

Recomandări de practică clinică

pentru selecția medicamentelor care pot fi administrate

fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă la pacienții care relatează

istoric de reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate

Scopul documentului

Acest document se adresează medicilor de diverse specialități care trebuie să recomande tratament medicamentos la pacienți cu istoric sugestiv de *reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate (HS)* și care necesită *decizie terapeutică rapidă*, în *condiții de urgență* sau alte situații *fără evaluare alergologică prealabilă*. Documentul este util pentru a evita temporizarea nejustificată sau riscantă a farmacoterapiei sau expunerea pacientului la substanțe medicamentoase care să îi pună viața în pericol. De asemenea, vor fi evitate testele cutanate nestandardizate, efectuate de personal medical fără pregătire corespunzătoare, realizate cu concentrații și/sau tehnici nerecomandate pentru testarea cutanată *prick* și intradermică.

Informații generale, principii de diagnostic și management în reacțiile de HS la medicamente

Managementul hipersensibilității la medicamente este o provocare pentru medicii din orice specialitate și trebuie cunoscute noțiuni generale de *terminologie* legate de alergologie și farmacovigilență.

- *Reacțiile adverse medicamentoase* sunt reacții dăunatoare și neintenționate care apar la doze utilizate în mod normal la subiecți umani, ca urmare a expunerii la o substanță utilizată pentru modificarea funcțiilor fiziologice sau profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolii (medicament). *Evenimentele adverse* în context de tratament medicamentos reprezintă o experiență nedorită care apare în cursul tratamentului. Nu este obligatoriu ca un astfel de eveniment advers să aibă relație cauzală cu medicamentul.
- Distincția dintre reacțiile adverse medicamentoase de tip A (reacții adverse previzibile, nealergice, circa 80% din total, care cuprind reacții de toxicitate și efecte secundare) și de tip B (reacții adverse de HS, care pot fi la rândul lor alergice și nealergice) nu este ușor. Atunci când este utilizat un medicament, pot apărea reacții adverse, condiționate de diverse predispoziții genetice, infecții virale sau terapii concomitente.
- *Hipersensibilitatea la medicamente* reprezintă o reacție adversă medicamentoasă care produce simptome și/sau semne reproductibile obiectiv, inițiate de expunerea la un anumit medicament, la o doză tolerată de subiecții normali. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente se face din punct de vedere al *mecanismelor de producere* în alergii medicamentoase și hipersensibilități nealergice la medicamente; din punct de vedere *evolutiv*, în reacții imediate (în primele 1-6 ore de la administrare, tipic în prima oră) sau non-imediate (tardive, întârziate), la un interval de timp mai mare de o oră, până la 6 săptămâni sau chiar mai mult de la administrarea medicamentului); iar din punct de vedere al *severității* în reacții ușoare, moderate și severe.
- Reacțiile adverse imediate de hipersensibilitate la medicamente (alergice sau nealergice) se manifestă prin urticarie, angioedem, rinoconjunctivită, bronhospasm, hipotensiune arterială, anafilaxia fiind forma cea mai severă de manifestare, iar cele nonimEDIATE de hipersensibilitate indusă medicamentos sunt reprezentate mai frecvent de exantem generalizat de tip erupții maculopapuloase eritematoase sau tip urticarian tardiv, mai rar exanteme localizate și mai rar reacții adverse cutanate severe non-IgE mediate.
- Hipersensibilitatea la medicamente poate fi *alergie medicamentoasă* (când sunt demonstrate mecanisme imunologice de producere, fie imediate, mediate IgE, fie nonimEDIATE, mediate limfocitar sau *hipersensibilitate nealergică* la medicamente. Termentul de alergie medicamentoasă este deseori utilizat greșit, în mod excesiv. Atunci când există suspiciune rezonabilă de reacție adversă medicamentoasă de hipersensibilitate (nu orice reacție adversă medicamentoasă) poate fi efectuată evaluarea alergologică de specialitate pentru investigarea alergiei medicamentoase și mecanismele imunologice de producere, după caz.
- *Anamneza* detaliată referitoare la istoricul personal legat de posibile reacții adverse anterioare de HS la medicamente este esențială la fiecare pacient și în fiecare situație în care urmează ca un tratament medicamentos să fie administrat. Anamneza trebuie să cuprindă descrierea manifestărilor clinice (dacă este posibil, inclusiv cu utilizarea de documentație medicală sau fotografică), locația (în serviciu de urgență, intraspitalicesc, la domiciliu), afecțiunea pentru care s-a administrat medicamentul, calea de administrare, momentul apariției în raport cu posologia, eventualele medicamente administrate concomitent cu medicația

suspicionată sau incriminată, tratamentul, evoluția și severitatea reacției adverse, cu evaluarea posibilelor semnale de alarmă sau pericol. Este foarte utilă și precizarea medicamentelor tolerate ulterior reacției, pentru o mai bună evaluare a riscurilor și pentru selecția alternativei terapeutice cea mai puțin riscantă.

