



ORDINE PROVINCIALE  
DEI MEDICI CHIRURGHI E  
DEGLI ODONTOIATRI  
DI VENEZIA



# CORSO DI FARMACOALLERGOLOGIA: SPUNTI DI DISCUSSIONE SULLE ALLERGIE AI FARMACI

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE REAZIONI ALLERGICHE A FARMACI

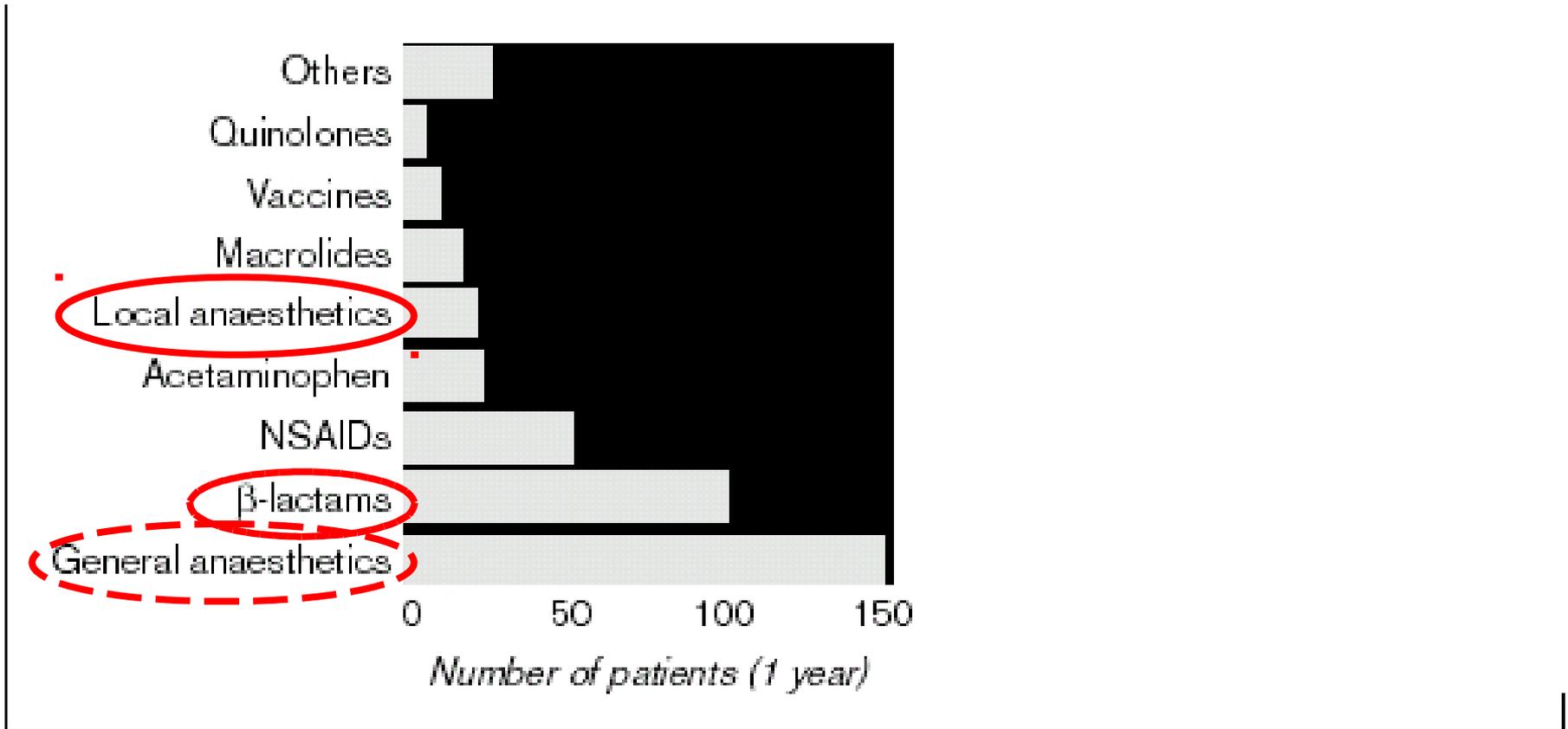
**Patrizia Bonadonna**  
**USD Allergologia Verona**  
*European Network Drug Allergy*



