

## Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'allergia ai farmaci

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Corrado Iacono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico Chirurgo, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Dipartimento Farmaceutico AUSL di Bologna

Qualunque farmaco può causare effetti collaterali o reazioni avverse, ma non tutti sono di natura allergica. La diagnosi di allergia ai farmaci (AF) può essere difficile ed esiste una notevole variabilità sia nell'approccio diagnostico-terapeutico sia nell'accesso ai servizi specialistici dedicati<sup>1</sup>. Secondo l'analisi dell'*Hospital Episode Statistics* realizzata dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), circa mezzo milione di persone ospedalizzate ogni anno in Inghilterra e nel Galles hanno una diagnosi certa di AF, tra cui la più frequente è quella alla penicillina<sup>2</sup>, anche se meno del 10% dei soggetti che ritengono di essere allergici lo sono realmente<sup>3</sup>. L'inadeguata documentazione clinica e la scarsa comunicazione tra medici e pazienti contribuiscono all'errata diagnosi di AF.

Questo articolo riassume le più recenti raccomandazioni NICE sulla AF<sup>4</sup>. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

### 1. Valutazione iniziale

All'inizio di un trattamento farmacologico, un paziente può manifestare reazioni indesiderate per varie ragioni, non tutte legate al farmaco assunto. Di conseguenza è necessaria un'attenta valutazione per definire la corretta eziologia.

- La valutazione iniziale di una persona che si presenta con possibile AF richiede una scrupolosa anamnesi e un attento esame obiettivo. Il box, che riporta dettagliatamente segni e sintomi nei soggetti con sospetta AF con i relativi tempi di insorgenza, dovrebbe essere utilizzato come guida per la diagnosi di AF. *[Raccomandazione basata su evidenze di moderata qualità da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Essere consapevoli che è più probabile che la reazione sia causata da una AF se si presenta durante o dopo l'uso di un farmaco e se:

- è noto che il farmaco causa questo tipo di reazione, oppure

- il paziente ha precedentemente sviluppato una reazione simile al farmaco in questione o ad altra molecola della stessa classe.

- Essere consapevoli che è meno probabile che la reazione sia provocata da AF se:

- i segni/sintomi hanno una causa diversa dal farmaco (es. il soggetto ha già sperimentato segni e/o sintomi analoghi senza avere assunto il farmaco), oppure
- il paziente ha solo sintomi gastrointestinali.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 2. Gestione non specialistica

#### 2.1. Generale

In caso di sospetta AF:

- Prendere in considerazione la sospensione del farmaco che ha causato la AF e suggerire al paziente di evitare il farmaco in futuro.
- Se necessario, trattare i sintomi conseguenti alla reazione acuta.
- Inviare in ospedale le persone con gravi reazioni.

#### 2.2. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

- In un setting non specialistico non prescrivere inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) ai soggetti che hanno già sperimentato una grave reazione (anafilassi, angioedema, reazione asmatica) ai FANS non selettivi.

- Per i soggetti che hanno avuto una AF di lieve entità a un FANS non selettivo, ma necessitano di un antinfiammatorio:

- considerare benefici e rischi di un inibitore selettivo delle COX-2 (incluso il basso rischio di allergia al farmaco)
- considerare l'utilizzo di un inibitore selettivo COX-2 al dosaggio iniziale più basso in unica dose per il primo giorno.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa provenienti da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

**Citazione.** Cartabellotta A, Iacono C. Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'allergia ai farmaci. *Evidence* 2014;6(11): e1000095.

**Publicato** 28 novembre 2014

**Copyright.** © 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

## Box. Segni e sintomi di sospetta allergia ai farmaci

### 1. Reazioni immediate a evoluzione rapida

1.1. Anafilassi: reazione sistemica severa caratterizzata da:

- Eritema, orticaria, o angioedema e
- Ipotensione e/o broncospasmo

1.2. Orticaria o angioedema senza manifestazioni sistemiche

1.3. Esacerbazione dell'asma (es. da FANS)

*La reazione insorge solitamente meno di un'ora dopo l'esposizione al farmaco (esposizione precedente non sempre confermata)*

### 2. Reazioni non immediate, senza coinvolgimento sistemico

2.1. Macchie rosse o papule diffuse (simile all'esantema)

2.2. Eritema fisso da farmaci (infiammazione localizzata della pelle)

*La reazione insorge solitamente 6-10 giorni dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.*

### 3. Reazioni non immediate, con coinvolgimento sistemico

3.1. Eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome da ipersensibilità al farmaco caratterizzata da:

- Macchie rosse diffuse, papule o eritrodermia
- Febbre
- Linfadenopatia
- Alterazioni epatiche
- Eosinofilia

*La reazione insorge solitamente 2-6 settimane dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.*

3.2. Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) o sindrome di Stevens-Johnson caratterizzate da:

