attenzione diversi casi di reazioni di tipo immediato a chinoloni: orticaria, angioedema e shock.

Il consumo di questi antibiotici è in aumento, poiché i nuovi fluorochinoloni hanno un ampio spettro d’azione, a differenza dei primi chinoloni che venivano impiegati principalmente per le infezioni delle vie urinarie. In letteratura sono state descritte numerose reazioni avverse di sospetta natura immunologica e tra queste le più numerose sono quelle di tipo immediato.

Riguardo all’incidenza di reazioni avverse di tipo anafilattico è interessante la recente casistica riportata da Burke: su 3200 studenti universitari che hanno assunto una singola dose da 500 mg di ciprofloxacina come profilassi dell’infezione da meningococco in corso di un’epidemia, si sono verificati 3 casi di reazione immediata anafilattoide, quindi con un’incidenza di 1 caso su 1000.

Alcuni autori hanno riportato test cutanei con chinoloni (prick ed intradermoreazioni a lettura immediata) con esito positivo; ma altri hanno

riscontrato che i test cutanei non sono attendibili, essendo positivi anche nei controlli, oppure hanno ottenuto test cutanei negativi e test di provocazione positivi. Per questo motivo abbiamo preferito studiare questi pazienti ricercando le IgE specifiche sieriche.

Abbiamo esaminato 55 pazienti che riferivano 69 reazioni avverse di tipo immediato a chinoloni. In 30 di essi il test sierologico per la ricerca delle IgE specifiche ha dato esito positivo. La maggior parte dei pazienti presentava positività per più di un farmaco, dimostrando quindi una larga reattività crociata, confermata anche da numerose segnalazioni bibliografiche di reazioni avverse con più di un chinolonico.

Farmaci Antinfiammatori non Steroidei.

Classificazione eziopatogenetica e management

In base alla presentazione clinica le reazioni di ipersensibilità ai FANS possono essere classificate in 4 categorie (tab. 5).

Tab. 5 Tipi di reazioni avverse a FANS e fattori di rischio (da Stevenson 2004 modificata)

Tipo	Sintomi	Fattore di rischio	Reazioni con altri FANS	Reazione alla prima esposizione	Meccanismo di sensibilizzazione	Possibilità di desensibilizzazione
I	Asma, rinite	ASA-triad	SI	SI	Inibiz. COX 1	SI
II	Orticaria-angioedema	Orticaria cronica idiopatica	SI	SI	Inibiz. COX 1	NO
III	Orticaria-angioedema	Nessuno	SI	SI	Inibiz. COX 1?	SI
IV	Orticaria-angioedema	Nessuno	NO	NO	Immunologico?	SI

Reazioni tipo I (Asma-Rinite in Pazienti con ASA-Triad)

L'associazione di asma bronchiale, poliposi nasale e reazioni avverse di tipo respiratorio ad aspirina ed altri FANS viene definita come "ASA-triad" o morbo di Widal o sindrome di Samter e Beers e più recentemente come "malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina" (AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease). Compare nella terza-quarta decade di vita ed è eccezionale prima della pubertà: in tempi diversi si manifestano: la rinite cronica, la poliposi nasale, l'asma e poi le reazioni avverse di tipo respiratorio ai FANS.

L'asma è generalmente di tipo intrinseco, non su base allergica, spesso di grado moderato o grave. La poliposi nasale regolarmente è causa di anosmia o iposmia e di sinusite cronica; la rino-sinusite cronica aggrava ulteriormente la flogosi bronchiale.

L'assunzione di aspirina e della maggior parte dei FANS provoca, dopo un lasso di tempo che va da pochi minuti a circa 3 ore, sintomi respiratori come broncospasmo anche fatale, rinorrea, congiuntivite, edema periorbitale e, meno frequentemente, anche sintomi cutanei come vampate al volto, orticaria, dolori addominali crampiformi e, ancora più raramente, ipotensione.

Nella totalità dei casi è presente una reattività crociata che interessa la maggior parte dei FANS.

Tale reattività crociata viene giustificata dalla capacità da parte dei FANS di inibire la ciclossigenasi di tipo 1; la reazione è quindi di tipo farmacologico e non immunologico e può comparire alla prima somministrazione del FANS.

