

## **" Le reazioni avverse a farmaci, dalla clinica alla diagnosi"**

**Carlo Lombardi (Unità di Allergologia, U.O. di Medicina Generale, Ospedale Sant'Orsola, Brescia).**

Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano complicazioni importanti e frequenti nella pratica clinico-terapeutica. E' stato valutato che dal 5 al 15% dei pazienti possono incorrere in reazioni avverse ai farmaci e che fino al 30% dei pazienti ospedalizzati sviluppa almeno una reazione avversa a farmaci. Inoltre, circa il 3% delle valutazioni in Pronto Soccorso e lo 0.3% dei ricoveri ospedalieri sono attribuibili a tali reazioni. Va però precisato che solo circa 1/3 di tutte le reazioni avverse ai farmaci sono imputabili a reazioni allergiche immuno-mediate.

Il primo punto nella corretta diagnosi di una reazione avversa ai farmaci è capire e differenziare i vari tipi di reazioni che possono verificarsi. Determinate reazioni possono infatti avvenire in qualunque individuo ed includono: (a) casi di "eccesso di dose", ovvero reazioni tossiche causate dalle dosi eccessive o dall'escrezione alterata o dal modificato metabolismo di un farmaco; (b) effetti secondari, ovvero potenzialmente inevitabili o indesiderati a causa dell'azione farmacologica del farmaco come l'insorgenza di tremori con l'uso dei beta-agonisti); (c) effetti secondari indesiderati indipendenti dall'azione farmacologica primaria del farmaco (candidiasi orale come effetto secondario dei corticosteroidi inalatori); e (d) interazioni dei farmaci, che coinvolgono un'interazione di due o più molecole causa di tossicità che non sarebbe al contrario presente (cardiotossicità dall'interazione della terfenadina (anti-H1) e dell'eritromicina (macrolide)). Altre reazioni avverse ai farmaci si presentano soltanto in pazienti suscettibili e sono quindi imprevedibili. Queste includono (a) intolleranza al farmaco, che è causata da una bassa soglia di reattività all'azione farmacologica di un determinato farmaco (insorgenza di tinnito derivante dalle basse dosi somministrate di salicilati); (b) reazioni idiosincrasiche, che derivano solitamente da una mancanza geneticamente determinata degli enzimi metabolizzanti (anemia emolitica nei pazienti con mancanza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi dopo la somministrazione di taluni farmaci ossidanti); (c)

allergie ai farmaci che coinvolgono meccanismi immunologici (anafilassi IgE-mediata alla penicillina); e (d) pseudoallergie, in cui le manifestazioni cliniche sono simili a quelle delle reazioni allergiche ma non sono dimostrabili meccanismi immuni .

L'identificazione adeguata del farmaco come causa di una reazione avversa è spesso difficile. I pazienti assumono ormai frequentemente, soprattutto se anziani, più farmaci nell'arco della stessa giornata ed i sintomi clinici delle reazioni avverse al farmaco possono coincidere o mimare i sintomi della malattia di fondo. Per esempio, quando un esantema si sviluppa durante una terapia antibiotica , è spesso poco chiaro se la reazione cutanea è collegata all'antibiotico prescritto o al processo infettivo di fondo in atto. La mancanza generale di conoscenza dell'immunochimica del metabolismo dei farmaci e dei metaboliti immunoreattivi inoltre può impedire la capacità di utilizzare esattamente le indagini diagnostiche per valutare le reazioni allergiche ai farmaci. Tranne per i farmaci penicillinici, alcuni anticonvulsivanti e sulfamidici, la conoscenza dei metaboliti immunoreattivi e l'immunochimica dei farmaci è infatti attualmente assai limitata. La determinazione dell'agente causale è però importante per la gestione adeguata di una reazione avversa e, soprattutto, per consigliare la selezione futura dei farmaci "alternativi" per quel determinato paziente. L'inesatta identificazione di un paziente come allergico ad un particolare farmaco può peraltro portare all'uso futuro di farmaci meno efficaci o più tossici come sostitutivi dell'agente farmacologico iniziale. Usando la penicillina come modello, Levine ha proposto di classificare le reazioni allergiche secondo il loro tempo di latenza d'inizio (**tabella 1**). Tali reazioni possono anche essere classificate secondo le loro espressioni cliniche predominanti(**tabella 2**). La valutazione di una reazione allergica ad un determinato farmaco deve innanzitutto prendere le mosse da un'anamnesi dettagliata. La storia clinica raccolta dovrebbe includere regolarmente un elenco di tutti i farmaci assunti dal paziente, con le dosi, le indicazioni, la data dell'inizio della terapia. Le manifestazioni cliniche della reazione sono anch'esse informazioni estremamente importanti da valutare. Ugualmente rilevante è determinare se il paziente abbia avuto antecedenti esposizioni allo stesso farmaco o a

