

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL: MEDICINĂ

Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă
la vârstnici: particularități diagnostice și terapeutice
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SPIRU LUIZA

Student-doctorand:

IBADULA CĂS. ALI SELDA

Cuprinsul tezei de doctorat

Introducere	9
1. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă – aspecte generale	15
1.1. Definiție	15
1.2. Epidemiologie	15
1.3. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă.....	16
1.3.1. Reacții de hipersensibilitate imediate și tardive	16
1.3.2. Clasificarea Gell și Coombs.....	17
1.4. Mecanismele reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă	18
1.4.1. Reacțiile imediate	18
1.4.2. Reacțiile mediate de celula T	20
1.5. Manifestări clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă	21
2. Principalele clase de medicamente implicate în reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă	25
2.1. Reacții de hipersensibilitate induse de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene	25
2.1.1. Noțiuni generale	25
2.1.2. Clasificarea AINS disponibile în România	25
2.1.3. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate induse de AINS.....	30
2.1.4. Diagnosticul și managementul RHM induse de AINS.....	34
2.2. Reacții de hipersensibilitate induse de antibiotice betalactamice.....	35
2.2.2. Clasificarea betalactaminelor disponibile în România	39
2.2.3. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate induse de antibiotice beta-	41
2.2.4. Diagnosticul și managementul RHM induse de betalactamine	42
2.3. Reacții de hipersensibilitate induse de substanțe de contrast iodate și paramagnetice	45
2.3.1. Reacții de hipersensibilitate induse de substanțele de contrast iodate	45
2.3.2. Reacții de hipersensibilitate induse de substanțele de contrast paramagnetice (pe bază de gadolinu).....	53
3.1. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapice.....	55
3.1.1. Noțiuni generale	55
3.1.2. Clasificarea CHT	55
3.1.3. Diagnosticul RHM induse de CHT	56
3.1.4. Abordare terapeutică a RHM induse de CHT	57
3.2. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de macrolide.....	59
3.2.1. Noțiuni generale despre macrolide.....	59
3.2.2. Reacții de hipersensibilitate induse de macrolide	59
3.3. Reacții de hipersensibilitate induse de fluoroquinolone	60
3.3.1. Noțiuni generale despre fluoroquinolone.....	60
3.3.2. Reacții de hipersensibilitate induse de fluoroquinolone.	61
3.4. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de inhibitorii de pompă de protoni	63
3.4.1. Noțiuni generale	63
3.4.2. Tipuri de reacții de hipersensibilitate induse de inhibitorii de pompă de protoni	64
3.4.4. Evaluarea alergologică a RHM induse de IPP	65
3.4.5. Reactivitățile încrucișate între IPP.....	67
3.5. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă perioperatorii și induse de anestezice locale	68
3.5.1. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă perioperatorii.....	68

3.5.2. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de anestezice locale	76
4. Ipoteze de lucru și obiectivele generale	79
5. Metodologia generală a cercetării	81
5.1. Instrumente de lucru	81
5.2. Metoda de lucru	86
5.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	88
6. Rezultate	89
6.1. Analiza descriptivă globală	89
6.2. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de AINS	92
6.2.1. Descrierea generală a populației cu istoric de RHM induse de AINS.....	92
6.2.2. Agenții etiologici ai RHM	99
6.2.3. Evaluarea RHM induse de AINS.....	102
6.2.4. Abordare terapeutică a pacienților cu istoric de RHM indusă de AINS	105
6.3. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de betalactamine.....	107
6.3.1. Descrierea generală a populației cu istoric de RHM induse de betalactamine	107
6.3.2. Agenții etiologici ai RHM induse de betalactamine	115
6.3.3. Evaluarea RHM induse de antibiotice betalactamice	117
6.3.4. Abordare terapeutică a pacienților cu istoric de RHM indusă de betalactamine.....	120
6.4. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de substanțe de contrast iodate și paramagnetice	122
6.4.1. Descrierea generală a populației cu istoric de RHM induse de substanțele de contrast iodate	122
6.3.2. Agenții etiologici ai RHM induse de SCI	130
6.3.3. Evaluarea pacienților cu istoric de RHM indusă de SCI.....	132
6.3.4. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de substanțe de contrast paramagnetice.	134
6.5. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapice.....	136
6.5.1. Descrierea generală a populației cu istoric de RHM induse de CHT	136
6.5.2. Principalele medicamente chimioterapice incriminate	136
6.5.3. Reacții de hipersensibilitate induse de chimioterapice	137
6.5.4. Abordarea terapeutică a pacienților cu istoric de reacție de hipersensibilitate medicamentoasă indusă de chimioterapie	138
6.6. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de macrolide.....	141
6.7. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de fluoroquinolone.....	144
6.8. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de inhibitori de pompă de protoni	146
6.9. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă perioperatorii și induse de anestezice locale	148
7. Contribuții personale și concluzii.....	150
7.1. Contribuții personale	150
Concluzii.....	154
Bibliografie.....	156
Anexe 1 – Articolele publicate.....	179

Lucrările științifice publicate:

- Bumbacea, R.S.; **Ali, S.***; Corcea, S.L.; Jinga, D.C.; Spiru, L. Successful Dabrafenib Desensitization Protocols in a Patient with Metastatic Melanoma. *Medicina* 2022, 58, 511. <https://doi.org/10.3390/medicina58040511>. IF = 2,43
<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/4/511>
 - Capitolul 6.5. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapice (Partea specială)
- Bumbacea RS, **Ali S***, Corcea SL, et al. Omalizumab for successful chemotherapy desensitisation: What we know so far. *Clin Transl Allergy*. 2021;e12086. <https://doi.org/10.1002/clt2.12086>. IF = 5,871
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clt2.12086>
 - Capitolul 3.1. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapice (Partea generală)
- Bumbacea RS, **Ali S***, Ogneva DO, Motei C, Rusu C, Spiru L. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) Induced by Clarithromycin. *Maedica (Bucur)*. 2021 Jun;16(2):297-301. doi: 10.26574/maedica.2020.16.2.297. PMID: 34621355; PMCID: PMC8450659.
[https://www.maedica.ro/articles/2021/2/2021_16\(19\)_No2_pg297-301.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/2/2021_16(19)_No2_pg297-301.pdf)
 - Capitolul 6.6. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de macrolide (Partea specială)
- **Ali S***, Udrea R, Boustani R, Puiu IA, Corcea SL, Spiru L. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: does age matter? *Arch Clin Cases*. 2022 Jul 7;9(2):80-88. doi: 10.22551/2022.35.0902.10208. PMID: 35813497; PMCID: PMC9262083.
<https://www.clinicalcases.eu/index.php/acc/article/view/703/237>
 - Capitolul 6.2. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de AINS (Partea specială)

* Autor corespondent

Introducere

Reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă (RHM) reprezintă o parte din reacțiile adverse ale medicamentelor se seamănă din punct de vedere clinic cu reacțiile alergice (1). Cu toate acestea, multe reacții adverse ale medicamentelor sunt etichetate în prezent, ca “alergii la medicamente”.

Alergia la medicamente nu numai că afectează calitatea vieții pacientului, dar poate duce la întârzierea tratamentului, utilizarea de medicamente alternative, mai puțin eficiente, investigații inutile, morbiditate crescută și chiar deces. În plus, identificarea medicamentului incriminat este o provocare dată fiind multitudinea de simptome și semne asociate reacției.

RHM afectează până la 20% dintre pacienții spitalizați și un procent de aproximativ 7% dintre pacienții tratați în ambulatoriu descriu o RHM (2).

Deși au existat schimbări de paradigmă în înțelegerea bazei imunologice a reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente în ultimele 2 decenii, translația în practica clinică a rămas în urmă. În prezent, rolul medicului alergolog include prevenția, diagnosticul și tratamentul hipersensibilității la medicamente. Dezvoltat din studii asupra consecințelor dăunătoare asupra sănătății individuale și publice ale unei etichete neverificate de alergie la penicilină, termenul „delabeling” (îndepărtare a etichetei) a fost introdus în 2013 și a inițiat și promovat o acțiune de „delabeling” (eliminarea etichetelor) în alergia la medicamente (3,4) în SUA, ulterior în toată lumea.

În ultimii ani evaluarea pacienților cu istoric de RHM a suferit modificări excepționale. Au apărut noi publicații și recomandări privind managementul RHM induse de antibioticele betalactamice (5), substanțele de contrast iodate (6), chimioterapice (7) și în ceea ce privește investigarea anafilaxiei perioperatorii (8). S-au descris RHM induse de medicamente mai puțin cunoscute în trecut ca agenți etiologici ai acestora: inhibitori de pompă de protoni, antibiotice din grupa macrolidelor, fluoroquinolonelor. În prezent, se urmărește reactivitatea încrucișată între membrii acestor familii. Dacă în trecut abordarea era de eliminare a întregii clase căreia îi aparținea inductorul, actualmente, se încearcă identificarea unor alternative sigure din aceeași clasă terapeutică, pe baza prezenței sau absenței reactivităților încrucișate între membrii aceleiași clase.

Pacienții vârstnici, din cauza prezenței mai multor boli cronice utilizează concomitent mai multe medicamente. Mai mult, administrarea mai multor substanțe determină un risc crescut de reacții adverse care pot fi legate de interacțiuni medicament-

medicament. Pentru a evalua și evita aceste reacții adverse au fost propuse și actualizate criteriile Beers (9,10). Din nefericire, RHM nu sunt incluse în această clasificare.