# Mortalità per ADR

**IV° causa di morte in USA**

- **Necrolisi epidermica tossica**
- **Shock anafilattico**
- **Sindrome di Stevens-Johnson**
- **Sindrome da ipersensibilità**
- **Altre (vasculiti, coinvolgimento renale, epatico ecc.)**



**442 subjects with history of ADR**

↳ **Underwent skin test and provocation tests**

**40% YES DHR**

**60% NO DHR**

**898 adults with suspected drug-induced immediate-type hypersensitivity**



**241 positive skin/drug provocation tests:**  
**17.6%**

**67 children, with parent-reported drug allergy**



**3 positive skin/drug provocation tests: 5 %**

➤ **Reazioni immediate**  
( $\leq 1$  h)

**Orticaria, angioedema, asma, shock anafilattico, emolisi**

**IgE- MEDIATE ( o mast- cellule)  
o PSEUDOALLERGICHE**

➤ **Non immediate**

**Orticaria-angioedema tardivi**

➤ **Ritardate**  
( $> 6$ h)

**Epidermolisi tossica  
Lyell  
Stevens-Johnsons  
Eritema fisso (FDE)  
Dermatite da contatto**

**MECCANISMO  
CELLULO – MEDIATO**

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

## MANIFESTAZIONI CUTANEE:

- Eruzioni esantematiche **46%**
- Orticaria/angioedema **23%**
- Dermatite da contatto **10-12%**
- Eruzioni fisse **10%**
- Dermatite esfoliativa **4%**
- Fotosensibilità **3%**

## SINTOMI DI TIPO RESPIRATORIO:

- Asma
- Dispnea
- Tosse

## ANAFILASSI

# Reazioni esantematiche



**- Penicilline**

**- Pirazolinici**

**- Sulfamidici**

**- Carbamezepina**

**- Allopurinolo**



**Eruzione morbilliforme**

# Orticaria



**- Penicilline**

**- Cefalosporine**

**- Sulfamidici**

**- FANS**

**- Miorilassanti**



# Angioedema/Edema della glottide



**ACE- inibitori !!!!**



**Antibiotici**

**FANS**

**MDC**

**Anestetici Generali (e Locali ?????)**

# SEVERE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

- **Pustolosi Acuta Generalizzata Esantematica ( AGEP)**
  - **Drug – related Eosinophilia with Systemic Symptoms (DRESS)**
  - **Sindrome di Stevens Johnson (SJS)**
  - **Necrolisi Epidermica tossica o S. di Lyell**
- 
- Dermatiti Esfoliative**

# AGEP



- **Le pustole non sono infette**
  - **Eosinofilia è rara**
  - **Raro coinvolgimento d'organo**
  - **Solitamente il rash scompare entro 7-21 gg**
  - **Causa: antibiotici , antifungini e antimalarici**
- **Caratterizzate da un eritema diffuso che precede la comparsa di pustole diffuse non infette**
  - **Colpiscono soprattutto le pieghe e le zone di flessione**
  - **Colpisce soprattutto il sesso femminile**



# Drug – related Eosinophilia with Systemic Symptoms DRESS



- Esantema maculare
- Eritema /angioedema facciale
- Febbre
- Malessere
- Linfadenopatia
- Coinvolgimento di altri organi  
( fegato, rene, ecc.)