farmaci strutturalmente simili, l'effetto della sospensione del farmaco, il trattamento della reazione e la risposta a tale terapia. I pazienti con storia positiva di precedenti reazioni allergiche a farmaci sembrano essere a rischio aumentato per le reazioni avverse successive , anche a farmaci chimicamente dissimili.

I risultati di tutte le prove diagnostiche che siano già state effettuate dovrebbero essere documentati. Anche un' adeguata conoscenza della letteratura medica con la particolare referenza alle dinamiche delle reazioni avverse a farmaci dovrebbe far parte della cultura medica pratica attuale. Un aiuto in questa complessa disamina può venire dall'uso di internet e dai "drug-database". Con il Decreto Legislativo (D.Lgs) 95/03 in vigore dal 18 Maggio 2003, il nostro Paese è inserito nel Sistema di Farmacovigilanza Europeo dell'EMEA destinato allo scambio tempestivo delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci. E' pertanto importante segnalare, soprattutto se si tratti di casi in bambini o di reazioni a farmaci in commercio da meno di 2 anni, mediante apposita scheda di farmacovigilanza del Ministero della Sanità, eventuali reazioni avverse severe o anomale osservate nella pratica clinica (vedi figura scheda standard allegata).

Dopo un'accurata raccolta dei dati anamnestici si procede con i test in vitro e in vivo. I **test cutanei** vengono iniziati con i **prick test** e proseguiti poi con i **test intradermici**.E' importante ricordare però che tali test possono causare, in soggetti sensibili, reazioni severe e che pertanto devono essere impiegati solo da personale particolarmente esperto.Saranno in seguito eseguiti i **patch test** (o test epicutanei) con i farmaci da studiare, che verranno letti in seguito a 72 ore.

I **test sierologici in vitro** (RAST) per la ricerca delle IgE specifiche sono disponibili solo per pochi farmaci come: penicillina, ampicillina, amoxicillina, cefaclor. Scarso aiuto fornisce la determinazione delle IgE totali (PRIST) che in questi pazienti dà valori normali.

In seguito si può procedere con **test di tolleranza orale** e/o intramuscolare con farmaci alternativi, da eseguirsi sempre in ambiente controllato e secondo protocolli standardizzati. Il gruppo ENDA dell'EAACI (European Academy of Allergy and Clinica Immunology) ha diffuso recentemente protocolli diagnostici standardizzati a cui si rimanda.

**Tabella 1. Classificazione delle reazioni allergiche in accordo con il tempo di insorgenza (latenza)**

<b>Tipo di reazione</b>	<b>Inizio ( ore)</b>	<b>Manifestazioni cliniche</b>
Immediata	0-1	Anafilassi Ipotensione arteriosa edema laringeo Orticaria e angioedema Wheezing
Accelerata	1-72	Orticaria e angioedema edema laringeo Wheezing
Tardiva	>72	Rash morbilliforme Nefrite interstiziale anemia emolitica Neutropenia Trombocitopenia Serum sickness febbre da farmaci Stevens-Johnson syndrome Dermatite esfoliativa

**Tabella 2 . Classificazione delle reazioni allergiche in accordo con le principali manifestazioni cliniche.**

<b>Tipo di Reazione</b>	<b>Manifestazioni cliniche</b>
Anafilassi	Edema laringeo ipotensione arteriosa Broncospasmo
Reazioni cutanee	Orticaria e angioedema Vasculite Stevens-Johnson syndrome dermatite esfoliativa dermatite da contatto Fixed drug eruption Toxic epidermal necrolysis Prurito rash maculopapulare (morbilliforme) Eritema multiforme Eritema nodoso reazioni da fotosensibilizzazione
Sistema emopoietico	Anemia emolitica Neutropenia Trombocitopenia