- Eruzione cutanea dolorosa e febbre (spesso i sintomi di esordio)
- Eruzioni cutanee e/o mucose
- Vescicole, bolle o distacco epidermico
- Macchie rosso porpora o eritema multiforme

*La reazione insorge solitamente 7-14 giorni dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.*

3.3. Pustolosi esantematica acuta generalizzata caratterizzata da:

- Pustole diffuse
- Febbre
- Neutrofilia

*La reazione insorge solitamente 3-5 giorni dopo la prima esposizione al farmaco*

3.4. Disordini comuni raramente causati da allergie ai farmaci:

- Eczema
- Epatite
- Nefrite
- Fotosensibilità
- Vasculite

*Tempo di insorgenza variabile*

### 3. Dosaggio della triptasi dopo sospetta anafilassi

• Dopo sospetta reazione anafilattica correlata a un farmaco, prelevare due campioni di sangue per il dosaggio della triptasi dei mastociti, secondo le raccomandazioni sull'anafilassi<sup>5</sup>.

• Registrare il timing esatto di entrambi i prelievi nella cartella clinica e nella richiesta al laboratorio.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa provenienti da studi osservazionali]*

### 4. Dosaggio delle IgE specifiche

• In un setting non specialistico non utilizzare il dosaggio

sierico delle IgE specifiche per la diagnosi di AF. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa provenienti da studi osservazionali]*

### 5. Documentare e condividere le informazioni con altri professionisti sanitari

I sistemi informatici attualmente utilizzati nelle cure primarie non distinguono tra AF e reazioni avverse a farmaci di natura non allergica. Questo può determinare falsi positivi nel riconoscimento di una AF, in particolare se la reazione è avvenuta molti anni prima e i dettagli sul farmaco e la reazione non sono mai stati registrati o sono stati smarriti.

- Nei soggetti con sospetta AF, documentare la loro reazione attraverso un approccio strutturato che includa:
  - nome (generico e commerciale), formulazione e dosaggio del farmaco sospetto di AF
  - descrizione delle reazioni (box)
  - indicazione al farmaco (in assenza di una diagnosi clinica, descrivere la malattia)
  - data e ora della reazione
  - numero di dosi assunte o numero di giorni nei quali la persona ha assunto il farmaco prima dell'inizio della reazione
  - via di somministrazione
  - farmaci o classi di farmaci da evitare in futuro.
- Assicurarsi che l'informazione sulle AF sia aggiornata e inclusa in tutte:

- le lettere per il medico di medicina generale
- le lettere di dimissione ospedaliera.

- Le prescrizioni cartacee o elettroniche rilasciate in ogni contesto sanitario dovrebbero essere ridisegnate e standardizzate per registrare le informazioni su farmaci o classi di farmaci da evitare per ridurre il rischio di AF.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa provenienti da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 6. Fornire informazioni e supporto ai pazienti

I pazienti sono spesso disorientati dopo una sospetta AF: la paura di sperimentare un'ulteriore reazione può essere accentuata dalla mancanza di informazioni, soprattutto in caso di una reazione iniziale severa.

- Discutere la sospetta relazione allergica con la persona (familiari e caregiver se necessario) e fornire una informazione scritta strutturata (sezione 5). Registrare chi e quando ha fornito le informazioni.

- Assicurarsi che il paziente (familiari e caregiver se necessario) sia consapevole dei farmaci o della classe di farmaci da evitare, suggerendo di consigliarsi con il farmacista prima di assumere un farmaco da banco o un preparato galenico.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di moderata qualità da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 7. Dopo le indagini specialistiche per allergia ai farmaci

- A tutti i pazienti sottoposti ad indagini per AF gli specialisti in allergologia dovrebbero fornire per iscritto le seguenti informazioni:

- diagnosi: reazione di tipo allergico o non allergico
- nome del farmaco e descrizione della reazione (box)
- indagini utilizzate per confermare/escludere la diagnosi
- farmaci o classi di farmaci da evitare
- eventuali farmaci alternativi.

- Raccomandare ai pazienti (a familiari e caregiver se ne-

cessario) di portare sempre con sé le informazioni sulla propria AF, condividendole in occasione di ogni consulto clinico o quando ricevono una prescrizione/somministrazione farmacologica.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di moderata qualità da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 8. Invio ai servizi specialistici

Dovrebbe consentire la conferma o l'esclusione di AF: in caso di esclusione il paziente potrà continuare a utilizzare il farmaco e quelli correlati. Non è appropriato richiedere un consulto specialistico per tutti i pazienti con sospetta AF, perché sarebbe troppo costoso e sovraccaricherebbe i centri di allergologia con servizio di valutazione di AF. Pertanto il GDG ha formulato le seguenti raccomandazioni relative alle cause di sospetta AF che più frequentemente portano a richiedere il consulto specialistico.