# DRESS



Esantema maculare

- **Eosinofilia**
- **AST, ALT**
- **leucocitosi**
- **Può iniziare anche dopo 12 settimane dall'inizio della terapia !!!!**
- **Sintomi e segni possono persistere per alcune settimane dall'interruzione della terapia!!!!**
- **Farmaco più frequentemente responsabile allopurinolo o barbiturici ( ma anche gli antibiotici)**

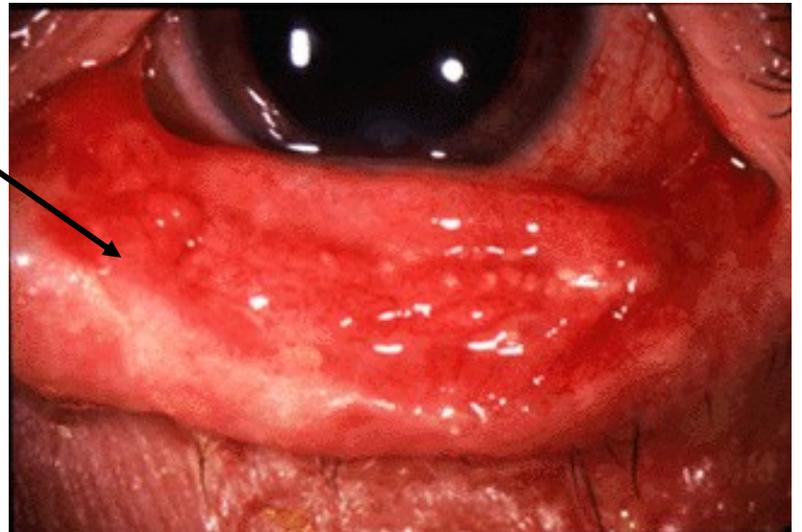
# Dermatiti Esfoliative



- **Allopurinolo**
- **Penicilline**
- **Barbiturici**
- **FANS**
- **Sulfamidici**
- **Anticonvulsivanti**

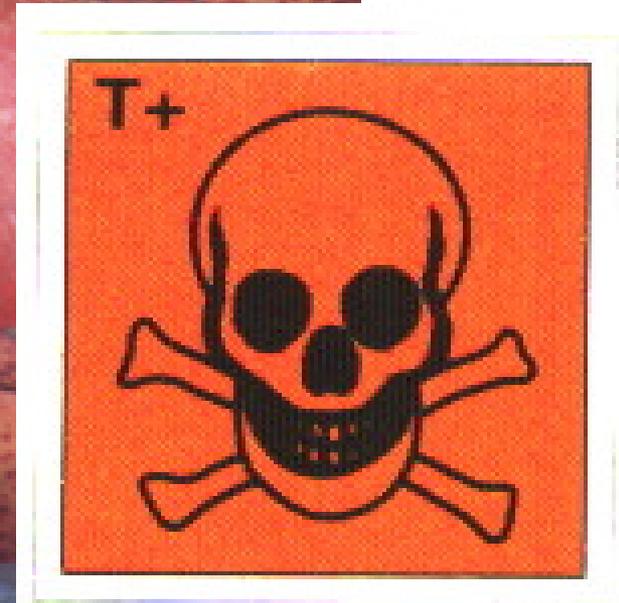
# Sindrome di Stevens - Johnson

- Febbre
- Malessere
- Milagie / artralgie
- Citopenia





**Sindrome di Lyell o Necrolisi Epidermica tossica**



**Sindrome di Lyell o Necrolisi Epidermica tossica**

# SHOCK ANAFILATTICO

- Reazione allergica severa, a carattere **sistemico**, potenzialmente **fatale**, che avviene **improvvisamente** dopo il contatto con una sostanza allergica
- L'Anafilassi è una reazione allergica grave che può essere causa di morte