## **Bibliografia. Weiss ME. Drug allergy. Med Clin North Am 1992;76(4):857-82**

1. **Weiss ME, Adkinson NF Jr, Hirshman CA.** Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology* 1989;71(4):483-6
2. **Weiss ME, Adkinson NF Jr.** Beta-lactam allergy. In: Mandell LG, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:299-305
3. **Weiss ME, Adkinson NF.** Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18(6):515-40
4. **Shear NH, Spielberg SP.** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82(6):1826-32
5. **Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al.** Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;105(2):179-84
6. **Levine BB.** Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275(20):1115-25
7. **Moscicki RA, Sockin SM, Corsello BF, et al.** Anaphylaxis during induction of general anesthesia: subsequent evaluation and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(3 Pt 1):325-32
8. **Norman PS.** Skin testing. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1986:660-3
9. **Fisher M.** Intradermal testing after anaphylactoid reaction to anaesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intensive Care* 1984;12(2):115-20
10. **DeSwarte RD.** Drug allergy. In: Patterson R, ed. *Allergic diseases: diagnosis and management*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1985:505-661
11. **Slater JE.** Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med* 1989;320(17):1126-30
12. **Adkinson NF Jr.** Tests for immunological drug reactions. In: Rose et al, eds, 10 pp 692-7
13. In vitro testing for allergy. Report II of the Allergy Panel. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 1987;258(12):1639-43
14. **Rieder MJ.** In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(1):93-111
15. **Pichichero ME, Pichichero DM.** Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132(1):137-43
16. **Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al.** Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68(3):171-80
17. **Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E.** Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980;55(11):857-60
18. **Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al.** Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270(20):2456-63
19. **Sogn DD, Evans R III, Shepherd GM, et al.** Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern*

Med 1992;152(5):1025-32

20. **Torres MG, Blanca M, Fernandez J, Romano A., et al.** : Allergy (2003), 58, 10: 961-972.

**SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)**

*(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)*

1. INIZIALI PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
----------------------	--------------------	----------	-----------------------------	-------------------	---------------------

<b>6. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*</b>  <p align="right"><i>*se il segnalatore è un medico</i></p>	<b>7. GRAVITA' DELLA REAZIONE</b> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLIUNGAMENTO OSP. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE <input type="checkbox"/>
---	--

<b>8. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR</b> <i>(riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti)</i>	<b>9. ESITO</b> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/>  DECESSO IL __/__/__ dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuta al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/>  NON DISPONIBILE <input type="checkbox"/>
<b>10. AZIONI INTRAPRESE</b> <i>(specificare)</i>  <i>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</i>	

**INFORMAZIONI SUL FARMACO**

<b>11. FARMACO SOSPETTO (I)</b> <i>(nome della specialità medicinale)</i>		
<b>A)</b>	12. LOTTO	13. DOSAGGIO / DIE
<b>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</b>	15. DURATA DELL'USO	
	DAL	AL
<b>B)</b>	12. LOTTO	13. DOSAGGIO / DIE
<b>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</b>	15. DURATA DELL'USO	
	DAL	AL
<b>C)</b>	12. LOTTO	13. DOSAGGIO / DIE
<b>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</b>	15. DURATA DELL'USO	
	DAL	AL

\*nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione

16. IL FARMACO È STATO SOSPESO?	A	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	B	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	C	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	A	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	B	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	C	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO?	A	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	B	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	C	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
19. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	A	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	B	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	C	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

**20. INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:**  
 A:  
 B:  
 C:

**21. FARMACO (I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO**

**22. USO CONTEMPORANEO DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC.** *(specificare)*

**23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISponentI** (SE IL FARMACO SOSPETTO È UN VACCINO, RIPORTARE L'ANAMNESI ED EVENTUALI VACCINI SOMMINISTRATI NELLE 4 SETTIMANE PRECEDENTI ALLA SOMMINISTRAZIONE)

**INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE**

<b>24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</b>	<b>25. DATI DEL SEGNALATORE</b>	
<input type="checkbox"/> MEDICO MED <input type="checkbox"/> PEDIATRA	NOME E COGNOME	
<input type="checkbox"/> MEDICO <input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO	
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
<b>26. DATA DI COMPILAZIONE</b>	27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL	29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	