- *Semnalele de alarmă sau pericol* în cazul reacțiilor de HS *de tip imediat* sunt prurit palmo-plantar, genital, auricular și cefalic, eritem conjunctival, strănut, tuse, wheezing, dispnee, disfonie, disfagie și, în special, amețeală, senzație de leșin, nevoia de decubit orizontal, care sugerează hipotensiunea arterială, iar în cazul reacțiilor de HS *de tip nonimmediat* sunt leziuni cutanate “în țintă” atipice, bule, afectarea mucoaselor, exantem diseminat cu macule eritematoase purpurice, leziuni faciale severe, senzație dureroasă a pielii, febră, limfadenopatie, alterări ale hemoleucogramei în special cu eozinofilie, hipocomplementemie, hepatită cu creșterea transaminazelor serice, nefrită cu funcție renală alterată, pneumonită interstițială.
- Testele cutanate sau testele *in vitro* pentru investigarea HS la medicamente au uneori sensibilitate scăzută sau sunt indisponibile, iar testele de provocare cu medicamente pot fi periculoase sau nerecomandate în cazul reacțiilor severe. În cazul în care pacientul *nu menționează* în antecedentele personale reacții adverse de hipersensibilitate medicamentoasă sau dacă nu a fost expus anterior la un medicament *nu se recomandă testare cutanată în scop de screening/predicție a toleranței la acel medicament !!!*
- Toate testele alergologice *in vivo* (efectuate pe pacient) se realizează în *condiții optime* de farmacovigilență și siguranță alergologică, din acest motiv se efectuează numai cu *programare*, după consultație alergologică de specialitate, indicate în măsura în care există o suspiciune rezonabilă de reacție adversă de hipersensibilitate prin mecanisme imunologice. În condiții de riscuri nejustificate sau neasumate pot fi indicate teste *in vitro* (din sânge). Acestea pot fi IgE specifice serice sau teste de activare a bazofilelor la medicamente pentru reacțiile adverse imediate de hipersensibilitate, sau teste de transformare limfoblastică la medicamente pentru reacțiile adverse nonimmediate de hipersensibilitate.
- Testele alergologice *in vivo* se fac numai cu programare, nu imediat, ci la interval de timp de obicei mai mare de 4-6 săptămâni de la reacția adversă medicamentoasă, pentru a fi evitate evaluări eronate fals-pozitive sau fals-negative. În plus, ele nu sunt recomandate în perioadele de control deficitar al afecțiunilor alergice, anumite patologii/condiții asociate sau situații de urgență, în condiții de risc nejustificat pentru pacient prin existența de alternative diagnostice sau terapeutice. Evaluarea alergologică ulterioară situației de urgență este importantă în special pentru beta-lactamine, deoarece utilizarea restricționată de antibiotice, în cazuri nedocumentate corespunzător, poate influența caracterul adecvat al antibioterapiei, eficiența și durata tratamentului, poate avea riscuri de toxicitate, rezistențe microbiene și creșterea costurilor.
- Testele cutanate *prick* și i.d. trebuie realizate cu concentrații și prin tehnici adecvate. Administrarea subcutanată incorectă a medicamentului nu reprezintă testare cutanată pentru investigarea hipersensibilității, ci cale de administrare medicamentoasă. Neutilizarea controalelor negativ și pozitiv poate duce la rezultate fals-pozitive care pot conduce la administrarea nejustificată de antibiotice cu spectru larg, cu costuri ridicate ale tratamentului și risc de dezvoltare a rezistenței la antibiotice, în anumite cazuri, sau la rezultate fals-negative cu risc de reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate la pacient.
- În situația în care un pacient cu antecedente personale de HS la medicamente necesită farmacoterapie care trebuie efectuată la un anumit moment, cu decizie terapeutică rapidă sau în condiții de *urgență*, *medicii din alte specialități* pot beneficia de *recomandări* care să permită *evitarea* unei substanțe medicamentoase *presupus* a fi incriminate într-o *reacție anterioară de hipersensibilitate*, fără consult alergologic de specialitate prealabil. Readministrarea substanței medicamentoase incriminate ar putea pune în pericol viața pacientului, deci ea trebuie înlocuită cu alternative cu efect terapeutic similar, fără riscuri legate de reactivitate încrucișată (cross-activitate). Trebuie subliniat că *nu există administrare de medicamente fără riscuri*, chiar și după testare alergologică negativă. Opțiunile terapeutice alternative sunt concepute pentru a asista clinicienii în asigurarea tratamentului cu profil de siguranță optimizat (dar fără ca riscurile să fie eliminate complet) în concordanță cu dovezi științifice disponibile, cu ghiduri terapeutice în vigoare, dar și cu situația pacientului (tipul de patologie care necesită tratament și cadrul în care aceasta se realizează).
- Documentul de față menționează practici general acceptate, dar nu intenționează să definească un standard universal de îngrijire. Judecata finală privind îngrijirea pacientului trebuie făcută de clinician în lumina contextului clinic și a opțiunilor de tratament disponibile.

1. ANTIBIOTICE

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la beta-lactamine

- **reacție adversă de hipersensibilitate la peniciline și/sau cefalosporine**

de tip nonimediate, cu risc înalt [semnale de alarmă sau pericol pentru reacții de HS de tip tardiv sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică/dermatoze buloase severe, reacție medicamentoasă cu rash, eozinofilie și simptome sistemice, exantem pustulos generalizat acut, exantem maculopapulos sever, vasculite induse medicamentos și sindrom de tip boala serului, reacții sistemice de organ și autoimune]:

-Se evită toate penicilinele și cefalosporinele și se recomandă antibiotice non-beta-lactamice (*): antibacteriene glicopeptidice (vancomicina, teicoplanină, dalbavancină), polimixine (colistin), oxazolidinone (linezolid, tedizolid), lipopeptide (daptomicina), nitroimidazoli (metronidazol), lincosamide (clindamicina), fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacin, moxifloxacină, norfloxacină, ofloxacină, pefloxacină), aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina, tobramicina), macrolide (azitromicina, claritromicină, eritromicină, spiramicina), tetraciclina și înrudite (doxiciclină, tetraciclină, tigeciclină), derivat fosfonic (fosfomicină), după caz, în conformitate cu ghiduri de antibioterapie în vigoare și autorizații de punere pe piață.