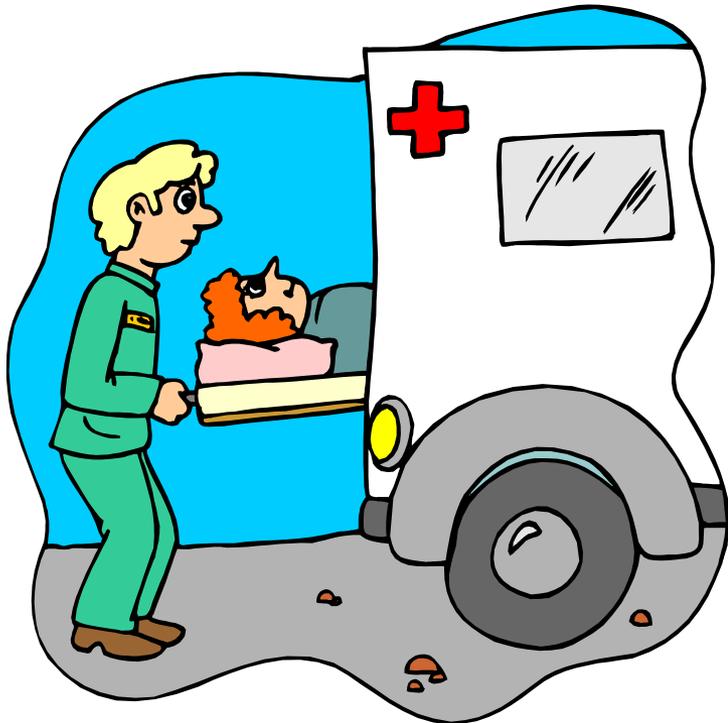


Fig. 1

# SINTOMI RESPIRATORI

- **Asma**
- **Dispnea**
- **Tosse**



# Red man syndrome

- Prurito
- Flush
- Eritema al tronco
- Angioedema
- **Ipertensione**



# European Network on Drug Allergy: POSITION PAPERS



## Position paper

### Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics

Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams

Torres<sup>1</sup>, M. Blanca<sup>2</sup>,  
Fernandez<sup>3</sup>, A. Romano<sup>4</sup>, A. de  
Aberer<sup>6</sup>, K. Brockow<sup>7</sup>,  
Schichler<sup>8</sup>, P. Demoly<sup>9</sup> for ENDA\*,  
EAACI interest group on drug  
hypersensitivity

## Position paper

Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations

Mayorga<sup>1</sup>, A. Romano<sup>2</sup>,  
Torres<sup>1</sup>, J. Fernández<sup>3</sup>,  
Mayorga<sup>4</sup>, J. Rodríguez<sup>5</sup>,  
Demoly<sup>6</sup>, P. J. Bousquet<sup>6</sup>,  
Schichler<sup>7</sup>, M. L. Sanz<sup>8</sup>, H. Ott<sup>7</sup>,

## Rostrum

General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity

Schichler<sup>4</sup>,

## POSITION PAPER

### **Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper**

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Le M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Schichler<sup>4</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the EAACI Drug Allergy Interest Group

Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>

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

C. Mayorga<sup>1,2</sup>, G. Celik<sup>3</sup>, P. Rouzaire<sup>4</sup>, P. Whitaker<sup>5</sup>, P. Bonadonna<sup>6</sup>, J. Rodrigues-Cernadas<sup>7</sup>, A. Vultaggio<sup>8</sup>, K. Brockow<sup>9</sup>, J. C. Caubet<sup>10</sup>, J. Makowska<sup>11</sup>, A. Nakonechna<sup>12</sup>, A. Romano<sup>13</sup>, M. I. Montañez<sup>14</sup>, J. J. Laguna<sup>15</sup>, G. Zanoni<sup>16</sup>, J. L. Gueant<sup>17</sup>, H. Oude Elberink<sup>18</sup>, J. Fernandez<sup>19</sup>, S. Viel<sup>20</sup>, P. Demoly<sup>21</sup> & M. J. Torres<sup>2</sup> on behalf of *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Allergy Interest Group