În prezent, în România, există puține informații referitoare la epidemiologia și abordarea terapeutică a acestor pacienți, prezentate sub forma unor studii cu număr limitat de pacienți, serii de cazuri sau prezentări de cazuri. De asemenea, la nivel național, există puține centre specializate în evaluarea sistematică a pacienților cu istoric de RHM.

De asemenea, nu există date cu privire la principalii inductori ai RHM în România, precum și despre gestionarea și evaluarea acestor RHM, cu atât mai puțin la populația cu vârsta peste 55 ani, când apar comorbiditățile și crește consumul de medicație.

Având în vedere înființarea Serviciului de Alergologie și imunologie clinică în cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie “Dr. Carol Davila” în urmă cu 4 ani, precum și colaborarea cu Centrul de excelență WAO specializat în alergie medicamentoasă de la Montpellier, Spitalul Clinic Universitar, ideea acestei lucrări a apărut în mod natural. Am adaptat protocoalele pentru evaluarea RHM, ele fiind aprobate de Comisia de etică a Spitalului.

Scopul acestei lucrări este de a evalua caracteristicile RHM într-o populație selecționată de pacienți, diferențele între două sub-populații împărțite în funcție de vârstă (pacienți cu vârsta sub 55 ani, respectiv pacienți cu vârsta de 55 ani și peste) și influența comorbidităților asupra evaluării pacienților.

Premizele alegerii prezentei teme de cercetare sunt reprezentate de frecvența cu care aceste reacții adverse medicamentoase sunt întâlnite în practica medicală primară și de specialitate, cât și completa lipsă a datelor referitoare la epidemiologia, impactul asupra calității vieții pacienților și evoluția ulterioară evaluării alergologice.

Ipoteza de cercetare am formulat-o în jurul evaluării in vivo a pacienților cu istoric de RHM. Am încercat definirea principalelor clase de medicamente implicate în RHM în România, astfel încât ipoteza principală de cercetare a fost reprezentată de întrebarea: “Principala clasă de medicamente implicată în RHM este reprezentată de AINS sau betalactamine?”. Obiectivele secundare au fost reprezentate de particularitățile RHM: definirea altor clase de medicamente implicate în RHM în populația studiată, tipul reacțiilor imediate versus tardive, mecanismele subiacente: IgE-mediate versus non-IgE-mediate, frecvența mai mare a pacienților atopici în această populație, influența comorbidităților asupra reacției inițiale, precum și a evaluării ulterioare. O altă întrebare formulată în cadrul studiului a fost legată de identificarea unor alternative sigure: pot fi enunțate recomandări pacienților în afara unor teste de provocare sub supraveghere medicală?

Partea generală

1. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă – aspecte generale

Reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă sunt definite, conform EAACI, ca reacții adverse induse de medicamente (RAM) ce seamănă, din punct de vedere clinic, cu reacțiile alergice (1).

Clasificarea RHM a ridicat, de-a lungul timpului, provocări, deoarece, pentru multe medicamente și manifestări clinice, mecanismele subiacente erau puțin cunoscute. Cu toate acestea, în prezent, este acceptată o clasificare generală, ce are la bază durata de timp între ultima administrare a medicamentului și debutul simptomatologiei RHM. Astfel, RHM sunt împărțite în reacții imediate și reacții tardive sau non-imediate (1).

În *reacțiile imediate* debutul simptomatologiei este la 1 – 6 ore de la ultima administrare a medicamentului. Manifestările clinice variază de la simptome izolate, precum urticaria și angioedemul, simptome respiratorii (rinoree, strănut, bronhospasm), simptome digestive (greață, vărsături, diaree, crampe abdominale) până la anafilaxie sau chiar deces. Afectarea cutanată poate lipsi în 20% din cazurile de anafilaxie (11). Se consideră că reacțiile imediate au un mecanism IgE-mediat, cu toate că există și reacții imediate non-IgE-mediate (1).

Reacțiile tardive (non-imediate) debutează după cel puțin o oră de la ultima administrare a medicamentului. De obicei, apar la câteva zile după inițierea tratamentului și sunt asociate cu un mecanism de hipersensibilitate tardivă, dependent de celula T. Cele mai frecvent întâlnite manifestări clinice sunt exantemul maculo-papulos (EMP) și urticaria tardivă (1). Alte entități clinice încadrate ca RHM tardive sunt: eritemul fix postmedicamentos (EFM), vasculita, reacția indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), exantemul flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos (SDRIFE, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). În unele reacții tardive, pot fi afectate doar unele organe interne (hepatită, insuficiență renală, pneumonită, anemie, neutropenie, trombocitopenie) sau pot apărea afectări sistemice, cum este cazul DRESS (1,12).

O nouă clasificare a RHM a fost propusă relativ recent (13). Astfel, în funcție de mecanismele patogenice imune, acestea au fost împărțite în: **alergice**, care sunt definite de

ipoteza medicamentelor ca haptene și pot fi mediate de anticorpi de tip IgE, IgG sau celule T; **interacțiuni farmacologice** (pharmacological interaction, conceptul *p-i*), în care medicamentul se poate lega direct de HLA sau TCR; și **pseudoalergice**, atunci când medicamentul se leagă direct de receptori sau interacționează direct cu celulele efectoare, în absența unor mecanisme imunologice (14).

Deși reacțiile imediate pot apărea prin activarea mastocitelor prin mecanisme dependente sau nu de IgE, simptomatologia este similară, determinată de eliberarea de mediatori precum histamina, triptaza, factorul de activare plachetară și cisteinil-leucotriene (13).

2. Reacții de hipersensibilitate induse de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene

AINS reprezintă principala clasă de medicamente responsabilă de RHM. În funcție de studii, incidența lor variază între 0,5% și 5,7% în populația generală (15).

Ghidul EAACI (16) despre RHM induse de AINS clasifică aceste reacții în două grupe principale, în funcție de mecanismul imunologic suspionat sau demonstrat:

- A. RHM alergice (medicate imunologic) și
- B. RHM non – alergice.

Majoritatea pacienților cu RHM induse de AINS prezintă simptome după administrarea mai multor AINS neînrudite structural, ce au în comun inhibiția COX-1. Aceștia au fost considerați a avea “reactivitate încrucișată” (“cross-intolerant”), iar mecanismul nu este imunologic. La unii pacienți simptomele pot debuta după administrarea unui singur AINS sau a mai multor AINS ce aparțin aceleiași grupe structurale, în timp ce alte AINS sunt în general bine tolerate. Aceste reacții sunt considerate a avea un substrat imunologic și aparțin RHM alergice (17).

În ceea ce privește diagnosticul și managementul, nu există un acord dacă istoricul clinic este suficient pentru a diagnostica RHM induse de AINS (18,19), dar cu cât datele anamnestice sunt mai precise, cu atât este mai facil diagnosticul de RHM indus de AINS. În funcție de tipul de reacție, există multiple scheme diagnostice ce se pot aplica pacienților.

Urticaria/angioedemul sau anafilaxia induse de un singur AINS este, probabil, singura entitate în care regăsim utilitatea realizării testelor cutanate (prick și intradermice). Deși au sensibilitate scăzută, specificitatea crescută (20) permite utilizarea lor, în special

pentru metamizol, derivat de pirazonă cunoscut pentru capacitatea sa de a determina teste cutanate pozitive.

3. Reacții de hipersensibilitate induse de antibiotice betalactamice

Antibioticele beta-lactamice, inclusiv penicilinele, sunt, după unele studii, cea mai comună cauză de RHM (21), probabil prin capacitatea lor de a acționa precum haptene prin reactivitatea chimică împotriva proteinelor (22,23). Penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii și monobactamii conțin un inel beta-lactamic, siguranța administrării antibioticelor beta-lactamice la pacienții cu antecedente de RHM induse de peniciline depinzând de incidența reactivității încrucișate între aceste sub-clase.

Penicilinele sunt alcătuite dintr-un nucleu beta-lactamic (BL) la care se atașează un inel tiazolidinic. Cefalosporinele conțin același nucleu beta-lactamic, dar au atașat un inel dihidrotiazinic. Aceste clase au un lanț lateral, numit R1 atașat la nivelul nucleului BL. Suplimentar, cefalosporinele conțin un al doilea lanț lateral, R2 la nivelul inelului dihidrotiazinic, a cărui structură diferențiază cefalosporinele între ele (24). Carbapenemele, inclusiv imipenem și meropenem sunt similare penicinelor și conțin, de asemenea, un nucleu biciclic cu inel beta-lactamic, o dublă legătură de carbon și un lanț lateral R ce îi diferențiază între ei.

Deși un număr mare de pacienți sunt etichetați ca fiind alergici la peniciline, mai mult de 95% pot tolera administrarea unei peniciline după evaluare(25). Cross-reactivitatea între benzil-penicilina (penicilină G) și peniciline semisintetice, mai ales aminopeniciline diferă în funcție de tipul reacției (IgE mediată sau mediată de celule T). Blanca-Lopez et al(26) a diagnosticat RHM la 58 pacienți cu istoric imediat post-adminstrare de amoxicilină sau amoxicilină/acid clavulanic, 40 dintre pacienți tolerând administrarea ulterioară de penicilină G și V. În ceea ce privește rata de reactivitate încrucișată în cazul reacțiilor tardive, mediate de celule T, între aminopeniciline și penicilină G și/sau V, aceasta este între 9,1% și 28,2% (27,28).

