

Recomandarile

SRAIC

privind selectia medicamentelor care pot fi administrate *in urgenta sau* când nu se poate face evaluarea alergologică la pacienții cu istoric de reactii de hipersensibilitate la medicamente sau alte substante utilizate in scop diagnostic sau terapeutic

-SE ADRESEAZĂ ALTOR SPECIALIȘTI DECÂT ALERGOLOGI-

Notiuni introductive/terminologie

REAȚII DE HIPERSENSIBILITATE –RHS (reacții alergice – în accepțiunea generală)

RHS alergice sunt foarte greu de diferențiat de cele non-alergice doar pe baza prezentării clinice sau a istoricului; termenul de reacție alergică ar trebui rezervat doar reacțiilor in care un mecanism imunologic a fost demonstrat, de preferat de catre un specialist alergolog

CLASIFICARE SEVERITATE REACȚII DE HIPERSENSIBILITATE:

RHS sunt din punct de vedere clinic extrem de heterogene si pot fi impartite in functie de mecanism, cronologie, aspect clinic sau o combinatie a acestora in:

- **Imediate – apar tipic la 1-6 ore dupa ingestia unui medicament (urticarie, angioedem, rinita, conjunctivita, bronhospam, simptome digestive: greata, varsaturi diaree, durere colicativa abdominala; o combinatie a acestora este sugestiva pentru o anafilaxie)**
- **Tardive (non-imediate) – pot sa apara oricand in intervalul o ora - 6 saptamani de la administrarea medicament (urticarie intarziata, exantem maculo-papulos, eruptii fixe postmedicamentoase, vasculite, SSJ, NET, DRESS, AGEP, exantem flexural si intertriginos simetric indus medicamentos).**

In functie de severitate RHS se clasifica in :

- Ușoare
- Moderate
- Severe

Anamneza atenta legata de posibilele reactii anterioare de hipersensibilitate la medicamente este esentiala in fiecare situatie in care urmeaza ca un medicament sa fie administrat. Anamneza trebuie să includă măcar o descriere a:

- Simptomatologiei (dacă este posibil, inclusiv prin poze sau documente medicale)
- Cronologiei RHS
- Medicamentelor administrate concomitent (cu medicatia banuita / incriminata) sau ulterior

In cazul in care pacientul **nu mentioneaza** in istoric reactii de hipersensibilitate la medicamente, *testarea cutanată in scop de screening/ predictie a tolerantei la medicamentele ce urmeaza sa fie administrate, nu este indicata !!!*

In cazul in care pacientul **afirmă** ca a prezentat in antecedente manifestari clinice sugestive pentru o reactie/reactii multiple de hipersensibilitate in contextul expunerii la unele medicamente sau substante, exista doua posibilitati de abordare, in functie de necesitatea administrarii urgente sau nu, a medicamentelor:

- In situatia in care administrarea poate fi **temporizata**, se va realiza obligatoriu un bilant alergologic complet, in urma caruia se vor identifica (cu cea mai mare probabilitate, cu mijloacele actuale) substanta/substantele incriminate in reactiile anterioare pentru a fi evitate si se vor indica alternative terapeutice cat mai sigure pentru pacient. Bilantul alergologic va fi efectuat **numai de catre medicii specialiști alergologi**, care au experienta in diagnosticul și tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente, de preferinta in centre specializate/ dotate cu resurse materiale si umane, **care pot fi puse imediat in actiune in cazul materializării riscului de anafilaxie**. Aceasta recomandare este in beneficiul acuratetii diagnosticului si a sigurantei pacientului.

- In situatia in care administrarea trebuie efectuata **de urgenta** sau nu este posibila realizarea unui bilant complet de catre alergolog, **medicii din alte specialitati** beneficiaza în cele ce urmează de **recomandari care sa permita evitarea unei substante presupus incriminate intr-o reactie anterioara de hipersensibilitate la medicamente** (si a celor inrudite cu aceasta). Readministrarea substantei incriminate ar putea pune in pericol viata pacientului, deci ea trebuie inlocuita cu alternative cu efect terapeutic similar, pana cand este posibila realizarea unui bilant complet. Recomandarile trebuie sa tina cont si de situatia actuala a pacientului (tipul de patologie care necesita administrarea medicamentelor si cadrul in care aceasta se realizeaza- spitalizare sau ambulator).