- **reacție adversă de hipersensibilitate la peniciline și/sau cefalosporine**

de tip imediat, cu risc înalt [anafilaxie, hipotensiune arterială, bronhospasm, urticarie și/sau angioedem, inclusiv eritem generalizat, edem laringian, dar și factori independenți precum afectare cardiovasculară sau respiratorie severă, mastocitoza sistemică, tratament cu beta-blocante, gravide]:

-În cazul pacienților care au prezentat *anafilaxie severă*, se va evita toată clasa de beta-lactamine și se vor utiliza antibiotice non-beta-lactamice (*) menționate mai sus.

-În caz de evoluție terapeutică nefavorabilă cu antibiotice non-beta-lactamice la pacienți cu reacții de HS de tip imediat, cu risc înalt, cu excepția anafilaxiei severe, numai în condiții de spitalizare și monitorizare atentă, se pot administra carbapeneme sau aztreonam (cu excepția HS la ceftazidimă) ca provocare cu administrare gradată, fracționată, de doze lent crescătoare până la doza terapeutică, cu analiza riguroasă a raportului risc/beneficiu (**); în cazul pacienților cu HS la peniciline, poate fi realizată administrare gradată (**) de cefalosporină de gen. 3, 4 sau 5 cu catene laterale diferite de cele ale penicilinei incriminate, iar în cazul pacienților cu reacții de HS la cefalosporine, administrare gradată (**) de penicilină cu catenă laterală diferită.

- **reacție adversă de hipersensibilitate la peniciline și/sau cefalosporine**

de tip imediat sau nonimmediat, cu risc redus [absența semnalelor de alarmă sau pericol pentru reacții de HS:

reacții de tip imediat cu risc redus considerate cele cu prurit generalizat izolat remis spontan, cu manifestări gastrointestinale izolate (greață, vărsatura, diaree) și cu urticarie localizată la administrarea parenterală, sau *reacții de tip nonimmediat cu risc redus* considerate cele cu dermatita de contact, reacții infiltrative locale la administrare intramusculară, exantem palmar exfoliativ, eritem fix medicamentos, urticarie tardivă, exantem maculopapulos ușor sau moderat (în special la copii), exantem simetric flexural și intertriginos].

-Se pot administra antibiotice non-beta-lactamice (*). În caz de evoluție terapeutică nefavorabilă, se pot administra, cu supraveghere medicală atentă, carbapeneme sau aztreonam (cu excepția HS la ceftazidimă).

În cazul în care reacția de HS a fost la penicilină se pot administra cefalosporine de generația 3, 4, 5, cu catene laterale diferite de cea a penicilinei în cauză, iar în cazul reacției de HS la cefalosporine, se pot selecta peniciline cu catenă laterală diferită de cea a cefalosporinei incriminate.

Notă: Pacienții alergici la aminopeniciline (amoxicilină, ampicilină) trebuie să evite aminocefalosporine cu catene laterale R1 identice: pentru amoxicilină vor evita cefadroxil (gen.1) și cefprozil (gen.2), iar pentru ampicilină cefalexină (gen. 1) și cefaclor (gen. 2). Penicilina are catenă R1 similară cu cefalotina (gen. 1) și cefoxitina (gen. 2). Pacienții cu alergie la peniciline pot fi tratați cu cefalosporine cum ar fi cefuroximă (gen. 2) și ceftriaxonă (gen. 3) care au catene laterale diferite de cele ale penicinelor. Unele cefalosporine au catenă R1 identică: cefadroxil (gen. 1) cu cefprozil (gen. 2); cefalotina (gen.1) cu cefoxitin (gen. 2); cefalexina (gen.1) cu cefaclor (gen. 2), ceftazidimă (gen. 3) cu aztreonam (monobactam). Unele cefalosporine de gen. 3 și 4 au catene R1 identice: cefdinir (gen. 3) cu cefixim (gen. 3); cefotaximă cu ceftriaxonă (gen. 3) și cefepim (gen. 4), iar cele de gen. 5 au catene R1 identice: ceftobiprol cu ceftarolină și ceftolozan, dar niciuna nu este identică cu ale penicinelor sau cefalosporinelor de gen. 1 și 2.