Ogni FANS inibisce in modo quantitativamente diverso la ciclossigenasi: la capacità di provocare sintomi respiratori in questi pazienti è direttamente proporzionale al grado di tale inibizione.

In base a tale capacità si distinguono 3 gruppi di FANS:

1. i classici inibitori della COX-1: ketorolac, aspirina, ketoprofene, diclofenac ecc;
2. i FANS che inibiscono in misura minore la COX-1: paracetamolo, nimesulide e meloxicam
3. i "coxibs" cioè i nuovi FANS che inibiscono in modo selettivo la COX-2: rofecoxib (ritirato dal commercio nell'ottobre 2004), celecoxib, etoricoxib e valdecoxib (ritirato dal commercio nell'aprile 2005).

Tra questi ultimi l'etoricoxib ha dimostrato il più elevato grado di selettività per la COX-2 e quindi una minore capacità di inibire la COX-1.

Management: La nimesulide è ben tollerata in questi pazienti, anche se non in tutti, anche in relazione alla gravità dell'asma ed al grado di controllo farmacologico dell'asma al momento del test di tolleranza. La preferenza per la nimesulide è giustificata dalla nostra ampia esperienza clinica e dai dati di letteratura nonchè dal costo dei nuovi "coxibs": da 15 a 20 volte quello della nimesulide! Qualora il paziente riferisca una reazione avversa con nimesulide è indicato un test di tolleranza con un coxib, in particolare con etoricoxib.

Il test di tolleranza deve essere effettuato in ambiente ospedaliero dotato di una struttura di emergenza-urgenza, sotto stretta supervisione di un medico esperto in reazioni avverse a farmaci, senza interrompere la terapia

antiflogistica dell'asma, che peraltro il paziente dovrà assumere a tempo indefinito, e monitorando possibilmente il PEF ed il FEV-1.

Nella nostra esperienza, su 19 pazienti con ASA-triad, 13 (68%) hanno tollerato fino a 200 mg di nimesulide, uno ha presentato asma dopo 50 mg, uno asma dopo 100 mg, uno rinite dopo 100 mg, uno asma lieve e rinite dopo 100 mg e due asma dopo 200 mg.

La tollerabilità dei coxibs in letteratura, riferita al rofecoxib, è pressoché del 100%.

E' possibile inoltre effettuare una desensibilizzazione con aspirina, sia per via orale che per via inalatoria nasale, che ha un alto indice di successo ed ha lo scopo di attenuare la flogosi delle vie aeree superiori e inferiori oppure di somministrare un FANS indispensabile per un paziente oppure di somministrare aspirina come antiaggregante in pazienti coronaropatici. Lo stato di desensibilizzazione deve essere mantenuto con somministrazioni quotidiane del farmaco.

Reazioni Tipo II (orticaria-angioedema in pazienti con orticaria cronica idiopatica)

Nei pazienti con orticaria cronica idiopatica, le reazioni avverse ai FANS di tipo cutaneo, e cioè una esacerbazione dell'orticaria spesso con la comparsa ex novo di angioedemi, si presenta in circa un terzo dei pazienti in remissione e nel 70% di quelli in fase attiva.

Anche in questi pazienti si osserva una reattività crociata in relazione alla capacità di inibire la ciclossigenasi.

A differenza che negli altri tipi di reazione, la desensibilizzazione ha minori probabilità di successo e non ha indicazione.

Management: anche in questi pazienti noi consigliamo un test di tolleranza con nimesulide, generalmente ben tollerato, oppure paracetamolo. Se il paziente riferisce già reazione a nimesulide è opportuno un test di tolleranza con etoricoxib. Il paziente deve essere in remissione clinica; se è in fase attiva il test viene effettuato senza interrompere la terapia di base che controlla l'orticaria-angioedema, in genere antistaminici.

Reazioni tipo III (reazioni cutanee con più di un FANS)

Questi pazienti riferiscono sintomi cutanei in seguito all'assunzione di più di un FANS. Questa situazione si presenta frequentemente in molte casistiche pubblicate in letteratura, anche se spesso il dato anamnestico non viene convalidato da test di provocazione con tutti i FANS sospetti. Infatti

in un'elevata percentuale di casi il test di provocazione con il farmaco sospettato di aver provocato una reazione avversa dà esito negativo. In caso di comprovata reazione con più di un FANS, l'ipotesi prevalente è che esista una reattività crociata che coinvolge tutti i FANS inibenti la COX-1.