O sinteza a informatiilor prezentate este cuprisa in tabelul 1.

A. ANTIBIOTICE

1. Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la β -lactamine (ex. peniciline, cefalosporine)

a. Istoric de hipersensibilitate la peniciline:

- In cazul reactiilor anterioare severe de tip tardiv in contextual administrarii unei peniciline (SSJ, Lyell / NET, DRESS) nu este permisa administrarea a nici unei β -lactamine; ca regula generala, in cazul antecedentelor de reactii de tip tardiv, se recomanda administrarea de vancomicina in mediul perioperator sau in situatii severe.
- In cazul reactiilor cutanate de tip imediat, penicilinele G, V, A, M si cefalosporinele de generatia 1 sunt contraindicate (in mod practic, amoxicilina si cefalosporinele de generatia 1 se exclud). Se pot utiliza cefalosporine de generatia 2 cu exceptia

cefamandolului, sau se pot utiliza cefalosporine de generatia 3, riscul de a induce reactii fiind redus.

- In cazul antecedentelor de anafilaxie la o penicilina, se recomanda evitarea penicilinelor si a cefalosporinelor, si este permisa administrarea de vancomicina sau aztreonam, in mediul perioperator sau in situatii severe.
- In alte situatii, in conditiile in care β -lactaminele trebuie evitate din cauza istoricului de posibila hipersensibilitate, insa antibioterapia trebuie rapid instituita (diferite patologii, dupa caz) se poate recurge la alegerea unor alternative non- β -lactamice, cum sunt macrolide, quinolone, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu alergie la peniciline.

b. Istoric de hipersensibilitate la cefalosporine:

- -in aceasta situatie se recomanda evitarea tuturor β -lactaminelor (cefalosporine si peniciline) si recurgerea la alte clase (vancomicina in mediul perioperator sau in situatii severe, sau macrolide, quinolone, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu hipersensibilitate la peniciline).

2. Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la quinolone, sau la pristinamicina, sau la metronidazol.

- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate de tip imediat sau tardive la o *quinolona*, se vor evita toate chinolonele. Se pot recomanda β -lactaminele sau alte clase in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu alergie la quinolone .
- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate de tip imediat sau tardive la *pristinamicina*, se vor evita pristinamicina si alte *streptogramine* (quinupristina, dalfopristina). Se pot recomanda β -lactaminele, sau alte clase, in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu hipersensibilitate la streptogramine.
- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate de tip imediat sau tardive la metronidazol, se vor evita imidazoli. Este posibila administrarea de β -lactamine, sau alte clase, in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu hipersensibilitate la imidazoli.

3. Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la antibioticele sulfonamidice

- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate de tip imediat sau tardive la sulfamide (frecvent sulfametoxazol) se vor evita sulfamidele. Se pot administra antibiotice din alte clase, in conformitate cu recomandarile ghidurilor de antibioterapie in vigoare, ca alternative pentru pacientii cu hipersensibilitate la sulfonamide.
- N.B In general riscul de reactivitate incrucisata intre antibioticele sulfonamidice si sulfonamidele non-antibiotice (furosemid; diuretice tiazidice; sulfoniluree ex. gliclazida, glipizida si glibenclamida; celecoxib; acetazolamida; probenecid) este considerat a fi redus. Este citat insa riscul de cross reactivitate al sulfametoxazol cu sulfasalazina, sulfadiazina, si anti-retroviralele amprenavir si fosamprenavir datorita prezentei grupului

arylamina in pozitia N4 (care lipseste in general in cazul sulfonamidelor non-antibiotice). De asemenea este citata si posibila reactie incrucisata cu inhibitorii BRAF (ex. Vemurafenib). Prin urmare se recomanda evitarea, in masura in care aceasta este posibila, a administrarii acestor medicamente la pacientii cu istoric sugestiv pentru o RHS la antibiotice sulfonamidice.