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la chinolonă, macrolidă, metronidazol

- În cazul antecedentelor personale de reacții adverse de hipersensibilitate, de tip imediat sau nonimediat, la *chinolonă* (acid nalidixic) sau *fluorchinolone* (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, pefloxacina, moxifloxacina) se vor evita toate chinolonele. Se pot recomanda ca alternative beta-lactamine sau alte clase de antibiotice în conformitate cu recomandările ghidurilor de antibioterapie în vigoare. Hipersensibilitatea la chinolone nu reprezintă contraindicație pentru administrare de aminochinoline, inclusiv hidroxiclороchină, considerată una dintre cele mai sigure medicamente antireumatice modificatoare de boală, folosită pe scară largă pentru tratamentul artritei reumatoide, lupusului eritematos sistemic și ca antimalaric.
- În cazurile rare de istoric de reacții adverse de hipersensibilitate la *macrolide*, deoarece cross-reactivitatea există între cele cu inel lactonic cu 14 atomi (eritromicină, claritromicină), dar este posibilă rareori și cu azalida cu 15 atomi în inelul lactonic (azitromicina), se va recomanda evitarea antibioticelor de tip macrolidic, deși hipersensibilitatea la macrolide pare a nu fi un efect de clasă. Se pot recomanda alternative: beta-lactamine sau alte clase de antibiotice non-macrolidice în conformitate cu recomandările ghidurilor de antibioterapie în vigoare. Este de menționat că reactivitatea încrucișată între tacrolimus, imunosupresor cu structură macrolidică, și antibioticele macrolide este posibilă.
- În cazul antecedentelor personale de reacții adverse de hipersensibilitate la *metronidazol*, se va recomanda evitarea utilizării de metronidazol și alți imidazoli. Este posibilă administrarea de beta-lactamine, sau alte clase de antibiotice, în conformitate cu recomandările ghidurilor de antibioterapie în vigoare.

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la sulfonamidă antimicrobiană

- În cazul antecedentelor personale de reacții adverse de hipersensibilitate, de tip imediat sau nonimediat, la sulfonamide arilaminice sau sulfonilarilamine (sulfametoxazol, cotrimoxazol, dar și sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxidiazina etc) se vor evita toate aceste sulfonamide antibacteriene. Se pot administra antibiotice din alte clase structurale, în conformitate cu recomandările ghidurilor de antibioterapie în vigoare.
- În general, riscul de reactivitate încrucișată dintre sulfonamidele antimicrobiene arilamine și sulfonamidele non-antibiotice non-arilamine, de tipul diureticelor de ansă și tiazidice, antidiabetice orale sulfonilureice, inhibitori ai anhidrazei carbonice antiglaucomatoase și miotice, antiinflamatoare înalt selective COX2 sulfonamidice (celecoxib, parecoxib), este considerat a fi redus. Datorită riscului de cross-reactivitate cu sulfonilarilamine antiinflamatoare (sulfasalazina), aceasta este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la sulfonamide antimicrobiene, dar și la salicilați.
- Inhibitorii de protează HIV (amprenavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir) și de revers transcriptază (delavirdină) cu grupare sulfonamidică sunt utilizați cu precauție la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide. Alți inhibitori de protează HIV, cum ar fi lopinavir, ritonavir, nu au astfel de precauții. Remdesivir ca inhibitor de ARN polimerază virală este analog nucleozidic fără structură sulfonamidică. Alte medicamente antivirale VHC, precum inhibitorii proteazei NS3/4A VHC grazoprevir și paritaprevir, au însă structură sulfonamidică. Trebuie luate măsuri de precauție și pentru a evita pe cât posibil vemurafenib (inhibitor BRAF antineoplazic) la pacienții care prezintă reacții de hipersensibilitate grave la sulfonamide.

2. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE ȘI ALTE ANALGEZICE

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la antiinflamatoare nesteroidiene

- Se vor evita acidul acetilsalicilic și toate celelalte antiinflamatoare nesteroidiene *neselective* COX, care inhibă semnificativ izoenzima COX-1, cum ar fi derivați de acid propionic (ibuprofen, dexibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen), de acid acetic (indometacin, acemetacin, aceclofenac, ketorolac, diclofenac), de acid antranilic (acid mefenamic, etofenamat) și oxicami (piroxicam, lornoxicam, tenoxicam).
- La pacienții cu antecedente personale de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene neselective COX de tip rinită/astm sau urticarie/angioedem alternativa terapeutică este reprezentată de inhibitori *înalt selectivi* ai

izoenzimei COX-2 cu structură sulfonamică (celecoxib) sau metilsulfonică (etoricoxib), bine tolerate de marea majoritate a pacienților, fiind raportate doar cazuri singulare de hipersensibilitate la coxibi. Opțiuni terapeutice tolerate de majoritatea pacienților, dar care pot induce rareori reacții de hipersensibilitate, sunt reprezentate de inhibitori *preferențial selectivi* COX-2 (nimesulidă, meloxicam), sub supraveghere medicală.

- Opțiuni terapeutice sunt și curele scurte de corticosteroid sistemic ca antiinflamator steroidian, după caz.
- Altă opțiune terapeutică pentru efect analgezic-antipiretic este derivatul de para-aminofenol din clasa anilide, slab inhibitor COX - *paracetamol*, în doze mici de până la 500 mg, cu mențiunea că dozele progresive mai mari pot necesita supraveghere medicală. Alternative terapeutice analgezice sunt reprezentate de *analgezice centrale opioide* (tramadol, tapentadol, codeina, oxicodonă, morfină) și *neopioide* (nefopam), după caz. *Drotaverina* antispastic izochinolinic reprezintă alternativă terapeutică cu efect analgezic în dureri colicative.
- *Antiagregante plachetare* care pot fi administrate la pacienții cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic sunt tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), ticagrelor sau derivatul oxochinolonolonic cilostazol.

