

Anexa 1.

Ghid de diagnostic în reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă

Autori:

Prof. Dr. Roxana Silvia Bumbacea*

S.I. Dr. Selda Ali*

Asist. Univ. Ruxandra Vintila*

Drd. Dr. Maria Apostol*

***UMF Carol Davila, Bucuresti, Disciplina de Alergologie, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”**

Cuprins:

- 1. Date generale privind reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă (RHM)**
- 2. Clasificarea RHM**
- 3. Evaluarea RHM**
 - A. Istoricul reacției**
 - B. Teste cutanate**
 - a. Tipuri de teste, indicații și contraindicații
 - b. Desfășurarea testelor cutanate (modalități, concentrații)
 - c. Locul testelor cutanate în diagnosticul RHM și interpretarea acestora
 - C. Teste in vitro**
 - a. Teste in vitro utilizate în evaluarea RHM imediate
 - b. Teste in vitro utilizate în evaluarea RHM tardive
 - D. Teste de provocare**
 - a. Indicații și contraindicații ale testelor de provocare
 - b. Condiții generale de desfășurare a testelor de provocare medicamentoase
 - c. Desfășurarea testului de provocare
- 4. Situații speciale**
 - a. RHM induse de AINS
 - b. Copiii
 - c. Gravide
 - d. Pacienți cu boli cronice
- 5. Desensibilizarea**

1. Introducere

Reacțiile adverse medicamentoase se împart în reacții de tip A - previzibile, dependente de doză și având la bază un mecanism toxic sau farmacologic și reacții de tip B - imprevizibile și independente de doză (1). Reacțiile de tip B, numite și reacții de hipersensibilitate, reprezintă aproximativ 15% din reacțiile adverse medicamentoase și sunt grupate, la rândul lor, în funcție de mecanism, în reacții alergice (imunologice) și non-alergice (non-imunologice) (2). Tabloul clinic nu permite diferențierea certă între cele două tipuri, însă poate orienta către un anumit mecanism.

Etichetele nejustificate de RHM pot genera consecințe medicale și economice importante: utilizarea unor alternative terapeutice cu toxicitate mai mare sau cu eficiență redusă, spitalizări mai lungi și costuri mai

mari pentru sistemul sanitar (3). Prin urmare, toate RHM suspectate trebuie evaluate alergologic, obiectivele principale fiind infirmarea sau confirmarea inductorului și consilierea pacientului în ceea ce privește medicamentele alternative permise. Aproximativ 90% din etichetele de alergie la beta-lactamine sunt înlăturate, astfel încât bilanțul alergologic contribuie la ridicarea unor restricții nejustificate în tratament (4).

Recomandările prezentate în continuare au fost formulate pornind de la ghidurile societăților europene de alergologie: Academia Europeană de Alergologie (1,4–11), Societatea Franceză de Alergologie (12) și Societatea Germană de Alergologie și Imunologie Clinică (13). Scopul acestei lucrări este de a oferi repere bazate pe dovezi pentru evaluarea RHM în România, utilizând proceduri diagnostice sigure și standardizate, în conformitate cu recomandările europene și adaptate la condițiile din țară.

2. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă

Clasificarea RHM în funcție de tabloul clinic și de timpul de la administrarea medicamentului până la apariția simptomelor ghidează explorările alergologice ulterioare (1).

Astfel, reacțiile de hipersensibilitate se împart în:

- Reacții imediate - apar tipic la 1-6 ore după administrarea medicamentului și pot avea ca manifestări: urticarie, angioedem, rinită, conjunctivită, bronhospasm, simptome digestive (greață, vărsături, diaree, durere colicativă abdominală), anafilaxie sau șoc anafilactic. Din punct de vedere al mecanismului fiziopatologic, ele pot fi alergice (mediate prin imunoglobuline E - IgE) sau non-alergice (1).
- Reacții tardive (non-imediate) - pot să apară oricând în intervalul de 1 ora – 6 săptămâni de la administrarea medicamentului (1). Acestea reprezintă o categorie heterogenă de reacții de hipersensibilitate, cuprinzând:
 - Urticaria cu debut tardiv
 - Exantemul maculopapulos (EMP)
 - Eritemul fix postmedicamentos
 - Exantemul flexural și intertriginos simetric indus medicamentos
 - Reacția sistemică fotoalergică
 - Reacții adverse cutanate severe (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCARs):
 - Sindromul Stevens-Johnson/Necroliza epidermică toxică (SSJ/NET)
 - Reacția indusă medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)
 - Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA)
 - Erupția fixă generalizată buloasă indusă medicamentos
 - Vasculita indusă de medicamente
 - Afectare viscerală (hepatită, nefrită, citopenie) post-medimentoasă.