4. *Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la un antibiotic pe care nu il poate preciza:*

- Se vor utiliza de preferinta cefalosporine de generatia 2 (cu exceptia cefamandolului) sau cefalosporine de generatia 3 sau vancomicina.
- Trebuie incurajata consemnarea istoricului mai detaliat legat de severitatea reactiei, boala pentru care s-a administrat antibioticul incriminat, forma farmaceutica, daca s-a administrat in spital sau la domiciliu, pentru o mai buna orientare in cazul unui antibiotic necunoscut, si este utila si o lista cu medicamentele tolerate ulterior reactiei, pentru selectia alternativei terapeutice.

B. ANTIINFLAMATOARE NON-STEROIDIENE SAU PARACETAMOL

1. *Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la antiinflamatoare non-steroidiene:*

- Se vor evita aspirina si toate AINS inhibitoare ale cox-1.
- Este posibila administrarea de AINS anti cox-2 sub supraveghere medicala.

- Paracetamolul se poate administra dar numai cu doze progresive pana la doza totala si sub supraveghere medicala
- Tramadolul, morfina, codeina, nefopamul se pot administra.

2. *Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la paracetamol:*

- Nu se vor utiliza aspirina, nici AINS cox-1 selective, nici paracetamol
- Se pot utiliza tramadol, morfina, nefopam
- Utilizarea AINS cox-2 selective nu este suficient evaluata in acest caz daca situatia clinica o impune, se vor administra sub supraveghere medicala

O anamenza atenta poate decela uneori pacientii cu istoric de reactivitate selectiva / posibila monosensibilizare (pacienti care descriu istoric de reactie imediata cu aparitie in primele 30 minute de la administrare, de obicei la un singur reprezentant al clasei AINS) dar care tolereaza restul reprezentatilor, chiar si dupa administrari repetate. In aceste cazuri se poate tenta administrarea unui AINS pe care pacientul il cunoaste ca fiind tolerat, inasa sub stricta supraveghere medicala.

C. ANTIBIOTICE SI ANTIINFLAMATOARE, FARA PRECIZARE

- Se prefera cefalosporine de generatia 3 si AINS inhibitori selectivi cox-2

D. SUBSTANTE DE CONTRAST:

1. ***Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la o substanta de contrast iodata:***

- In cazul antecedentelor de reactii de tip imediat severe amenințătoare de viață, se recomanda evitarea tuturor substantelor de contrast iodate. Se va prefera selectia altei metode imagistice diagnostice ce nu utilizeaza substante iodate de contrast.
- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate cutanate, usoare-moderate, daca investigatia este indispensabila diagnosticului, se poate administra un produs iodat de contrast non-ionic, cu premedicatie* si supraveghere medicala.
- In cazul antecedentelor de reactii de hipersensibilitate tardive, este posibila administrarea insa cu urmarire in zilele care urmeaza administrarii (premedicatia este controversata in aceasta situatie)

*** Premedicatie:**

1) Prednison 50mg per os/Hemisuccinat de hidrocortizon 200mg (13 ore, 7 ore si 1 ora anterior procedurii)

- la copii: 0,5-0,7 mg/kgc pana la 50mg

Antihistaminic H1 cu 1 ora anterior procedurii

Sau:

2)Metilprednisolon 32 mg per os (12 ore si 2 ore anterior procedurii)

Antihistaminic H1 cu 1 ora anterior procedurii

*** Premedicatie in situatii de urgenta:**

1) Metilprednisolon succinat de sodiu 40mg sau hemisuccinat de hidrocortizon 200mg intravenos o data la 4 ore pana la initierea procedurii

Antihistaminic H1 cu 1 ora anterior procedurii

Sau:

2) Dexametazona 8 mg / betametazona 6 mg intravenos o data la 4 ore pana la initierea procedurii

Antihistaminic H1 cu 1 ora anterior procedurii

2. *Pacientul afirma reactii anterioare de hipersensibilitate la sarurile de gadolinium:*

- Nu se recomanda administrarea a nici unui produs pe baza de saruri de gadolinium (linear sau macrociclic).