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la paracetamol sau metamizol

- La pacienții cu antecedente personale de hipersensibilitate la *paracetamol* se vor evita preparatele farmaceutice cu paracetamol, cu mențiunea că formele de paracetamol injectabil conțin și manitol ca excipient care poate induce reacții adverse de hipersensibilitate la pacienții care tolerează comprimatele. Ca alternative terapeutice analgezice la pacienții cu hipersensibilitate la paracetamol pot fi utilizate *analgezice centrale opioide* (tramadol, tapentadol, codeina, oxicodonă, morfină) sau neopioide (nefopam), după caz. *Drotaverina* antispastic izochinolinic reprezintă alternativă terapeutică cu efect analgezic în dureri colicative.
- La pacienții cu antecedente personale de hipersensibilitate la *metamizol* se vor evita preparatele farmaceutice cu metamizol, alți derivați pirazolonici (propifenazonă) și pirazolidinici (fenilbutazonă), iar ca alternative terapeutice analgezice pot fi utilizate *analgezice centrale opioide* (tramadol, tapentadol, codeina, oxicodonă, morfină), sau neopioide (nefopam), după caz. *Drotaverina*, antispastic izochinolinic, reprezintă o alternativă terapeutică cu efect analgezic în durerile colicative.
- Referitor la antiinflamatoarele nesteroidiene, după o anamneză detaliată se poate opta pentru administrarea unui antiinflamator nesteroidian clasic tolerat anterior de către pacient sau coxib, sub supraveghere medicală.

3. INHIBITORII DE POMPĂ DE PROTONI

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la inhibitor de pompă de protoni

- Se vor evita inhibitorii de pompa de protoni (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol) și alți imidazoli, cum ar fi benzimidazoli de tipul agenților antiparazitari mebendazol, albendazol și nitroimidazoli, de tipul tinidazol și metronidazol.

4. INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI (IECA)

Pacientul relatează tuse neproductivă la debutul tratamentului cu IECA

- *Tusea* neproductivă nealergică apare în general în primele câteva săptămâni de tratament, dar ocazional și mai târziu. Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) nu sunt asociați de obicei cu tuse ca efect advers.

Pacientul relatează angioedem oricând în cursul tratamentului cu IECA

- *Angioedemul* nealergic este un efect advers rar, dar important, care poate apărea în orice moment în cursul tratamentului cu IECA, chiar după mulți ani de la debutul acestuia. De aceea este frecvent subapreciat. Acest efect advers este nealergic, de tip bradikininerpic, nehistaminergic.
- Antecedentele personale de *angioedem* (denumit anterior și edem angioneurotic sau edem Quincke) asociat terapiei cu IECA, dar și angioedemul ereditar sau idiopatic, constituie contraindicații pentru administrarea IECA. Testele de provocare cu IECA nu sunt recomandate. Toleranța anterioară la un IECA nu exclude riscul de angioedem la un alt IECA sau BRA. Toți blocanții sistemului renină-angiotensină (IECA, BRA, inhibitori renină de tip aliskiren) pot induce angioedem ca reacție adversă nealergică în cursul tratamentului.

5. ANESTEZICE LOCALE

- Majoritatea reacțiilor adverse la anestezice locale nu sunt prin mecanisme alergice, ci se datorează factorilor nealergici care includ reacții adverse vasovagale, stare de rău cu anxietate, reacții adverse toxice, efecte secundare datorate vasoconstrictorului asociat. Reacțiile imediate severe sunt excepționale și impun evicție.
- În caz de istoric personal de reacții adverse imediate ușoare sau nesugestive pentru reacție adversă alergică, se poate efectua o administrare controlată gradată cu anestezic local de tip amidic, începând cu 0,1 mL, după caz, dacă medicul consideră ca raportul risc/beneficiu favorizează administrarea anestezicului local.

6. REACȚIE PERIANESTEZICĂ DE HIPERSENSIBILITATE, POSIBIL ANAFILACTICĂ, FĂRĂ DOCUMENTE MEDICALE DESPRE REACȚIA ADVERSĂ ȘI SUBSTANȚELE UTILIZATE

- Miorelaxantele periferice blocante neuromusculare pot produce hipersensibilitate prin activare mastocitară directă nonimunologică, pe lângă mecanisme mediate IgE. Screening-ul preoperator prin testare la pacienți fără reacții adverse anterioare poate duce la teste/concluzii fals-pozitive și nu trebuie efectuat în mod uzual. Anestezicele generale nebarbiturice și barbiturice pot produce și ele activare mastocitară directă. Opioidelor analgezice anestezice generale pot induce reacții adverse de hipersensibilitate prin mecanisme neimunologice/nealergice, cu eliberare directă nespecifică de histamină. Medicamentele potent eliberatoare de histamină prin mecanisme nealergice pot induce teste cutanate fals-pozitive, iar testele cutanate negative nu pot exclude riscul de reacții de hipersensibilitate prin mecanisme neimunologice.
- Se va prefera anestezie generală fără curare/medicamente potent eliberatoare de histamină, sau anestezie locoregională, după caz.
- Dacă în cursul episodului perioperator menționat s-ar fi putut administra antibiotic/antiseptic neprecizat, se vor evita beta-lactamine și clorhexidina.
- Dacă în cursul intervenției chirurgicale anterioare s-ar fi putut administra colorant vital, se vor evita coloranții, de exemplu albastru patent V.