Testarea cutanată se bazează pe efectuarea de teste cutanate prick, urmate, în caz de negativitate, de teste intradermice prin injectarea a 0,02 ml din soluția de haptene intradermic, cu formarea unei papule. Concentrațiile folosite variază în funcție de simptomatologia pacientului, prin efectuarea de diluții suplimentare în paralel cu creșterea gradului de severitate a reacției până la concentrația maximă non-iritativă (Romano 2018).

4. Reacții de hipersensibilitate induse de substanțe de contrast iodate

Cel mai frecvent, administrarea substanțelor de contrast poate fi asociată cu reacții toxice, dependente de doză, care necesită supraveghere și tratament simptomatic, iar mai rar sunt descrise reacțiile de hipersensibilitate, care sunt reacții imprevizibile, și nu depind de doza folosită (ACR manual 2022; Brockow K - 2014).

Conform datelor actuale reacțiile de hipersensibilitate imediate au fost raportate la 0,5% până la 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat SCI neionică, iar reacțiile severe au fost prezente în 0,02% până la 0,04% din procedurile intravenoase, în timp ce Lee et al. au raportat o incidență globală a RHS pentru SCI de 1% și a reacțiilor severe de 0,02% (Torres MJ -2021; Lee SY-2017).

Ulterior, evaluarea alergologică este indicat să se efectueze, conform ultimului document de poziție al EAACI în primele 6 luni după RHS, dar nu mai devreme de 2 luni și are ca scop: diagnosticul etiopatogenic; evaluarea reactivității încrucișate între substanțele de contrast; identificarea unor alternative sigure. Datele din literatură arată că dacă evaluarea alergologică se face între 2-6 luni de la reacția de hipersensibilitate, 50% dintre pacienții testați prezintă rezultate pozitive, scăzând până la 18% pentru pacienții testați spre exemplu mai devreme de 2 luni sau mai târziu de 6 luni (Torres MJ -2021).

Pentru RHS imediate evaluarea alergologică presupune explorarea in vivo - testare cutanată prick, testare cutanată intradermică, test de provocare, respectiv in vitro – test de activare a bazofilelor (BAT) (Demoly P-2014). Pentru RHM întârziate evaluarea alergologică presupune explorarea in vivo - testare cutanată intradermică cu citire întârziată, testare cutanată patch, test de provocare, respectiv in vitro – test de transformare limfoblastică (TTL) (Demoly P-2014). Efectuarea evaluării alergologice este indicată la pacienții cu antecedente exantem maculo-papulos, eritem fix medicamentos, SDRIFE sau PEGA, iar în cazul reacțiilor cutanate buloase severe și în DRESS este recomandată numai testarea cutanată, TP fiind în general contraindicat.

Testarea cutanată intradermică este recomandat să fie efectuată cu o diluție de 1:10 a concentrației standard a SCI, considerată varianta neiritativă sau cu substanța nediluată pe partea superioară a antebrațului sau partea superioară a spatelui cu citire întârziată după 48 și 72 de ore (Torres MJ-2012). Testarea cu SCI nediluată se pare că are sensibilitate mai mare în reacțiile întârziate.

5. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapie

RHM induse de CHT pot fi definite ca semne și simptome neprevăzute care nu sunt în concordanță cu o reacție de toxicitate. Mecanismele responsabile pentru RHM nu sunt pe deplin înțelese și pot varia între: IgE-mediate, non-IgE-mediate sau evenimente patogene neclare (7). În funcție de riscul de a genera RHM, este posibilă împărțirea agenții CHT în trei grupe: medicamente cu potențial ridicat, intermediar sau scăzut de a provoca RHM. Reacțiile pot fi cauzate de compusul de bază, metaboliții săi sau de către solvent. În funcție de această clasificare, problema RHM induse de CHT este notabilă pentru pacienții tratați cu compuși de platină, taxani, L-asparaginază, epipodofilotoxine și este mai scăzută pentru alții (7).

În practica clinică, dacă tratamentul de primă linie a condus la o RHM, oncologul ar putea trece la o terapie de linia a doua care poate fi mai puțin eficientă și poate duce la o morbiditate semnificativă (29). Cu toate acestea, dacă medicamentul vinovat este asociat cu o speranță de viață crescută și creșterea calității vieții, sau dacă nu există o alternativă terapeutică, medicul trebuie să cântărească beneficiul continuării tratamentului față de riscul unei potențiale reacții anafilactice fatale în timpul administrării următoare a chimioterapiei (7). Programele de premedicație sunt efectuate pentru a preveni RHM; acestea includ administrarea de corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia chimioterapiei. Ocazional, în cazul eșecului premedicației sau dacă procedura nu poate fi implementată, se poate recomanda un protocol de desensibilizare la medicamentul necesar. Protocolul rapid de desensibilizare este cea mai bună opțiune pentru RHM mediate de mastocite, indiferent dacă mecanismul implicat este IgE-mediat sau nu (29).

În Partea generală a lucrării de doctorat sunt trecute în revistă RHM induse și de alte clase de medicamente, precum macrolide, quinolone, inhibitori de pompă de protoni, anestezice generale și locale, substanțe de contrast paramagnetice.

Partea specială

6. Ipoteze de lucru și obiectivele generale

Obiectivul principal al părții personale a tezei este reprezentat de studiul RHM induse de AINS și betalactamine, ca principal inductor al RHM în populația studiată. De asemenea, am caracterizat profilul tipului de reacții (immediate sau tardive), am studiat diferențele între categoriile de vârstă (sub 55 ani și peste 55 ani) atât din punct de vedere al inductorului cât și al evaluării alergologice. Un alt obiectiv a fost legat de atopie ca factor de risc pentru RHM.

Aceleași puncte au fost urmărite și pentru alte clase de medicamente, precum substanțele de contrast iodate și paramagnetice, macrolide, quinolone, inhibitori de pompă de protoni, anestezice generale și locale.

Studiul de față este de tip retrospectiv, descriptiv, ce a inclus pacienți internați în Compartimentul de Alergologie și imunologie clinică al Spitalului Clinic de Nefrologie “Dr. Carol Davila”, București, România în perioada 01.01.2019 – 31.03.2022.

Datele generale ale pacienților, precum și date specifice legate de RHM descrise de pacienți și procedurile alergologice specifice au fost înregistrate în chestionarul ENDA tradus și adaptat (30).

7. Rezultate

7.1. Analiza descriptivă globală

Am inclus în studiu un număr de 417 pacienți. Dintre aceștia, 76 (18,23%) sunt de sex masculin, iar 341 (81,77%) de sex feminin. În privința distribuției pe vârstă, din totalul pacienților analizați, 225 (53,96%) au vârsta mai mică de 55 ani, iar 192 (46,04%) au vârsta mai mare sau egală cu 55 ani.

În ceea ce privește inductorii RHM ale pacienților incluși în studiu, aceștia au fost: medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice betalactamice, substanțe de contrast iodate și paramagnetice, antibiotice din grupa fluoroquinolonelor, macrolidelor, citostatice, medicația utilizată pentru anestezia generală și locală, inhibitori de pompă de protoni și alte medicamente. Frecvența RHM induse de fiecare clasă de medicamente se regăsește în Tabelul 7.1. Primele trei clase de medicamente implicate în RHM în lotul studiat

au fost reprezentate de AINS, antibiotice din grupa betalactaminelor și substanțele de contrast iodate. Aceste date sunt în concordanță cu studiile din alte țări (6,17,31).

Tabelul 7.1. Principalele clase de medicamente implicate în RHM în lotul studiat.

Clasa de medicamente incriminată	Număr pacienți (%)
AINS	135 (32,37%)
Antibiotice betalactamice	125 (29,97%)
Substanțe de contrast iodate	43 (10,31%)
Anestezice locale	15 (3,6%)
Anestezice generale (anafilaxie perioperatorie)	13 (3,12%)
Chimioterapie	11 (2,64%)
Fluoroquinolone	10 (2,4%)
Inhibitori de pompă de protoni	8 (1,92%)
Substanțe de contrast paramagnetice	7 (1,68%)
Macrolide	6 (1,44%)
Alte antibiotice	4 (0,96%)
Alte medicamente	40 (9,59%)

Alte antibiotice au fost reprezentate de: streptomicina și izoniazida administrate concomitent, clindamicina, acid nalidixic și metronidazol, fiecare fiind implicat în câte un episod de RHM. În grupul de “Alte medicamente” am cuprins substanțe ce nu se regăsesc în celelalte grupe de medicamente, dar care au fost incriminate în puține reacții, nepermițând crearea câte unei grupe de analiză statistică pentru fiecare substanță. Acestea sunt: heparine cu greutate moleculară mică (fraxiparină, enoxaparină), medicație antitrombotică (dabigatran, apixaban), corticosteroizi (hemisuccinat de hidroclonazol, dexametazonă, budesonid, metilprednisolon), antidiabetice orale (gliquidone, glicazid, glibenclamid, metformin, ripaglinid, metformin), tiamazol, levotiroxină, anticorpi monoclonali (etanercept, bevacizumab, infliximab, bortezomib, trastuzumab), romiplostim, fier injectabil sau per os, drotaverin, sulodexid, alopurinol, codeină, leflunomid, ranitidine, progesteron, și picături oftalmice (brinzolamidă, latanoprost/timolol, flumetolona).

Din punct de vedere al statusului atopic definit prin valoarea IgE total peste 100 KU/l, 93 pacienți (din cei 417 la care acest parametru a fost determinat) au avut valori crescute.

7.2. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de AINS.

Am inclus în studiu un număr de 135 pacienți cu istoric de RHM induse de AINS. Dintre aceștia, 88 pacienți aveau vârsta sub 55 ani și 55 pacienți împliniseră vârsta de 55 ani la momentul evaluării alergologice.