E. ANESTEZICE LOCALE:

- In cazul istoricului clar de reactie imediata severa se vor evita anesteziile locale in absenta unui bilant complet.
- In caz **de imputabilitate redusa** (istoric nesugestiv pentru alergie, stare de rau fugace in contextul utilizarii la stomatolog, reactii non-immediate usoare), se poate efectua o administrare controlata (0.1ml, apoi 1ml pentru testarea tolerantei daca medicul considera ca raportul risc/beneficiu favorizeaza administrarea unui anesteziec local.

F. ANTISEPTICE CUTANATE

:

- Cand produsul nu este cunoscut, se evita clorhexidina
- In cazul istoricului de hipersensibilitate la betadina, se evita betadina si produsele care contin polivinilpirolidona (PVP).

G. IPP:

- Se vor evita IPP

- Prudenta la benzimidazoli

H. REACTIE PERIANESTEZICA POSIBIL ANAFILACTICA, FARA BILANT ALERGOLOGIC EFECTUAT SI FARA DOCUMENTE DESPRE REACTIE SI SUBSTANTELE UTILIZATE:

- Mediu fara latex
- Se prefera o anestezie generala fara curare, sau o anestezie locoregionala
- Se evita medicamentele histaminoeliberatoare (exemple mai jos în tabel)
- Daca in cursul episodului perioperator incriminat s-ar fi putut administra antibiotic, se vor evita penicilinele G, V, A, M
- Daca in cursul episodului perioperator incriminat s-ar fi putut administra curare, in mod exceptional se pot solicita/efectua teste cutanate la curare in regim de urgenta , daca la anestezia actuala sunt indispensabile curarele
- Se evita clorhexidina si colorantii, daca ar fi putut fi utilizate in episodul incriminat.

Obsevatii: RECOMANDĂRI SPECIALE / ATENȚIE!

Exista situatii in care istoricul de alergie sau istoricul medical al pacientului nu se refera in mod specific la reactii de hipersensibilitate la medicamente in antecedente, insa selectia medicamentelor sau a substantelor la care pacientul va fi expus poate fi influentata :

- MEDIU FĂRĂ LATEX – necesar în cazul istoricului de alergie alimentara la alimente din grupa „ latex”: banana, avocado, castane, kiwi, ardei, hrisca, smochine
- EVICȚIE PROTAMINĂ – in cazul istoricului de alergie alimentara la peste

- EVICȚIE PROPOFOL – în cazul istoricului de alergie alimentara la ou si soia la copilul mic

Important!

1. Recomandarile de mai sus se adreseaza acelor situatii in care, unui pacient care relateaza istoric sugestiv de reactii de hipersensibilitate la medicamente, trebuie sa i se administreze in regim de urgenta un anumit medicament, de catre medici cu o alta specialitate decat Alergologie si Imunologie Clinica sau atunci cand bilantul alergologic nu poate fi efectuat
2. In special in cazul istoricului de hipersensibilitate la antibiotice (in marea lor majoritate peniciline/ beta-lactamine), **DUPĂ** depasirea situatiei critice, se recomanda efectuarea unui un bilant complet in scopul confirmarii sau infirmarii etichetarii de alergic la un anumit antibiotic. Administrarea nejustificata de antibiotice alternative cu spectru larg la cei cu suspiciune neconfirmata de alergie la penicilina ridica costurile tratamentului, scade eficienta si conduce la dezvoltarea rezistentei la antibiotice.
3. Masurile de evitare a medicamentelor incriminate in istoricul pacientilor au menirea de a reduce riscurile materializarii unei reactii anafilactice in cazul reexpunerii.
4. In cazul istoricului de reactii tardive severe se vor evita cu strictete medicamentele incriminate in reactii anterioare, si cele inrudite cu acestea.

Referinte:

1. Moneret-Vautrin DA, Codreanu F, Drouet M, Plaud B, Karila C, Valfrey J, Debaene B, Malinovsky JM, Mertes JM. Allergologic screening and management of patients with previous self-reported hypersensitivity reactions. Société française d'anesthésie

- et réanimation. Société française d'allergologie. Ann Fr Anesth Reanim. 2011 Mar;30(3):246-63.
2. P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow et al, International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014 Apr;69(4):420-37.
 3. Drug and therapeutics bulletin. Penicillin allergy-getting the label right. BMJ 2017; 358:j3402 doi:10.1136/bmj.j3402.
 4. Lombardo C, Bonadonna P. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. Curr Treat Options Allergy (2015) 2:110–123.