7. ALTE RISCURI PERIANESTEZICE DE HIPERSENSIBILITATE

- Pacienții alergici la latex și alergii alimentare de tip latex-fructe exotice cross-reactive de tipul banană, kiwi, avocado, smochine, necesită mediu operator fără latex.
- Copiii cu alergii alimentare la soia/arahide sau ou pot necesita precauție de utilizare pentru propofol, având în vedere faptul că pe lista excipienților se află ulei de soia și lecitină din ou.
- Pacienții alergici la pește și cei diabetici tratați cu insuline care conțin protamină au risc mai mare de reacții adverse alergice la protamină, dar reacțiile de hipersensibilitate la protamină pot fi și neimunologice.

8. ANTISEPTICE TOPICE

- Dacă produsul antiseptic nu este cunoscut, se evită clorhexidina.
- În cazul istoricului de hipersensibilitate la soluție cu iod povidonă (Betadina) se vor evita produsele cu polivinilpirolidona (PVP) denumită și povidonă. "Alergia la iod" nu există, iar termenul trebuie abandonat.

9. SUBSTANȚE DIAGNOSTICE DE CONTRAST

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la substanță de contrast iodată

- Iodul nu este implicat în reacțiile adverse de hipersensibilitate la substanțele diagnostice de contrast iodate, alegia la iod povidonă nu este factor de risc pentru reacții de hipersensibilitate la medii de contrast iodate.
- Pacienții care nu fost expuși niciodată la medii de contrast iodate pot prezenta reacții de hipersensibilitate la prima expunere prin mecanisme nealergice non-IgE mediate, de aceea testarea cutanată nu este recomandată ca screening prealabil pentru minimizarea riscurilor unor astfel de reacții adverse. Antecedentele de alergii nu contraindică arbitrar utilizarea unei substanțe de contrast atunci când este necesară procedura diagnostică.

- La pacienții cu hipersensibilitate suspectată față de medii de contrast iodate, nu se recomandă administrarea unor doze pentru testarea sensibilității, deoarece nu se poate exclude instalarea unor reacții adverse severe. Riscul de reacții de hipersensibilitate este mai mare pentru medii de contrast iodate ionice hiperosmolare.

- În cazul antecedentelor personale de reacții adverse de hipersensibilitate imediate, severe, amenințătoare de viață, se recomandă în general evitarea tuturor substanțelor de contrast iodate. Se va opta pentru tomografie computerizată fără substanță de contrast sau altă metodă diagnostică imagistică.

- În cazul antecedentelor de reacții de hipersensibilitate imediate, cutanate, ușoare-moderate, se poate opta de asemenea pentru tomografie computerizată fără substanță de contrast sau altă metodă diagnostică imagistică. Dacă investigația tomografică computerizată cu substanță de contrast iodată este indispensabilă diagnosticului, se poate efectua cu mediu de contrast iodat neionic, cu osmolaritate scăzută (de tipul monomerilor: iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromid, ioversol) combinat cu un protocol de premedicație (cu corticosteroid și antihistaminic administrate sistemic anterior procedurii), supraveghere corespunzătoare.

- Reacții adverse de hipersensibilitate nonimEDIATE sunt majoritar nesevere, ceva mai frecvente în cazul mediului dimer izosmolar neionic (iodixanol) și la pacienți aflați în tratament cu aldesleukină, iar premedicația nu este recomandată în mod general.

Pacientul relatează reacție adversă de hipersensibilitate anterioară la substanță de contrast cu gadoliniu

- Substanțele de contrast pe bază de gadoliniu sunt foarte bine tolerate de marea majoritate a pacienților. Riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate poate fi mai mare la pacienții astmatici. Nu există reactivitate încrucișată între mediile de contrast pe bază de gadoliniu și cele de contrast iodate.

- În cazul antecedentelor personale de reacție adversă de hipersensibilitate imediată severă în contextul în care poate exista reactivitate încrucișată între agenții cu liganzi macrociclici (neionici: gadobutrol, gadoteridol și ionic: gadoterat), nu se recomandă administrarea substanțelor cu gadoliniu. Gadobenatul de dimeglumină nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alți compuși chelați de gadoliniu.

Șef Lucrări Dr. Onitiu-Gherman Nadia

Președinte Comisia de Specialitate a MS de Alergologie și Imunologie Clinică

Tabel sintetic cu opțiuni terapeutice alternative (fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă) la pacienții care relatează în istoricul personal reacții adverse de hipersensibilitate la medicamente