Una dintre variabilele studiate a fost durata de timp între momentul reacției inițiale și evaluarea alergologică propriu-zisă. Un test Mann - Whitney (p-value = 0,0429) a arătat că există diferențe semnificative statistic privind durata de timp între prima reacție și evaluare și vârsta pacienților. Astfel, durata de timp între prima reacție și evaluare este mai mare în cazul pacienților cu vârsta egală sau mai mare cu 55 ani (durata de timp medie = 6,87 ani), decât în cazul pacienților cu vârsta mai mică de 55 ani (durata de timp medie = 3,77 ani).

În ambele grupuri au predominat reacțiile imediate: 94 pacienți în total (69,63%). 17 pacienți (12,59%) au dezvoltat simptome la peste 6 ore de la administrarea medicamentului. 24 pacienți (9 pacienți din primul grup, respectiv 15 din al doilea) nu au putut rememora durata de timp între administrarea AINS și debutul reacției. Dintre reacțiile tardive, din grupul sub 55 ani 3 pacienți au prezentat EMP și unul a dezvoltat SDRIFE, în timp ce doar 1 pacient cu vârsta peste 55 ani a avut un istoric de EMP. De asemenea, dintre pacienții cu vârsta peste 55 ani, unul a prezentat EFM, iar unul SSJ. Aceste date sunt ilustrate în Figura 7.1.

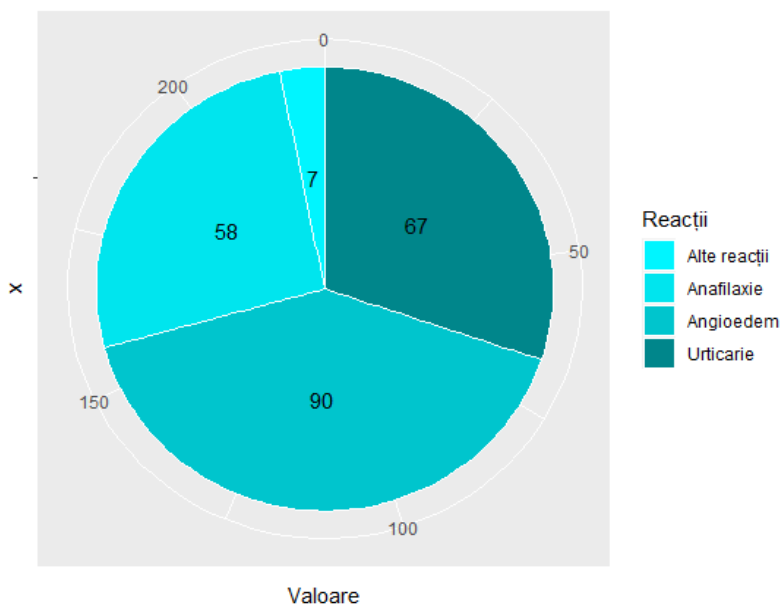


Figura 7.1. Frecvența reacțiilor induse de AINS*.

*Alte reacții includ: exantem maculo-papulos (5 pacienți), eritem fix postmedicamentos (1 pacient), sindromul Stevens-Johnson (1 pacient).

Din totalul de 135 pacienți, 114 (84,44%) aveau istoric de anafilaxie indusă de AINS. Numărul de pacienți pe cele două grupe de vârstă și împărțirea lor în funcție de severitatea anafilaxiei sunt reprezentate grafic în Figura 7.2.

Am caracterizat pacienții ca atopici și non-atopici, în funcție de valoarea IgE total și în funcție de prezența a cel puțin unui test cutanat prick la un aeroalergen. Nu am identificat diferențe semnificative statistic ($p\text{-value} = 0.2203$) privind valoarea medie a IgE-ului pacienților în funcție de gradul de anafilaxie.

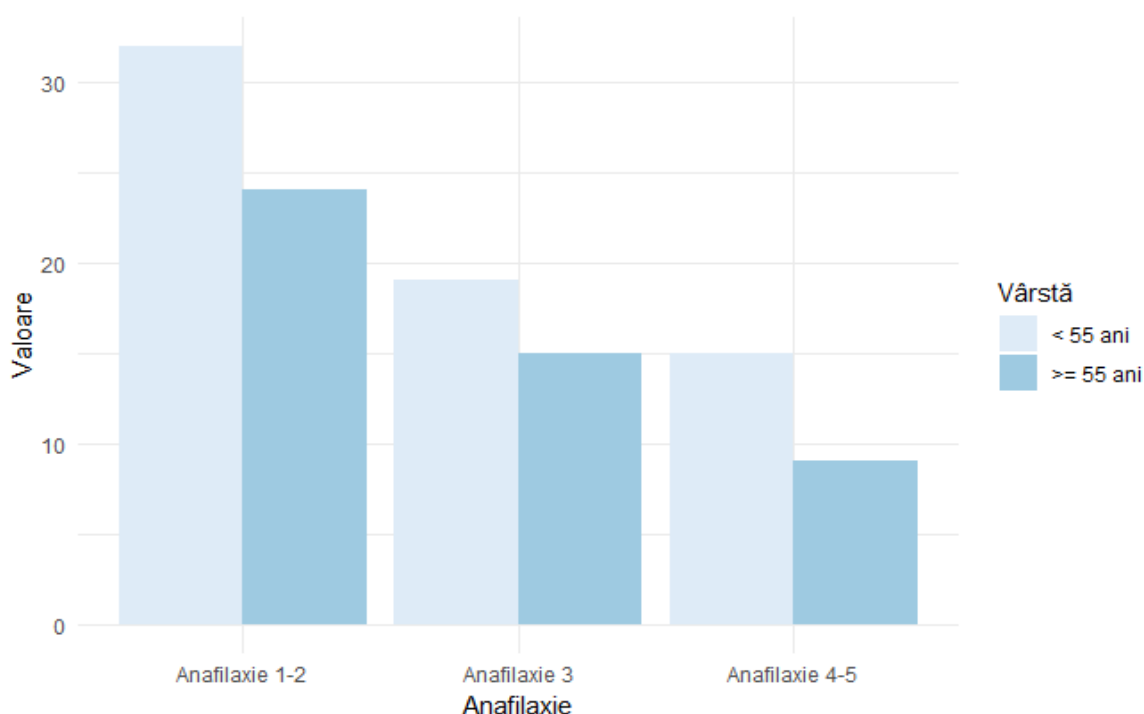


Figura 7.2. Repartiția pe cele două grupe de vârstă în funcție de severitatea anafilaxiei.

Am identificat agenții medicamentoși implicați în RHM induse de AINS. În Figura 7.3 sunt prezentate principalele clase chimice de inductori ai RHM. Cei mai frecvenți inductori, atât în grupul general, cât și în grupul pacienților cu vârsta sub 55 ani au fost metamizolul, ibuprofenul și paracetamolul. În grupul seniorilor, metamizolul a fost, de asemenea, cel mai frecvent incriminat, urmat apoi de acidul acetilsalicilic și de diclofenac.

Diclofenacul a ocupat locul trei ca frecvență în rândul pacienților cu vârsta peste 55 ani ($p\text{-value} = 0,001189$), iar ibuprofenul a fost al doilea ca frecvență în rândul tinerilor (p –

value = 0,03801), diferențele între cele două grupuri având semnificație statistică. Acest lucru ar putea fi corelat și cu obișnuințele de utilizare a AINS în cele două grupe de pacienți.

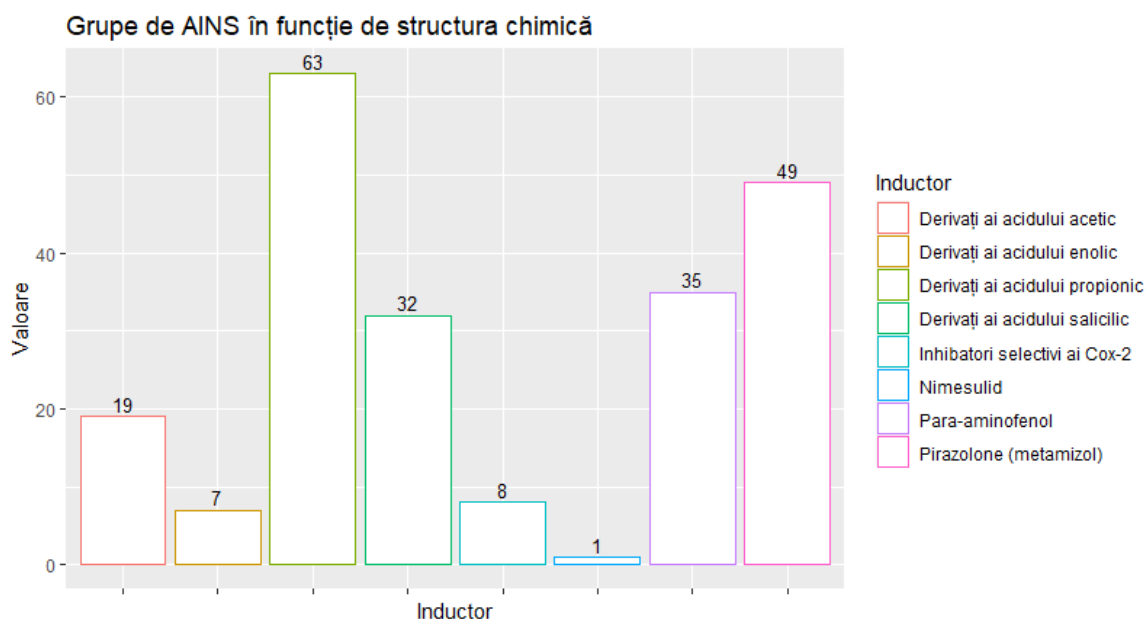


Figura 7.3. Principalele clase de medicamente AINS ce au indus RHM în populația studiată

Un total de 59 (43,7%) pacienți au raportat simptome la 2 sau mai multe medicamente neînrudite din punct de vedere al structurii chimice. Acest lucru este în conformitate cu datele furnizate de Demir et al. (32), care au raportat o reactivitate încrucișată de 50,3% într-o cohortă de pacienți cu reacții de hipersensibilitate induse de AINS, și de Angeletti și colab. (33) al cărui grup a raportat că 60,6% dintre pacienți care au dezvoltat simptome la mai mult de un AINS. Într-un alt studiu (34), doar aproximativ un sfert dintre pacienți a raportat aceleași reacții.