Questi pazienti possono essere considerati secondo Asero come candidati alla futura insorgenza di un'orticaria cronica idiopatica, la qual cosa spiegherebbe la reattività crociata tra FANS.

Management: anche in questo tipo di reazioni consigliamo un test di tolleranza con nimesulide, che nella nostra esperienza viene tollerata nella quasi totalità dei casi; qualora il paziente riferisce una reazione avversa anche con nimesulide è opportuno un test di tolleranza con meloxicam o etoricoxib.

Reazioni tipo IV (reazioni cutanee con un solo FANS)

Alcuni pazienti riferiscono una o più reazioni avverse a tipo orticaria-angioedema con un solo FANS ed una buona tolleranza con altri FANS: questa viene considerata da Stevenson con molta probabilità come una reazione IgE-mediata e quindi specifica per il farmaco. In letteratura sono descritte reazioni IgE-mediate a FANS diversi, soprattutto pirazoloni; tuttavia non esistono test allergologici né in vivo né in vitro sicuramente predittivi.

Management: poiché sono descritte reazioni IgE-mediate a pirazoloni, nei casi di reazione con noramidopirina (metamizolo) può essere effettuato un prick test con il farmaco, iniziando con diluizioni alte nei casi di reazioni gravi in quanto sono riportati in letteratura casi di reazioni avverse in corso di test cutanei con pirazoloni. Se l'esito è positivo è indicativo di una reazione IgE-mediata e quindi selettiva verso la noramidopirina o al più verso i pirazoloni e può essere effettuato un test di tolleranza con altro FANS inibente la COX-1. Stevenson abitualmente effettua un test di tolleranza con un altro FANS inibente la COX-1 con esito negativo nella maggior parte dei casi. Se l'esito è negativo si procede comunque come nei casi precedenti ad un test di tolleranza con nimesulide. Se il paziente riferisce già una reazione avversa con nimesulide è opportuno un test di tolleranza con etoricoxib. Anche in questo caso la quasi totalità dei pazienti tollera bene la nimesulide nella nostra esperienza, oltre che in quella della letteratura.

Altre reazioni

I FANS possono, anche se con minore frequenza rispetto alle reazioni a tipo asma-rinite ed orticaria-angioedema, provocare quadri clinici caratteristici, anche gravi, che sono stati dimostrati in numerose pubblicazioni come mediati

da meccanismi immunologici. Queste reazioni sono state provocate anche da FANS scarsamente inibenti la COX-1 ed anche dai coxibs, oltre che da farmaci diversi dai FANS come antibiotici ed altri farmaci: a maggior dimostrazione che il meccanismo è di tipo immunologico e che quindi la sensibilizzazione è specifica per la molecola o il gruppo di molecole chimicamente correlate ad essa. In particolare sono stati descritti: nefrite interstiziale, reazioni epatocellulari, eritema multiforme, eritema fisso da farmaci, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eruzioni maculopapulari, eritema nodoso, polmonite da ipersensibilità, meningite asettica, vasculite leucocitoclastica.

Management: In questi casi è indicato un test di tolleranza con un FANS a struttura molecolare diversa.

Diagnostica

A parte il test di tolleranza, non esistono prove allergologiche in vivo o in vitro dotate di predittività come per gli antibiotici betalattamici.

Le prove cutanee, semprechè vengano effettuate impiegando concentrazioni non irritanti (che devono essere individuate farmaco per farmaco testando soggetti di controllo che non presentano reazioni avverse a medicinali), in caso di esito negativo non escludono comunque una reazione avversa; un esito positivo è invece altamente suggestivo per una reazione immuno-mediata.

FANS e allergia alimentare

Alcuni autori hanno dimostrato che l'assunzione di FANS è in grado di slatentizzare o aggravare una reazione allergica IgE-mediata ad alimenti, analogamente all'esercizio fisico postprandiale. Anche un mix dei 3 fattori e cioè allergia alimentare, FANS ed esercizio fisico postprandiale è dotato di effetti potenzianti.