Tabel sintetic (tabelul 1):

Medicamente incriminate in istoric	Medicamente care se vor evita in absenta unui bilant complet	Medicamente premise pana la efectuarea unui bilant complet
Peniciline-anafilaxie	Peniciline, cefalosporine	Aztreonam, vancomicina (in situatii severe, ATI) sau alte clase de antibiotice, dupa caz: chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, in

		concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Peniciline- simptome cutanate imediate , cu exceptia reactiilor adverse cutanate severe (ex SSJ/NET)	Peniciline G, V, A, M, cefalosporine de G1, cefamandol	Cefalosporine de G2 si G3 (exceptie cefamandol), sau alte clase de antibiotice, dupa caz: chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Cefalosporine	Cefalosporine, peniciline	Vancomicina (in situatii severe), sau alte clase de antibiotice, dupa caz: chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Chinolone	chinolone	B-lactamine, sau alte clase de antibiotice, dupa caz: macrolide, aminoglicozide, tetraciline, metronidazol, glicopeptide, etc, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Pristinamicina	streptogramine	alte clase de antibiotice, dupa caz: B-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, glicopeptide, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Metronidazol	imidazolii	alte clase de antibiotice, dupa caz: B-lactamine, chinolone,

		macrolide, aminoglicozide, tetraciclina, glicopeptide, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Sulfamide	sulfamide	alte clase de antibiotice, dupa caz: B-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciclina, glicopeptide, in concordanta cu ghidurile de antibioterapie in vigoare
Antibiotic neprecizat	Toate, cu exceptia celor permise	Cefalosporine de G2 si G3, vancomicina
AINS (cu exceptia paracetamolului)	ASA, AINS inhibitoare COX-1	AINS inhibitoare COX-2, paracetamol cu modificarea posologiei, tramadol, morfina, codeine, nefopam
Paracetamol	Paracetamol, AINS inhibitoare COX-1	Tramadol, morfina, nefopam
Antibiotice si AINS, fara precizare	Toate, cu exceptia celor permise	AINS inhibitoare COX-2, cefalosporine G3
Substante iodate de contrast-reactii imediate severe amenintatoare de viata	Toate substantele iodate de contrast	Saruri de gadolinium
Substante iodate de contrast- reactii cutanate usoare/moderate	Produsul incriminat	Produse iodate de contrast non-ionice, cu premedicatie, sau saruri de gadolinium
Saruri de gadolinium	Saruri de gadolinium (lineare, macrociclice)	Alte substante de contrast, cu exceptia sarurilor de gadolinium
Anestezice locale- reactii imediate severe	Toate anestezicele locale	Alta tehnica anestezica
Anestezice locale- istoric nesugestiv pt alergii, stare de rau fugace,reactii usoare non-	-	Administrare controlata 0,1-1ml (dupa aprecierea raportului risc/beneficiu)

imediate		
Antiseptice cutanate		
Clorhexidina	Clorhexidina	Alte antiseptic (betadina)
Betadina	Betadina, produse cu PVP	Alte antiseptice decat betadina
Necunoscute	Clorhexidina	Alte antiseptice decat clorhexidina
IPP	IPP, benzimidazoli	Alte clase cu efect similar, cu exceptia IPP
Medicatie anestezica specifica (anestezice generale), fara bilant si fara documente despre substantele utilizate	Latex Medicamente histaminoeliberatoare Curare* Peniciline G,V,A,M Clorhexidina Coloranti	Altele, cu exceptia celor de evitat *In mod exceptional se pot solicita teste cutanate la curare in urgenta, dupa caz
Alergii alimentare		
Fructe grupa latex	Latex	Mediu fara latex
Peste	Protamina	Altele, cu exceptia celor nepermise
Ou, soia la copilul mic	Propofol	