Pentru a investiga componenta IgE-mediată a reacțiilor compatibile cu acest tip de mecanism, am efectuat testare cutanată prick, ulterior intradermică la substanța incriminată, precum și la alternative terapeutice.

Un total de 40 de pacienți au fost testați cutanat la paracetamol. Toate testele au fost negative. Cincizeci și unu de pacienți au fost testați la metamizol. Un pacient a avut un test cutanat prick pozitiv și în 13 cazuri (25%) testul intradermic la metamizol a fost pozitiv. Doi pacienți au avut un test intradermic pozitiv la ketoprofen, în absența monosensibilizării la

ketoprofen. Rezultatele testelor cutanate, precum și substanțele care au fost testate se regăsesc în Tabelul 7.2.

Tabelul 7.2. Rezultatele testelor cutanate prick și intradermice efectuate.

Substanța testată	TC prick		TC intradermic		Total pacienti testati
	Pozitiv	Negativ	Pozitiv	Negativ	
Metamizol	1	37	13	37	51
Ketoprofen	0	35	2	35	37
Paracetamol	0	40	0	40	40
Meloxicam	0	2	0	2	2

Alți 5 pacienți cu teste cutanate pozitive la metamizol au avut doar sensibilizare mediată de IgE la metamizol, fiind capabili să tolereze alte AINS, dar ceilalți 7 au reacționat și la alte AINS. Acest fapt poate ridica suspiciunea de mecanism dublu al reacției induse de metamizol, atât prin mecanism IgE-mediat, cât și prin inhibiția COX-1.

Pentru a oferi alternative sigure, am efectuat teste de provocare la alte medicamente. Au fost efectuate în total 210 teste de provocare la AINS. Paracetamolul a fost medicamentul cel mai frecvent testat. A fost tolerat în doza totală de 1000 mg de 86 de pacienți, 2 au reacționat în timpul testului de provocare, dezvoltând angioedem. Testele de provocare efectuate la medicamente sunt rezumate în Tabelul 7.3.

Tabelul 7.3. Testele de provocare efectuate la alternative terapeutice.

Substanța administrată/ doza totală administrată	Bine tolerat	Reacție	Nu s-a efectuat
Paracetamol 1000 mg	86	2	47
Nimesulid 200 mg	39	1	95
Celecoxib 200 mg	48	1	86
Etoricoxib 60 mg	16	1	118

O atenție specială a fost acordată pacienților cu antecedente de RHM induse de coxibi și de inhibitorul preferențial al COX2, nimesulid. Dintre cei 5 pacienți care au reacționat la etoricoxib, unul a tolerat celecoxib, 4 au tolerat paracetamol și unul a tolerat meloxicam.

Toți cei 3 pacienți cu antecedente de RHM indusă de celecoxib au tolerat paracetamol. Unul dintre ei a tolerat nimesulidul în urma unui TPO, iar unul meloxicamul și etoricoxibul. Pacientul cu antecedente de angioedem indus de nimesulid a tolerat paracetamol.

În ceea ce privește pacienții sensibilizați la coxibi, există puține dovezi despre toleranța altor AINS. În lotul nostru am demonstrat toleranța celecoxibului la un pacient cu RHM indusă de etoricoxib și toleranța la paracetamol la alți 4.

7.3. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de betalactamine

Am inclus în studiu un număr de 125 pacienți cu istoric de RHM induse de betalactamine. Dintre aceștia, 73 pacienți aveau vârsta sub 55 ani și 52 pacienți împliniseră vârsta de 55 ani la momentul evaluării alergologice.

Am clasificat pacienții în funcție de debutul simptomatologiei față de administrarea medicamentului. Această clasificare este prezentată în Tabelul 6.4. În ambele grupuri au predominat reacțiile imediate: 101 pacienți în total (80,80%).

Am urmărit prevalența anumitor simptome, precum urticaria și angioedemul în rândul pacienților cu istoric de RHM indus de betalactamine. Frecvența principalelor tipuri de reacții induse de betalactamine este ilustrată în Figura 7.4.

Tabelul 7.4. Clasificarea pacienților în funcție de tipul reacției: imediată/tardivă.

Tipul reacției	< 55 ani	≥ 55 ani	Total
Imediată (< 6 ore)	58 (46,40%)	43 (34,40%)	101 (80,80%)
Tardivă (≥ 6 ore)	10 (8,00%)	4 (3,20%)	14 (11,20%)
Nu poate preciza	5 (4,00%)	5 (4,00%)	10 (8,00%)

Cei mai frecvenți inductori (ilustrați în Figura 7.5), atât în grupul general, cât și în grupul pacienților cu vârsta sub 55 ani au fost amoxicilina simplă sau în combinație cu acidul clavulanic, penicilina și cefuroximul. În grupul seniorilor, amoxicilina simplă sau în combinație cu acidul clavulanic a fost, de asemenea, cel mai frecvent incriminată, urmată apoi de pencilină și ampicilină.

În Tabelul 7.5 sunt prezentate sensibilizările în funcție de clasa din care face parte inductorul RHM diferențiat pe cele două clase de vârstă.

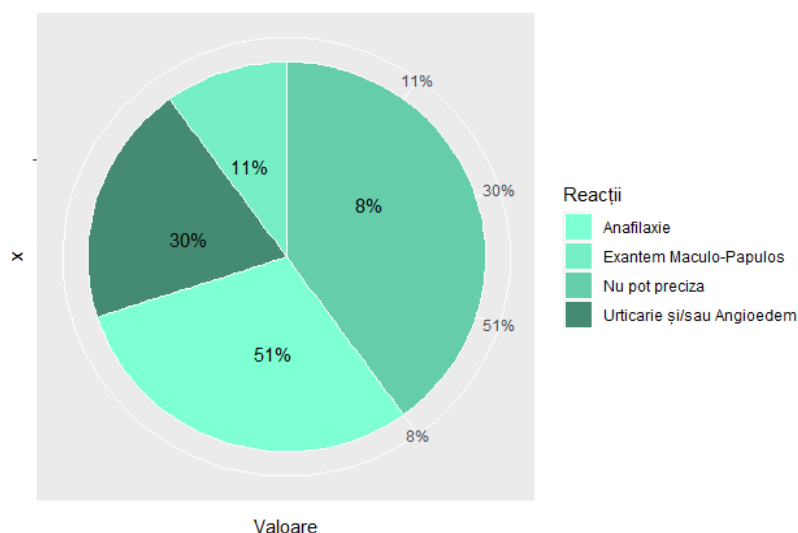


Figura 7.4. Frecvența reacțiilor induse de betalactamine*.

* Anafilaxia include gradele 3,4 și 5 conform clasificării WAO.

Tabelul 7.5. Inductorii RHM în populația studiată

Betalactamine	< 55 ani	≥ 55 ani
Peniciline	48 (38,40%)	49 (39,20%)
Cefalosporine	30 (24%)	11 (8,80%)
Nu pot preciza antibioticul	3 (2,40%)	2 (1,60%)

În evaluarea pacienților cu istoric de RHM induse de antibiotice betalactamice am urmat recomandările EAACI (5). Rezultatele testelor cutanate, precum și substanțele care au fost testate se regăsesc în Tabelul 7.6.

Analiza statistică a pozitivității testelor cutanate la betalactamine și a sensibilizării la aeroalergene a arătat o asociere pozitivă și semnificativă a TCP pozitive la aeroalergene și TC prick la penicilina (p-value = 0.01546), TC prick la cefuroxim (p-value = 2.571e-05), TC prick la ceftriaxon (p-value = 7.661e-06), TC id la ceftriaxon (p-value = 9.351e-05), TC id la cefoperazonă-sulbactam (p-value = 0.00181). TCP la aeroalergenele habituale de mediu nu prezintă o relație de dependență cu restul substanțelor analizate sau cu inductorii.

Testarea cutanată prick a confirmat sensibilizarea IgE-mediată la 2 (2%) din totalul de 97 pacienți cu istoric de RHM indusă de peniciline, și la 9 (21,95%) din cei 41 pacienți cu istoric de RHM indusă de cefalosporine. De asemenea, TC id au identificat inductorul la 26 (27,37%) din cei 95 pacienți testați. Identificarea sensibilizării a permis evitarea TPO la pacienții sensibilizați, precum și dezvoltarea unei reacții de hipersensibilitate în timpul TPO.