In relazione a queste osservazioni ed ai casi clinici che sono giunti alla nostra attenzione, abbiamo condotto uno studio su 1337 pazienti con reazioni avverse a farmaci. In 522 casi (39%) veniva riferita una o più reazioni a FANS. Il 29% riferiva reazioni anche con nimesulide e/o paracetamolo, percentuale alta trattandosi di FANS generalmente considerati come alternativi. Il 32% (168/522) aveva presentato gli stessi sintomi anche senza assumere farmaci.

Le prove allergologiche con estratti commerciali di alimenti sono state effettuate in 326 pazienti. Nei casi in cui lo screening con inalanti ed alimenti era positivo o il paziente riferiva una storia fortemente indicativa per reazioni ad alimenti veniva effettuato il prick by prick con alimenti freschi. Il prick by prick ha mostrato maggiore sensibilità, essendo positivo nel 25% dei casi

rispetto al 10% del prick con estratti commerciali. Le prove con alimenti, sia con estratti commerciali che prick by prick, hanno dato esito positivo per alimenti correlati anamnesticamente all'episodio con FANS in 60/326 pazienti (18.4%). In 30/60 casi abbiamo comunque effettuato un test di tolleranza con FANS alternativo, per lo più nimesulide, a causa della gravità della reazione riferita; in 17 casi abbiamo consigliato un FANS che il paziente ha detto di aver tollerato in seguito alla reazione riferita ed in 13 casi abbiamo effettuato un test di tolleranza con il farmaco sospettato, sempre con esito negativo. In tutti i casi durante il test ed anche nei due giorni successivi, venivano evitati gli alimenti risultati positivi.

Iter diagnostico proposto per i pazienti con reazioni avverse a FANS

1. Anamnesi accurata, in particolare circa:
 - relazione temporale tra assunzione del farmaco e di alimenti e comparsa dei sintomi;
 - presenza di sintomi di sindrome orale allergica sfumati (prurito al cavo orale o faringe) o franchi (edema delle labbra, lingua o glottide), di orticaria-angioedema, di dolore epigastrico o addominale (possibile segno di angioedema viscerale) durante o subito dopo il pasto;
 - sintomi respiratori tipo oculo-rinite o asma
 - reazioni con altri FANS
 - eventuali altri FANS tollerati dopo l'episodio
2. Prove allergologiche cutanee con un pannello di estratti commerciali di inalanti ed alimenti ed eventuale conferma sierologica
3. Prove cutanee con alimenti freschi ("prick by prick") in caso di positività dello screening con inalanti ed alimenti o in caso di anamnesi suggestiva per reazioni a particolari alimenti. Nella scelta degli alimenti freschi è necessario considerare la reattività crociata tra pollini ed alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, cereali, legumi, semi) e tra acari, derivati epidermici di animali, Blattella, Periplaneta ed alimenti di origine animale.
4. Test di tolleranza in ambiente protetto con il FANS sospettato, se le prove hanno dato esito positivo per alimenti assunti in occasione dell'episodio; durante il test devono essere evitati tutti gli alimenti positivi alle prove allergologiche.
5. Test di tolleranza con FANS alternativo (nimesulide, meloxicam,

paracetamolo o etoricoxib) in caso di prove negative per alimenti.

Pirazoloni

I pirazoloni sono farmaci antichi. L'antipirina è stata sintetizzata nel 1883 e l'aminopirina nel 1897 e poi ritirata dal commercio negli anni '70 per la tendenza a formare nitrosamine. Il dipirone è stato impiegato dal 1922; in alcuni paesi è stato ritirato a causa del rischio di agranulocitosi mentre in altri paesi è tra gli analgesici più impiegati.

Possiedono un'azione analgesica e antipiretica maggiore rispetto a quella antiflogistica poiché inibiscono la sintesi di prostaglandine in misura minore rispetto agli altri FANS. Il dipirone ad esempio agisce a livello del sistema nervoso centrale inibendo i prostanoïdi.

I pirazoloni possono provocare reazioni avverse mediante l'inibizione della ciclossigenasi in pazienti con ASA-triad (reazioni respiratorie) ed in pazienti con orticaria cronica (reazioni cutanee).