# European Network on Drug Allergy: POSITION PAPERS



Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media

Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study

POSITION PAPER

**Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

POSITION PAPER

**Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper**

POSITION PAPER

, L. Garvey<sup>7</sup>,

**Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group**

K. Scherer<sup>1</sup>, K. Brockow<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, J. H. C. Gooi<sup>4</sup>, P. Demoly<sup>5</sup>, A. Romano<sup>6,7</sup>, B. Schnyder<sup>8</sup>, P. Whitaker<sup>4</sup>, J. S. R. Cernadas<sup>9</sup> & A. J. Bircher<sup>1</sup> for ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group\*

suspicion of drug hypersensitivity

ENDA questionnaire

1° step

drug hypersensitivity most unlikely

no

possible drug hypersensitivity?

Immunol Allergy Clin North America 2009; 29: 567-84

yes

yes

results

*in vivo* and/or *in vitro* tests available?

2° step

non-conclusive or negative

no

oral DPT

not available or not adequate

parenteral DPT

3° step

positive

negative

positive

positive

negative

proven drug hypersensitivity

no drug hypersensitivity

proven drug hypersensitivity

no drug hypersensitivity

# Diagnosi delle Reazioni da Ipersensibilità ai farmaci

## Storia Clinica:



- Sintomatologia e cronologia
- Farmaci assunti + cofattori
- Altre patologie/farmaci assunti
- Questionario ENDA

## Skin tests:



- Reaz. immediate : Skin prick test e Intradermal test
- Reazi. Non-immediate Patch test e lettura ritardata dei test ID

- Sensibilità dei test dipende dal tipo di farmaco
- Non esiste una standardizzazione nella concentrazione per tutti i farmaci

# Diagnosi delle Reazioni da Ipersensibilità ai farmaci



## Test in vitro:

- ✓ Dosaggio della triptasi
- ✓ IgE specifiche
- ✓ Basophil Activation Test
- ✓ Lymphocyte transformation test

## Svantaggi dei test in vitro

- Mancanza di sensibilità ( ma specificità 90%)
- IgE secifiche non sono disponibili per molti farmaci
- Disponibilità per alcuni farmaci per i quali non ci sono forti evidenze scientifiche.



## Test di provocazione

# Test di Provocazione orale (DPT) = drug challenge = grade challenge = test dosing

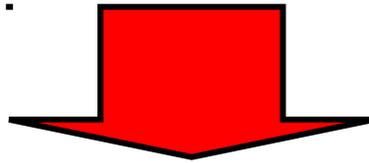


**E' la somministrazione controllata di un farmaco , la tecnica che permette di confermare o escludere una farmaco- allergia**

# Indicazioni al Test di Provocazione Orale

- **Per confermare o escludere il ruolo di un farmaco in una reazione di ipersensibilità in caso di test allergologico negativo o indisponibile**
  - Skin tests non sono possibili perchè irritanti (es. chinolonici)
  - La sensibilità dei test è limitata (es. eparina and glucocorticosteroidi)
  - Per confermare la negatività dei test cutanei e sierologici in caso di reazioni Immediate e/o Ritardate alle beta-lattamine
- **Per escludere una cross- reattività di un farmaco in caso di reazioni di ipersensibilità**
- **Per fornire al paziente con provata farmaco- allergia un farmaco alternativo sicuro**

**DPT is considered to be the  
“gold standard”**



**“because it not only reproduces the allergic symptoms but also any other adverse clinical manifestation regardless of the mechanism”.**

# Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona



## Allergy Unit of Verona MD

Gianenrico Senna  
Michele Schiappoli  
Annarita Dama  
Marco Caminati  
Elisa Olivieri

## DATA MANAGER

Cecilia Spina

## Coworkers

- Roberta Zanotti MD  
Mastocytosis Group
- Prof. Giovanni Passalacqua  
University of Genoa
- Beatrice Caruso MD  
Laboratory
- Giovanna Zanoni MD  
Immunology
- Carla Lombardo MD
- Mauro Pagani MD