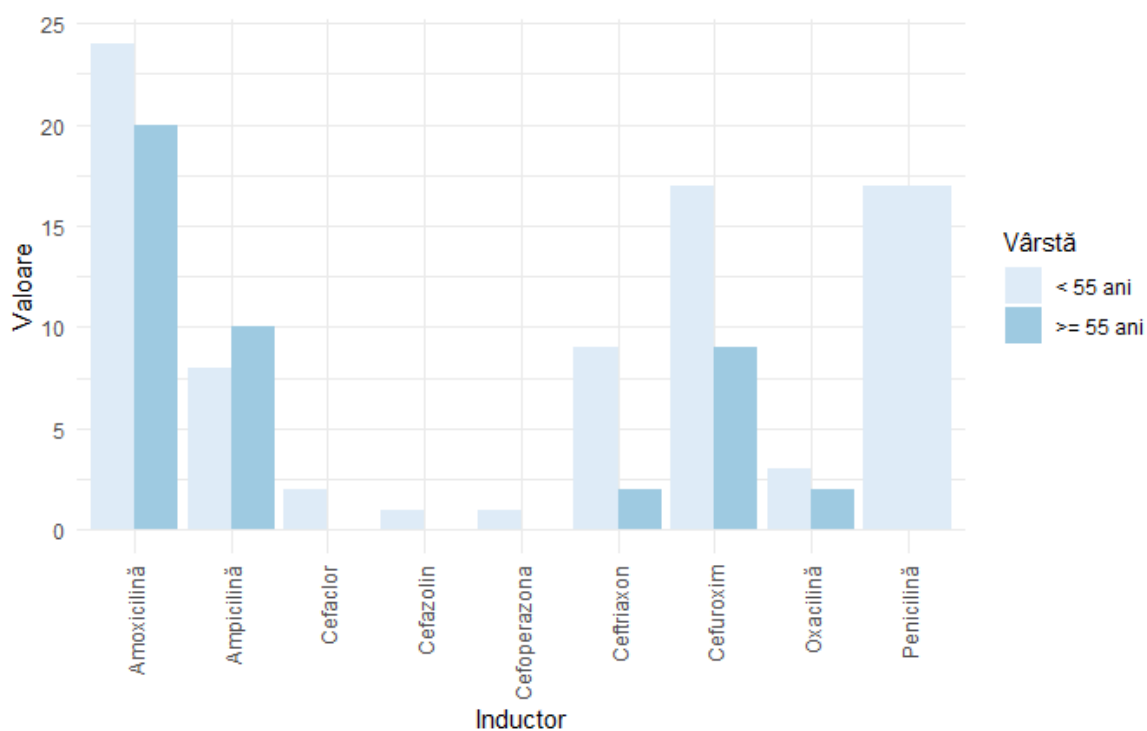


Figura 7.5. Distribuția pe inducitori a pacienților cu istoric de RHM induse de betalactamine.

Tabelul 7.6. Testele cutanate la antibiotice betalactamice efectuate.

Substanța testată	Testare cutanată prick			Testare cutanată intradermică		
	Pozitiv	Negativ	Ne-efectuat	Pozitiv	Negativ	Ne-efectuat
Penicilina	0	113 (90,4%)	12 (9,6%)	6 (4,80%)	107 (85,60%)	12 (9,60%)
Amoxicilina/acid clavulanic	2 (1,60%)	111 (88,80%)	12 (9,60%)	20 (16%)	91 (72,80%)	14 (11,20%)
Cefuroxim	9 (7,20%)	111 (88,80%)	5 (4%)	4 (3,20%)	108 (86,40%)	13 (10,40%)
Ceftriaxonă	0	120 (96%)	5 (4%)	6 (4,8%)	114 (91,20%)	5 (4%)
Cefoperazona/sulbactam	0	1 (0,8%)	124 (99,2%)	1 (0,8%)	0	124 (99,2%)

În ceea ce privește reacțiile tardive, 4 pacienți au prezentat TC id pozitive la citirea la 24 ore. Nici un pacient nu a prezentat TC patch pozitiv la amoxicilină (concentrație 20%).

Ulterior testării cutanate, am efectuat TPO sau intravenoasă cu una sau mai multe dintre substanțele ce au avut teste cutanate negative. În total, am efectuat 108 TPO la antibiotice din grupa betalactaminelor. La 25 pacienți am înfirmat RHM la antibioticul suspionat, pacienții tolerând inductorul. Acolo unde s-a ridicat suspiciunea de sensibilizare atât la peniciline cât și la cefalosporine, am efectuat teste cutanate, ulterior teste de provocare intravenoasă la penemi (meropenem sau imipenem) sau direct la alternative terapeutice (antibiotice neînrudite structural cu betalactaminele). Testele de provocare orală sunt rezumate în Tabelul 7.7.

De asemenea, 2 pacienți au avut sensibilizare dublă, atât la peniciline, cât și la cefalosporine. Unul dintre pacienți a avut istoric de RHM indusă de amoxicilină manifestată prin urticaria și angioedem debutate la aproximativ 30 minute după administrarea dozei de amoxicilină, cu testare cutanată la cefuroxim și ceftriaxonă. A dezvoltat același tip de reacție în timpul TPO la cefuroxim. A doua pacientă avea istoric de anafilaxie WAO 5 debutată la 30 minute după administrarea dozei de amoxicilină/acid clavulanic. Evaluarea prin testare cutanată a relevat sensibilizare atât la amoxicilin/acid clavulanic, cât și la cefuroxim, prin pozitivitatea TC prick la ambele substanțe la concentrația maximă non-iritativă

Tabelul 7.7. Teste de provocare orală efectuate la pacienții cu istoric de RHM indusă de betalactamine

Substanța administrată	< 55 ani	≥ 55 ani
Amoxicilină/acid clavulanic	26 (20,80%)	15 (12%)
Cefuroxim	33 (26,40%)	34 (27,20%)
Penemi	4 (3,20%)	0
Antibiotice neînrudite structural	11 (8,80%)	5 (4%)

7.4. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de substanțe de contrast iodate

Am inclus în studiu un număr de 43 pacienți cu istoric de RHM induse de SCI. Dintre aceștia, 11 pacienți aveau vârsta sub 55 ani și 32 pacienți împliniseră vârsta de 55 ani la momentul evaluării alergologice.

Am clasificat pacienții în funcție de debutul simptomatologiei față de administrarea SCI. Această clasificare este prezentată în Tabelul 7.8. În ambele grupuri au predominat reacțiile imediate: 35 pacienți în total (81,40%). 5 pacienți (11,63%) au dezvoltat simptome la peste 6 ore de la administrarea medicamentului. 3 pacienți nu au putut rememora durata de timp între administrarea SCI și debutul reacției.

Tabelul 7.8. Clasificarea pacienților în funcție de tipul reacției: imediată/tardivă.

Tipul reacției	< 55 ani	≥ 55 ani	Total
Imediată (< 6 ore)	8 (18,60%)	27 (62,79%)	35 (81,40%)
Tardivă (≥ 6 ore)	2 (4,65%)	3 (6,98%)	5 (11,63%)
Nu poate preciza	1 (2,33%)	2 (4,65%)	3 (6,98%)

În ceea ce privește tipul de reacție, imediată versus tardivă, testul chi-pătrat (p-value = 0,372) a arătat că aceasta nu este dependentă de cele două categorii de vârstă.

Frecvența afectărilor pe organe și sisteme este ilustrată în Figura 7.6.

Am studiat corelația dintre statusul atopic definit printr-o valoare crescută (peste 100 KU/l) a IgE total asupra severității anafilaxiei. Astfel, am identificat patru pacienți cu istoric de anafilaxie grad 3 sau superior WAO. Testul Kruskal-Wallis (p-value = 0,3618) nu indică diferențe semnificative privind valoarea medie a IgE-ului total al pacienților în funcție de gradul de anafilaxie (3, 4 sau 5).

Pozitivitatea testelor cutanate prick la aeroalergenele habituale de mediu, respectiv acarieni este prezentată în Tabelul 7.9. Am ridicat ipoteza apariției rash-ului post-administrare SCI la pacienții atopici. Se identifică lipsa unei asocieri între statusul atopic (definit prin sensibilizarea la un aeroalergen) și apariția rash-ului (test chi-pătrat p-value = 0,6323) și, de asemenea, între sensibilizarea la acarieni din praful de casă și apariția și rash-ului în cadrul RHM induse de SCI (test chi-pătrat p-value = 0.5117).

Neoplaziile au fost prezente la un număr de 27 pacienți (62,79%), respectiv 5 (11,63%) pacienți cu vârsta sub 55 ani și 22 (51,16%) pacienți peste 55 ani. Se observă procentul ridicat al neoplaziilor în rândul acestor pacienți, putând fi corelat și cu administrarea repetată a SCI.