Medicamente sugerate de istoricul pacientului	Medicamente de evitat (fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă)	Opțiuni terapeutice alternative (fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă)
<p>Peniciline și/sau cefalosporine</p> <p><i>reacție adversă de HS de tip imediat la pacient cu risc înalt sau</i></p> <p><i>reacție adversă de HS de tip nonimmediat la pacient cu risc înalt</i></p>	<p>Toate clasa de beta-lactamine: peniciline sensibile/rezistente la beta-lactamaze, aminopeniciline, ureidopeniciline, combinații de peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze, cefalosporine (comentarii suplimentare în text)</p>	<p>Antibiotice non-beta-lactamice: antibacteriene glicopeptidice (vancomicina, teicoplanină, dalbavancină), polimixine (colistin), oxazolidinone (linezolid, tedizolid), lipopeptide (daptomicina), nitroimidazoli (metronidazol), lincosamide (clindamicina), fluoroquinolone (ciprofloxacina, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin), aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina, tobramicina), macrolide (azitromicina, claritromicină, eritromicină, spiramicina), tetraciclina și înrudite (doxiciclină, tetraciclină, tigeciclină), derivat fosfonic (fosfomicină), după caz, în conformitate cu ghidurile de antibioterapie în vigoare și autorizațiile de punere pe piață</p>
<p>Peniciline și/sau cefalosporine</p> <p><i>reacție adversă de HS de tip imediat sau nonimmediat la pacient cu risc scăzut</i></p>	<p>Toate penicilinele cu catene laterale identice/similare, cefalosporine gen 1, cefalosporine gen 2</p>	<p>Antibiotice non-beta-lactamice (menționate mai sus), după caz, în conformitate cu ghidurile în vigoare și autorizațiile de punere pe piață <i>sau</i> Carbapeneme ori aztreonam (excepție în cazul ceftazidimei) <i>sau</i> Cefalosporine de generația 3, 4 sau 5 (în caz de reacție la penicilină) ori penicilină cu catenă laterală diferită (în caz de reacție la cefalosporină)</p>
<p>Chinolone/Fluoroquinolone</p>	<p>Chinolone, inclusiv fluoroquinolone</p>	<p>Beta-lactamine sau alte clase de antibiotice, după caz: macrolide, aminoglicozide, metronidazol etc în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare</p>
<p>Macrolide</p>	<p>Macrolide</p>	<p>Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, fluoroquinolone, aminoglicozide, tetraciclina etc în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare</p>
<p>Metronidazol</p>	<p>Metronidazol și alți imidazoli</p>	<p>Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciclina, glicopeptide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare</p>
<p>Sulfonamide antimicrobiene</p>	<p>Sulfonamide antimicrobiene și alte sulfonilarilamine</p>	<p>Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare</p>

Antiinflamatoare nesteroidiene neselective COX	Acid acetilsalicilic (ASA) și toate celelalte antiinflamatoare nesteroidiene neselective COX (inhibă semnificativ COX-1)	Inhibitori selectivi COX-2, Paracetamol (doze mici) ca analgezic-antipiretic, Corticosteroid sistemic (cură scurtă) ca antiinflamator steroidian, Analgezice centrale opioide/neopioide; Drotaverina (în dureri colicative)
Paracetamol sau Metamizol (analgezice-antipiretice)	Paracetamol, respectiv Metamizol sau alți derivați pirazolonici (propifenazonă) și pirazolidinici (fenilbutazonă)	Analgezice centrale opioide/neopioide, Drotaverina (în dureri colicative); După anamneză detaliată se poate opta pentru antiinflamator nesteroidian neselectiv COX tolerat anterior sau coxib, sub supraveghere medicală
Inhibitorii de pompă de protoni	Inhibitorii de pompa de protoni, alți derivați imidazolici	Alte antisecretoare gastrice: antihistaminice H ₂
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei - angioedem (oricând în cursul tratamentului)	Toți inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (riscul de angioedem nu poate fi exclus nici pentru BRA)	Alte clase de antihipertensive care nu inhibă sistemul renină-angiotensină conform ghidurilor în vigoare
Anestezice locale - istoric de reacție adversă ușoară sau nesugestiv de alergie		Administrare controlată gradată de anestezic local de tip amidic începând cu 0,1 mL, după caz
Anestezice locale - istoric de reacție adversă severă de tip imediat	Anestezice locale	Alta tehnica anestezica
Anestezie generală - fără documente medicale despre reacția adversă, eventuale teste alergologice sau substanțe administrate	Curare/Medicamente potent histamino-eliberoare, Peniciline ca beta-lactamine, Coloranți vitali, latex, după caz	Altele, cu excepția celor de evitat (vezi comentariile din textul documentului)
Antiseptice topice Clorhexidina sau antiseptic nepreciat Iod povidona (Betadina)	Clorhexidina Produse cu povidona/PVP	Alte antiseptice decât clorhexidina Alte antiseptice fără povidonă
Alte riscuri perianestezice de hipersensibilitate Latex-fructe cross-reactive Pește, insulina cu protamină Ou, soia la copilul mic	Latex Protamina Propofol	Mediu operator fără latex Altele, cu excepția celor nepermise (vezi comentariile din text)
Substanțe de contrast iodate - reacții adverse imediate severe de hipersensibilitate	Toate substanțele diagnostice de contrast iodate în general	TC fără mediu de contrast iodat, Alt tip de explorare imagistică
Substanțe de contrast iodate - reacții adverse cutanate ușoare/moderate	Substanța de contrast iodată incriminată	Altă substanță de contrast iodată cu osmolaritate scăzută, non-ionică, și cu premedicație, sau Alt tip de explorare imagistică
Substanțe paramagnetice de contrast cu gadoliniu - reacții adverse imediate severe de hipersensibilitate	Medii de contrast cu gadoliniu (liniare sau macrociclice)	Rezonanță magnetică fără mediu de contrast cu gadoliniu, sau Alt tip de explorare imagistică