Tuttavia da molti anni è stato notato che diversi pazienti presentano reazioni da ipersensibilità solo con pirazoloni e tollerano tutte le altre classi di FANS. Si tratta di reazioni soprattutto di tipo immediato, e cioè orticaria-angioedema e anafilassi, ma anche di tipo ritardato come l'eritema fisso, la sindrome di Stevens-Johnson e di Lyell. Quindi un meccanismo immunologico è altamente sospetto.

Negli anni '70 e '80 i pirazoloni erano in testa alle classifiche dei farmaci che provocano reazioni da ipersensibilità, in particolare di tipo anafilattico, soprattutto in Europa; nei paesi anglosassoni la maggior parte dei pirazoloni non è in commercio. Attualmente sono meno impiegati e si collocano al quarto posto dopo betalattamici, aspirina ed altri FANS (tabella II).

Numerose sono le segnalazioni di prick ed intradermoreazioni effettuati con pirazoloni in commercio sotto forma di fiale per uso parenterale, soprattutto metamizolo, con esito positivo.

Non c'è dubbio quindi che i pirazoloni siano in grado di provocare reazioni IgE-mediate anche gravi, con frequenza non trascurabile e comunque superiore a quella di tutte le altre classi di FANS. Ciò è stato dimostrato sia con i test cutanei che con i test sierologici in numerosi lavori. I test per le IgE specifiche in vitro hanno mostrato in genere scarsa sensibilità, con esito positivo in una piccola percentuale di pazienti.

Riguardo alla reattività crociata tra pirazoloni, in una nostra casistica di 35 pazienti con reazioni a pirazoloni che tolleravano aspirina ed altri FANS, il 74% riferiva reazioni con più di un pirazolone.

Management

Qualora un paziente riferisca una reazione di tipo immediato (orticaria-angioedema, shock) esclusivamente con un pirazolone, è indicato un test cutaneo, escludendo i pazienti con ASA-triad e quelli con orticaria cronica, per i quali si presuppone un meccanismo non immunologico, di inibizione della ciclossigenasi. Devono essere impiegate concentrazioni iniziali molto basse in caso di storia di shock, senza superare le concentrazioni che siano state dimostrate come non irritanti in un adeguato numero di soggetti di controllo. L'eventuale esito positivo dei test cutanei indica un meccanismo immunologico ed esclude una reattività crociata con la maggior parte dei FANS ad eccezione di quelli con struttura molecolare simile e cioè con altri pirazoloni. In questi casi si può procedere ad un cauto test di tolleranza con aspirina o altro FANS necessario per il paziente. In caso di test cutanei negativi invece è necessario effettuare test di tolleranza con FANS "alternativi" e cioè nimesulide, paracetamolo ed inibitori selettivi della COX-2 come etoricoxib.

Anestetici locali e generali

Le reazioni avverse ad anestetici locali di comune uso odontoiatrico e per la chirurgia minore (ad esempio mepivacaina, lidocaina, bupivacaina) nella quasi totalità dei casi non sono allergiche: si tratta piuttosto di:

- reazioni vasovagali
- reazioni di ipersensibilità ai vasocostrittori
- reazioni di intolleranza ai conservanti, presenti nelle confezioni multidose ed in quelle con vasocostrittori.

Quindi solo in rari casi è giustificato il ricorso all'Allergologo ed in particolare nei casi di reazioni avverse obbiettivate (orticaria e angioedema). In questi casi viene effettuato un test di tolleranza per via sottocutanea con un anestetico locale alternativo: nella nostra esperienza ventennale di migliaia di test non abbiamo mai avuto reazioni avverse.

Alcuni farmaci o succedanei del plasma usati in corso di interventi chirurgici, in particolare miorilassanti, tiopentone e plasma-expander, quali gelatine modificate e destrani, possono provocare reazioni allergiche anche di notevole gravità. L'indicazione è di effettuare le prove cutanee solo nei pazienti con riferita reazione avversa in corso di anestesia generale, con i farmaci sospetti, nei mesi successivi alla reazione. E' possibile, anche se meno sensibile, la ricerca di eventuali IgE specifiche verso questi farmaci.

Le richieste di test allergologici "preventivi" per anestetici locali e generali in pazienti con reazioni avverse ad altri farmaci o addirittura con allergie respiratorie sono inappropriate.