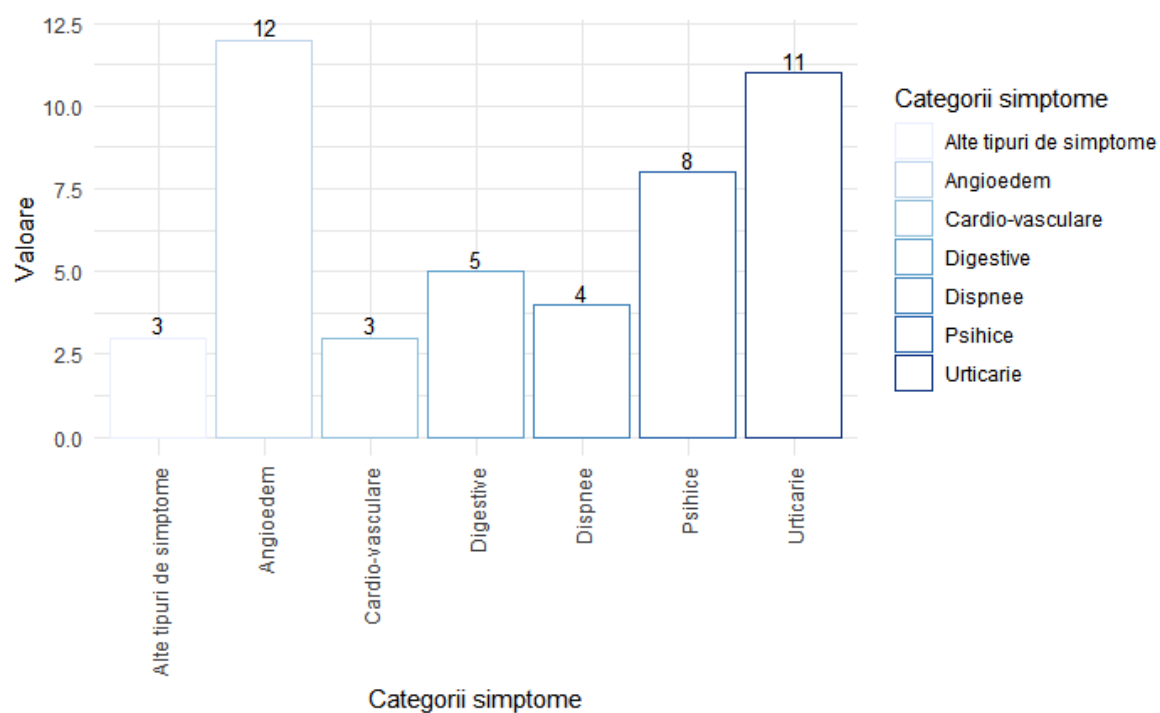


Figura 7.6. Frecvența afectării diferitelor organe și sisteme în cadrul RHM induse de SCI*.

*Alte tipuri de simptome includ: frison, durere toracică, incontinență sfincteriană.

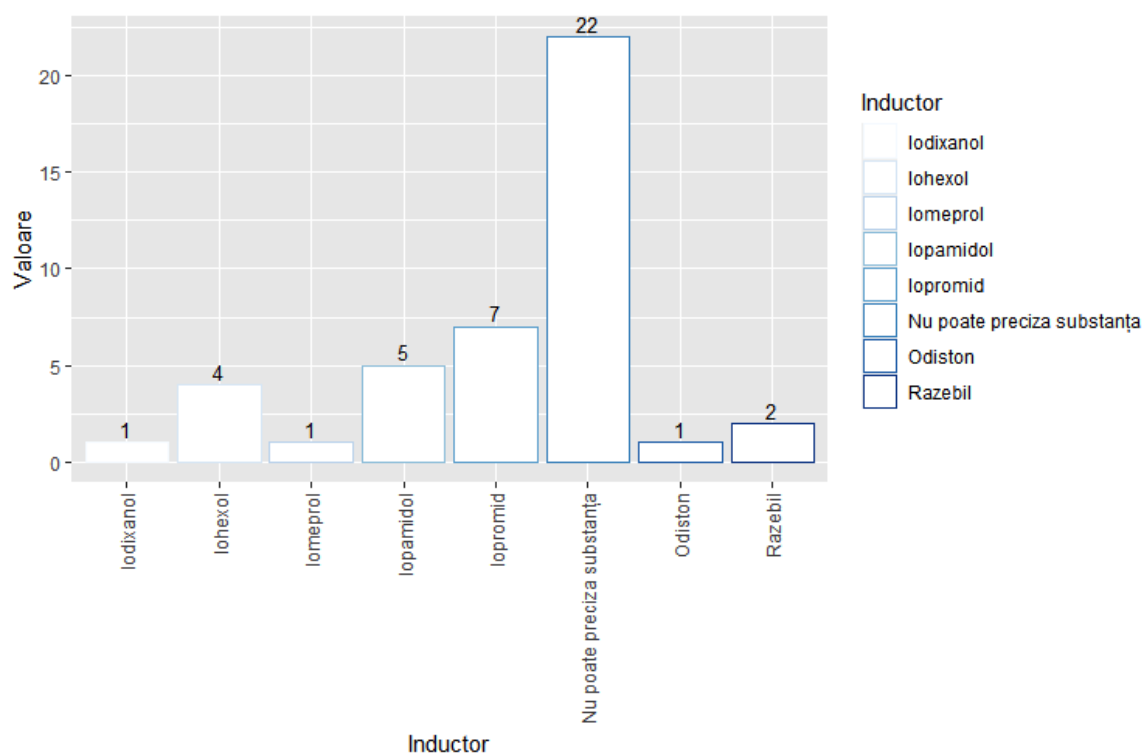


Figura 7.7. Principalele SCI ce au indus RHM în populația studiată

Am identificat agenții medicamentoși implicați în RHM induse de SCI. Aceste date sunt prezentate în Figura 7.7. Un procent ridicat de pacienți (22 pacienți, 51,16%) nu a putut preciza substanța administrată.

Pentru evaluarea acestor pacienți am efectuat testare cutanată prick și intradermică la un panel de SCI. Toate testele cutanate prick au fost negative. Dintre TC id efectuate, 15 au fost pozitive.

Pentru reacțiile imediate, am obținut teste pozitive la TC id pentru: iopromid (5 pacienți), iopamidol (1 pacient) și iohexol (3 pacienți). În cazul reacțiilor tardive, TC id a fost pozitivă pentru iopamidol (1 pacient), iopromid (2 pacienți) și iohexol (1 pacient).

În cazul **iopamidolului**, rezultatele TC id au fost pozitive la un număr de 2 pacienți, unul cu istoric de RHM imediată post-administrarea substanță de contrast iodată, fără a putea preciza substanța, respectiv un caz de exantem maculo-papulos post-administrare iohexol. Această constatare ridică posibilitatea reactivității încrucișate între iopamidol și iohexol în cazul reacțiilor tardive.

În ceea ce privește TC id la **iopromid**, ele au fost pozitive în 9 cazuri, dintre care 7 au avut istoric de RHM imediată, și 2 cazuri de RHM tardivă. 2 dintre pacienții cu TC pozitive la iopromid au avut, de asemenea, TC pozitive și la iopamidol, arătând posibilitatea reactivității încrucișate între cei doi compuși. În rândul pacienților cu sensibilizare IgE-mediată la iopromid, substanțele ce fuseseră administrate anterior reacției sunt: Iopromid (4 pacienți), Razebil (1 pacient), Iodixanol (1 pacient), Iohexol (2 pacienți). Un singur pacient nu a putut preciza substanța administrată.

4 pacienți au avut TC pozitive la **iohexol**: 2 pacienți cu istoric de RHM imediată, unul cu reacție tardivă și unul nu a putut preciza durata de timp între administrare și apariția simptomatologiei. De asemenea, 2 dintre ei primiseră iohexol în timpul investigației cu substanță de contrast iodată, unul primise iopromid, iar la patrulea nu a putut preciza substanța administrată.

7.5. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de chimioterapice

Am inclus în studiu un număr de 11 pacienți cu istoric de RHM induse de CHT. Inductorii în cazul RHM la CHT sunt sumarizați în Tabelul 7.9.

Dintre pacienții cu antecedente de RHM indusă de carboplatin, toți au avut TC prick (concentrație 10 mg/ml) și id (concentrație 1 mg/ml) la carboplatin negative. Unul dintre pacienți dezvoltase reacția în timpul unui procedeu de desensibilizare, motiv pentru care am decis modificarea premedicației și am crescut timpul de administrare, măbind durata

de timp a fiecărui pas de creștere a dozei. Ceilați doi au primit tratamentul cu carboplatin cu premedicație cu antihistaminic H1 și H2, corticoterapie și cu administrarea mai lentă a perfuziei.

Tabelul 7.9. Medicația chimioterapică incriminată în reacțiile de hipersensibilitate.

Inductor	Număr cazuri, %
<i>Săruri de platină</i>	
Carboplatin	3 (27,27%)
Oxaliplatin	2 (18,18%)
<i>Taxani</i>	
Paclitaxel	1 (9,09%)
Docetaxel	1 (9,09%)
<i>Alte chimioterapice</i>	
Fulvestrant	2 (18,18%)
Dabrafenib	1 (9,09%)
Total	11

În cazul pacienților cu RHM indusă de oxaliplatin, unul a avut TC prick (concentrație 5 mg/ml) și id (concentrație 0,5 mg/ml) negative, iar al doilea a avut TC id 1/100 (concentrație 0,05 mg/ml) pozitiv. Pentru pacientul cu TC negativă am optat pentru un protocol cu premedicație și administrare lentă a chimioterapiei. În al doilea caz cu sensibilizare IgE-mediată dovedită am optat pentru un protocol de desensibilizare adaptat după protocolul în 12 pași descris de M. Castells (29).

În cazul fulvestrant, din cauza faptului că nu există foarte multe date în literatură, am optat pentru administrarea unei premedicații cu 12 ore și 2 ore anterior administrării medicației. Toate pacientele au tolerat administrarea după ajustarea dozei de corticoterapie administrată anterior.

Un caz deosebit, pe care l-am și publicat, a fost reprezentat de desensibilizarea la dabrafenib, în cazul unei paciente cu melanom metastatic ce a dezvoltat urticarie, frison, tuse și alterarea stării generale în a 14-a zi de administrare a medicamentului (35). Am descris o reacție de hipersensibilitate la dabrafenib pentru care am utilizat cu succes două protocoale de desensibilizare: unul rapid (3 zile) și unul lent (14 zile).