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2840-62.
2. Asserhøj LL, et al. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth.* 2016; 116(1):77-82.
3. Baos S et al. Platelet inhibition during ticagrelor monotherapy versus ticagrelor plus aspirin in patients with coronary artery disease (TEMPLATE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):529.
4. Behzadi AH, et al. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2018; 286(2): 471-82.
5. Bernstein JA et al. Angioedema in emergency department: practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.*2017; 10:15.
6. Böhm I, Hasembank Keller PS, Heverhagen JT. "Iodine Allergy" - The Neverending Story. *Rofo.* 2016; 188(8): 733-4.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68(6): 702-12.
8. Buonomo A et al. Cross-reactivity and tolerability of ertapenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to β -Lactams. *JIACI.* 2016; 26:100-5.
9. Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, et al. Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015; 47(3):99-102.
10. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):659–671.
11. Consolo F, Pozzi L, Sferrazza G, et al. Which Antiplatelet Therapy in Patients With Left Ventricular Assist Device and Aspirin Allergy? *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(2): e47-e49.
12. Das AK et al. Expert Group Consensus Opinion: Role of Anti-inflammatory Agents in the Management of Type-2 Diabetes (T2D). *J Assoc Physicians India.* 2019;67(12):65-74.
13. Dash A et al. Intramuscular drotaverine and diclofenac in acute renal colic. *Pain Med.* 2012; 13(3):466-71.
14. Decuyper II, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D.* 2017;17(2):265-278.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69(4): 420-37.
16. Dewachter P, et al. Allergy to iodinated drugs and to foods rich in iodine: Iodine is not the allergenic determinant. *Presse Med.* 2015;44(11):1136-45.
17. Drug and Therapeutics Bulletin. Penicillin allergy-getting the label right. *BMJ.* 2017; 358.
18. Eikelboom JW et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e89S-e119S.
19. Fernandez J, Doña I. Diagnosing and managing patients with drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(1): 29-41.
20. Garrido Fernández S, et al. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *JIACI.* 2008;18(2):140-1.
21. Jain SS, Green S, Rose M. Anaphylaxis following intravenous paracetamol: the problem is the solution. *Anaesth Intensive Care.* 2015; 43(6):779-81.
22. Kim MH et al. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res.*2014;6:485-95.
23. Kowalski ML et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA²LEN/HANNA. *Allergy.* 2011; 66(7): 818-29.
24. Lehmann DF. The metabolic rationale for a lack of cross-reactivity between sulfonamide antimicrobials and other sulfonamide-containing drugs. *Drug Metab Lett.* 2012;6(2): 129-33.
25. Lombardo C, Bonadonna P. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Treat Options Allergy.* 2015; 2: 110-23.
26. Macy EM. Current Epidemiology and Management of Radiocontrast-Associated Acute- and Delayed-Onset Hypersensitivity: A Review of the Literature. *Perm J.* 2018;22.
27. Macy E, Blumenthal KG. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(1):82-89.
28. Mahboob A, Haroon TS. Fixed drug eruption with albendazole and its cross-sensitivity with metronidazole. *J Pak Med Assoc.* 1998; 48: 316-7.
29. Moneret-Vautrin DA, Codreanu F, Drouet M, et al. Allergologic screening and management of patients with previous self-reported hypersensitivity reactions. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011; 30(3): 246-63.
30. Moreno Escobosa MC, et al. Paramagnetic Contrast Media: Hypersensitivity and Cross-Reactivity. *JIACI.* 2018; 28(1): 60-2.
31. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical Pharmacology, Uses, and Adverse Reactions of Iodinated Contrast Agents: A Primer for the Non-radiologist. *Mayo Clinic Proceedings.* 2012;87(4):390-402. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.012.
32. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004; 59(8): 809-20.
33. Practice Parameter: Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(4): 259-73.
34. Ramsey A, Staicu ML Use of a Penicillin Allergy Screening Algorithm and Penicillin Skin Testing for Transitioning Hospitalized Patients to First-Line Antibiotic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4): 1349-55.
35. Rebelo Gomes E et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):269-275.
36. Riley L, et al. Cross-sensitivity reaction between tacrolimus and macrolide antibiotics. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(8):907-8.
37. Romano A et al. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Feb 3. pii: S2213-2198(18)30047-3.
38. Romano A et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy.* 2019. doi: 10.1111/all.14122.
39. Sánchez-Borges M et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents. *World Allergy Organ J.* 2013; 6(1):18.
40. Sánchez-Morillas L, et al. Hypersensitivity to spiramycin with good tolerance of other macrolides. *JIACI.* 2007; 17(6):417-8.
41. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. *Mt Sinai J Med.* 2003; 70(2): 113-25.
42. Sobrevia Elfau MT, et al. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(2): 157-61.
43. Wulf NR et al. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity? *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70: 1483-94.
44. Yuson CL, Katelaris CH, Smith WB. 'Cephalosporin allergy' label is misleading. *Aust Prescr.* 2018; 41(2):37-41.
45. [https://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_\(medicine\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_(medicine))
46. www.anm.ro/nomenclator/medicamente
47. www.cnas.ro/cjashd/media/postFiles/INFORMARE%20-%20Substantele%20de%20contrast%20care%20contin%20gadolinium.pdf
48. www.cnas.ro/media/pageFiles/Ordin%20Norme%20metodologice%20Contract%20Cadru%20MS-CNAS%20196-139_2017.pdf
49. www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0008/996767/Remdesivir-Drug-Monograph_270320.pdf
50. www.ema.europa.eu/ema
51. www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/sulfur-allergy-label-is-misleading
52. www.watag.org.au/wams/g/docs/WAMSG_alert_Sulfonamide.pdf