### 8.1. Generali

- Inviare i pazienti al servizio specialistico di AF in caso di:
  - sospetta reazione anafilattica (vedi anche le linee guida NICE sull'anafilassi<sup>5</sup>), oppure
  - reazione cutanea severa non immediata: reazione al farmaco con eosinofilia o sintomi sistemici – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)* – sindrome Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

*[Raccomandazione basata su precedenti linee guida NICE e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 8.2. $\beta$ -lattamici

- Inviare i pazienti con una sospetta reazione allergica ai  $\beta$  lattamici al servizio specialistico di AF se:
  - necessitano di terapia per una malattia o condizione che può essere trattata solo con  $\beta$ -lattamici,

*oppure*

- è verosimile che richiedano un trattamento futuro con  $\beta$ -lattamici (es. immunodepressi o pazienti con infezioni batteriche ricorrenti).

*[Raccomandazione basata su analisi di costo-efficacia, calcolando i possibili costi nell'indirizzare ai servizi specialistici o alla gestione non specialistica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 8.3. FANS

- Inviare i pazienti che necessitano di trattamenti con FANS al servizio specialistico di AF se hanno avuto una sospetta reazione a un FANS accompagnata da sintomi come anafilassi, angioedema severo o reazione asmatica. *[Raccomandazione basata su analisi di costo-efficacia, calcolando i possibili costi nell'indirizzare ai servizi specialistici o alla gestione non specialistica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 8.4. Anestetici locali

- Inviare i pazienti con sospetta allergia agli anestetici locali al servizio specialistico di AF se devono essere sottoposti a una procedura che richiede anestesia locale. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

#### 8.5. Anestetici generali

- Inviare al servizio specialistico di AF i pazienti che hanno avuto anafilassi o un'altra sospetta reazione allergica durante o immediatamente dopo un'anestesia generale. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

#### 9. Potenziali ostacoli all'implementazione

Le maggiori criticità identificate da questa linea guida sono: scarsa documentazione clinica dei casi di AF, mancanza di informazioni al paziente, carenza di sezioni specifiche per registrare l'AF sulle prescrizioni del medico di medicina generale e l'impossibilità di differenziare con gli attuali sistemi informativi le reazioni avverse al farmaco dalle AF. Tra le misure finalizzate a superare questi ostacoli è indispensabile migliorare i sistemi informatici al fine di fornire codici utili a registrare e differenziare le AF dalle altre reazioni. Inoltre è necessario riprogettare i ricettari prescrittivi standard e la scheda terapeutica per consentire l'inclusione di informazioni strutturate sulle AF che potrebbero migliorare la sicurezza dei pazienti. L'implementazione di questa linea guida sarebbe ulteriormente facilitata se il *British National Formulary* (BNF) includesse una sezione relativa al riconoscimento dei sintomi e segni di AF. Inoltre, le attività di formazione continua, anche a distanza, e quelle di audit devono facilitare la diffusione delle conoscenze sull'AF e la loro verifica sul campo.

#### 10. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità di ricerca:

- Qual è la strategia di documentazione più efficace per evitare ai pazienti di essere nuovamente esposti a farmaci per i quali hanno una sospetta o confermata allergia?
- Quali strategie informative possono rendere più probabile la rilevazione delle AF?
- I pazienti con grave reazione allergica ai FANS dovrebbero essere sempre valutati dai servizi specialistici di AF? Oppure dovrebbe essere prescritto un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) senza ulteriori indagini?
- Nei bambini con sospetta allergia a un antibiotico, è efficace e costo-efficace prescrivere direttamente (senza test cutanei o intradermiche) un antibiotico orale, piuttosto che indirizzarli a servizi specialistici di AF?

#### BIBLIOGRAFIA

1. Department of Health. A review of services for allergy: the epidemiology, demand for and provision of treatment and effectiveness of clinical interventions. Disponibile a: [www.na-sguk.org/publications/DH\\_aReviewOfServicesForAllergy.pdf](http://www.na-sguk.org/publications/DH_aReviewOfServicesForAllergy.pdf). Ultimo accesso 28 novembre 2014.
2. Health and Social Care Information Centre, NHS Information Centre. HESonline: hospital episode statistics for England (2012-13). Disponibile a: [www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB12566/hospepis-stat-admi-diag-2012-13-tab.xlsx](http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB12566/hospepis-stat-admi-diag-2012-13-tab.xlsx). Ultimo accesso 28 novembre 2014.
3. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994;48:5-7.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults children and young people. NICE clinical guideline. (Clinical Guideline 183.) September 2014. Disponibile a: [www.nice.org.uk/Guidance/CG183](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG183). Ultimo accesso 28 novembre 2014.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. (Clinical Guideline 134.) December 2011. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg134](http://www.nice.org.uk/guidance/cg134). Ultimo accesso 28 novembre 2014.