7.6. Reacții de hipersensibilitate medicamentoasă induse de macrolide

Eșantionul de pacienți cu istoric de RHM induse de macrolide cuprinde un număr de 6 pacienți, toți de sex feminin. Frecvența celor 3 inductori este prezentată în Tabelul 7.10.

Tabelul 7.10. Substanțele implicate în RHM induse de macrolide

Inductor	Număr reacții, %
Eritromicină	2 (28,57%)
Claritromicină	2 (28,57%)
Azitromicină	3 (42,85%)
Total reacții	7

În funcție de afectarea cutanată, 3 paciente au prezentat urticarie, una rash, un caz de exantem maculo-papulos și un caz de SDRIFE. În ansamblu, reacțiile raportate au avut o severitate ușoară – medie, în conformitate cu alte raportări din literatură (36).

Am realizat TCP la claritromicină 25 mg/ml (37) la 4 paciente. TCP a fost pozitiv în unul dintre cazuri. TC id (concentrație maximă 1 mg/ml) au fost realizate la 3 paciente și au fost negative.

Ulterior am efectuat TPO la claritromicină la 5 paciente. 3 dintre pacientele cu istoric de RHM indus de azitromicină (una dintre acestea reacționase și la administrarea de claritromicină) au tolerat administrarea fără apariția de reacții adverse. O pacientă a dezvoltat reacții adverse digestive (greață, scaune diareice), iar o pacientă a dezvoltat o erupție cutanată compatibilă cu diagnosticul de SDRIFE, caz publicat în revista Maedica (38).

Deoarece lotul a inclus un număr mic de pacienți, nu se poate realiza o analiză statistică, dar rezultatele sunt în concordanță cu cele ale altor studii în ceea ce privește utilitatea TPO în diagnosticul RHM induse de macrolide, precum și în dovedirea absenței reactivității încrucișate între membrii aceleiași clase (36).

8. Contribuții personale și concluzii

Obiectivul principal al părții personale a tezei a fost reprezentat de determinarea principalului inductor al RHM într-o populație definită de pacienți cu istoric de RHM, ce s-au prezentat sau au fost trimiși pentru evaluare într-un Serviciu terțiar de Alergologie și imunologie clinică, cu preocupări în domeniul alergiei medicamentoase.

AINS au fost definite ca principal inductor al RHM în populația studiată. Astfel, 135 pacienți din totalul de 417 pacienți evaluați în perioada 01.01.2019 – 31.03.2022,

reprezentând 32,37%, au acuzat AINS ca principal agent etiologic al RHM. Ei au fost urmați de pacienții cu istoric de RHM induse de antibiotice din grupa betalactaminelor, ce au totalizat un număr de 125 pacienți, reprezentând 29,97%. Al treilea loc a fost ocupat de pacienții cu istoric de RHM induse de SCI, fiind evaluați 43 pacienți (10,31%).

Majoritatea reacțiilor descrise de pacienți au fost imediate; au descris reacții cu debut sub 6 ore de la ultima administrare a medicamentului 94 pacienți (69,63%) cu istoric de RHM indusă de AINS, 101 pacienți (80,80%) cu istoric de RHM indusă de betalactamine, respectiv, 35 pacienți (81,40%) cu istoric de RHM indusă de SCI.

În lotul de pacienți cu istoric de RHM induse de AINS, cei mai frecvenți inductori, atât în grupul general, cât și în grupul pacienților cu vârsta sub 55 ani au fost metamizolul, ibuprofenul și paracetamolul. În grupul seniorilor, metamizolul a fost, de asemenea, cel mai frecvent incriminat, urmat apoi de acidul acetilsalicilic și de diclofenac. Diclofenacul a ocupat locul trei ca frecvență în rândul pacienților cu vârsta peste 55 ani (p -value = 0,001189), iar ibuprofenul a fost al doilea ca frecvență în rândul tinerilor (p -value = 0,03801), diferențele între cele două grupuri având semnificație statistică.

Valoarea IgE total peste 100 KU/l nu a influențat severitatea sau apariția RHM la nici o categorie de medicamente. Sensibilizarea la aeroalergene a fost corelată statistic doar cu sensibilizări IgE-mediate la anumite peniciline și cefalosporine (TC prick la penicilină, TC prick la cefuroxim, TC prick la ceftriaxon, TC id la ceftriaxon, TC id la cefoperazonă-sulbactam).

Cu toate că este rară, dubla sensibilizare atât la peniciline, cât și la cefalosporine poate apărea, astfel încât toleranța celeilalte clase trebuie testată prin TC inițial, urmate de teste de provocare.

În cazul AINS, testarea cutanată la metamizol poate avea un rol în determinarea sensibilizării IgE-mediate și dovedirea mono-sensibilizării prin teste de provocare. Cu toate acestea, metamizolul poate induce RHM și prin inhibiția COX.

În evaluarea pacienților cu istoric de RHM induse de SCI, testele cutanate sunt utile pentru identificarea inductorului, precum și a unor alternative sigure și evitarea premedicației.

Cele mai frecvente chimioterapice implicate în RHM în lotul studiat au fost reprezentate de sărurile de platină, fulvestrant și taxani. Particularitatea acestui lot este dată de inductorii rar întâlniți ai RHM. În cazul sărurilor de platină și al taxanilor există protocoale de desensibilizare publicate, adaptate și de centrul nostru. În cazul dabrafenibului, am propus un nou protocol de desensibilizare și am implementat unul publicat de un alt colectiv.

Studiul nostru a arătat o multitudine de posibili agenți etiologici ai RHM, pe lângă cele 3 clase cel mai frecvent implicate. De aceea, în fața unui pacient cu o posibilă RHM trebuie avută în vedere o anamneză detaliată și ulterior o evaluare corectă pentru a nu elimina din arsenalul terapeutic medicamente utile.

Această lucrare descrie o categorie de populație puțin studiată la nivel național până în prezent, și anume pacienții cu istoric de RHM, evaluați într-un Centru terțiar de Alergologie și imunologie clinică. Este prima lucrare de acest tip din România și, consider că am realizat obiectivele propuse la începutul lucrării. Ea deschide calea unor noi cercetări în domeniu, iar studiile efectuate pot fi continuate prin înregistrarea în continuare de noi pacienți.

Bibliografie selectivă:

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37.
2. Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel ; New York: Karger; 2007. 438 p.
3. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 Jun 27;k2400.
4. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling': *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Dec;26(6):526–37.
5. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1300–15.
6. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy*. 2021 May;76(5):1325–39.
7. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):388–403.
8. Garvey LH, Ebo DG, Mertes P, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019 Oct;74(10):1872–84.
9. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825–32.

10. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8;163(22):2716.
11. Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SGA. Immediate-type hypersensitivity drug reactions: Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jul;78(1):1–13.
12. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):80–90.
13. Mayorga C, Fernandez TD, Montañez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2368–81.
14. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Apr 29;all.13765.
15. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):561–75.
16. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219–32.
17. Blanca-López N, Soriano V, Garcia Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019 Aug;Volume 12:217–33.
18. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity: Risk factors for a positive NSAID provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jan;41(1):96–103.
19. Blanca-López N, Bogas G, Doña I, Torres MJ, Blanca M, Cornejo-García JA, et al. ASA must be given to classify multiple NSAID-hypersensitivity patients as selective or cross-intolerant. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):576–8.
20. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009 Aug;39(8):1217–24.
21. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003.
22. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: Relevance of hapten-protein conjugates. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015.

23. Sánchez-Gómez FJ, González-Morena JM, Vida Y, Pérez-Inestrosa E, Blanca M, Torres MJ, et al. Amoxicillin haptens intracellular proteins that can be transported in exosomes to target cells. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;
24. Montañez MI, Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Torres MJ. Cross-Reactivity in Betalactam Allergy: Alternative Treatments. *Current Treatment Options in Allergy*. 2015.
25. Ortega-Cisneros M, Moras-Villela VL, Delgado-Bañuelos A, Madrigal-Beas IM, Aguilar-Chávez Y, Ochoa-García IV, et al. Penicillin allergy. *Revista Alergia Mexico*. 2022.
26. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, De La Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2015;
27. Romano A, di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*. 1995;
28. Trcka J, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;
29. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1575–84.
30. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999 Sep;54(9):999–1003.
31. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan;6(1):72-81.e1.
32. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1461–7.
33. Angeletti F, Meier F, Zöller N, Meissner M, Kaufmann R, Valesky EM. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – a retrospective study. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Dec;18(12):1405–14.
34. Yuenyongviwat A, Chantaravisarut N, Phattarapongdilok W, Koosakulchai V, Jessadapakorn W, Sangsupawanich P. Characteristics and Contributing Factors Related to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(2):139–45.
35. Bumbacea RS, Ali S, Corcea SL, Jinga DC, Spiru L. Successful Dabrafenib Desensitization Protocols in a Patient with Metastatic Melanoma. *Medicina (Mex)*. 2022 Apr 3;58(4):511.

36. Ünal D, Demir S, Gelincik A, Olgaç M, Coşkun R, Çolakoğlu B, et al. Diagnostic Value of Oral Challenge Testing in the Diagnosis of Macrolide Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar;6(2):521–7.
37. Araujo L, Demoly P. Macrolides Allergy. *Curr Pharm Des*. 2008 Sep 1;14(27):2840–62.
38. Bumbacea RS, Ali S, Ogneva DO, Motei C, Rusu C, Spiru L. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) Induced by Clarithromycin. *Maedica*. 2021 Jun;16(2):297–301.