Clasificarea RHM în funcție de mecanismul imunologic a fost inițial propusă de Gell și Coombs. Didactică și simplă, această clasificare este încă extensiv utilizată în evaluarea RHM, deși a fost recent actualizată (14). Ea grupează în mod clasic reacțiile de hipersensibilitate în:

- Reacțiile prin mecanism de hipersensibilitate de tip I: reacții **imediate** ce presupun legarea alergenelor de IgE fixate pe receptorii FcεRI de mare afinitate de pe suprafața mastocitelor și a bazofilelor, cu degranularea acestora și inducerea unui spectru larg de manifestări clinice (de la erupții urticariene până la anafilaxie) prin intermediul mediatorilor eliberați
- Reacțiile prin mecanism de hipersensibilitate de tip II: reacții mediate prin anticorpi IgM sau IgG citotoxici îndreptați împotriva unui antigen legat de o proteină de pe suprafața celulelor țintă. Acest mecanism este întâlnit în anemia hemolitică indusă medicamentos

- Reacțiile prin mecanism de hipersensibilitate de tip III: reacții ce presupun legarea antigenelor solubile de anticorpii IgG sau IgM, formând complexe imune antigen-anticorp ce se depozitează în țesuturi și la nivelul lichidului sinovial, ducând la activarea complementului (de exemplu, în vasculitele induse de medicamente)
- Reacțiile prin mecanism de hipersensibilitate de tip IV: reacții **tardive**, mediate prin limfocitele T care eliberează citokine și produși citotoxici odată reexpuse la alergene. Acest mecanism este responsabil de dermatita de contact alergică, EMP sau sindromul DRESS (1).

RHM non-imunologice (non-alergice), actual considerate tipul VII de hipersensibilitate conform noii Nomenclaturi a Bolilor Alergice și a Reacțiilor de Hipersensibilitate, sunt rezultatul activării directe a mecanismelor inflamatorii, fără implicarea sistemului imun adaptativ (2,14). Din această categorie fac parte hipersensibilitatea încrucișată la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau interacțiunile farmacologice dintre blocanți neuromusculari sau fluorochinolone și receptorul mastocitar MRGPRX2, având ca rezultat degranularea mastocitară (14).

Având în vedere resursele consumate și potențialele riscuri, este recomandată prioritizarea bilanțului alergologic în funcție de importanța medicamentului și de context:

- Importanța cea mai mare va fi acordată medicamentelor necesare în urgențe sau celor care nu se administrează, de regulă, sub supraveghere medicală (antibiotice larg utilizate precum beta-lactaminele, antiinflamatoare) sau medicamentelor esențiale pentru pacient (insulina, antiepileptice, neuroleptice)
- Importanță mare pentru medicamentele de care pacientul ar putea avea nevoie în viitor (antibiotice cu spectru îngust – tetraciclină, clindamicină, analgezice, substanțe de contrast iodate, anestezice locale)
- Importanță moderată pentru medicamente care au alternative acceptabile
- Importanță scăzută pentru medicamentele neesențiale (suplimente alimentare, vitamine) (13).

3. Evaluarea reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă

Personalul medical implicat în evaluarea RHM necesită training în centre de specialitate (1). Reacțiile severe vor fi evaluate în unități spitalicești sau în centre cu acces facil la un serviciu de terapie intensivă. Reacțiile non-severe și cele induse de anumite clase terapeutice (de exemplu, substanțele de contrast iodate și anestezicele locale) pot fi evaluate în serviciu ambulatoriu de alergologie.

Recomandările următoare se referă la bilanțul alergologic pentru medicamentele implicate în reacție și, eventual, cele cu reactivitate încrucișată cu acestea.

Substanțele din alte clase terapeutice, neînrudite structural cu potențialii inductori, nu sunt contraindicate și nu necesită precauții speciale pentru administrare (13). De asemenea, pacienții fără antecedente de RHM nu vor fi evaluați alergologic în scop de screening.

Primul pas în evaluarea unei RHM este anamneza detaliată. Aceasta permite identificarea medicamentului implicat și a tipului de reacție (imediată sau tardivă), determinarea mecanismului subiacent probabil și stratificarea riscului. În funcție de aceste informații, de experiența medicului și de resursele disponibile, se vor alege testele adecvate: teste in vivo (teste cutanate (TC) și teste de provocare (TP)) și teste in vitro adaptând protocolul de la caz la caz.

Testele alergologice vor fi efectuate după minim 4 săptămâni de la remisia simptomelor (13). Necesitatea administrării urgente a unor medicamente, precum antibioticele, chimioterapicele sau anestezicele generale, poate impune realizarea bilanțului alergologic mai devreme, însă nu există date cu privire la sensibilitatea și specificitatea testelor în acest caz (5). În ceea ce privește sindromul DRESS, se recomandă desfășurarea investigațiilor alergologice după minim 6 luni de la remisia simptomelor. Întrucât

reactivitatea cutanată scade cu trecerea timpului, recomandarea EAACI este de evaluare a pacientului în primul an după o reacție imediată, fără a exista, însă, o limită strictă de timp.

A. Istoricul reacției

Istoricul obținut de la pacient trebuie să fie cât mai detaliat și precis, însoțit, eventual, de fotografii ale erupțiilor cutanate și orice document medical care poate aduce date suplimentare (scrisoare medicală, bilet de externare, fișă de prezentare la Unitatea de Primiri Urgențe, fișă de anestezie etc.) (13).

Examinarea pacientului în faza acută permite obținerea unor informații importante cu privire la tipul de reacție și evoluția acesteia, facilitând diagnosticul diferențial (13). În acest caz, tratamentul considerat responsabil de apariția reacției va fi întrerupt, deși există situații în care, după o analiză a riscurilor și a beneficiilor, se poate opta pentru o abordare „treating through” (de exemplu, pentru un pacient cu o formă ușoară de EMP, fără semnele de gravitate prezentate în tabelul I și în absența unei alternative terapeutice potrivite se poate continua administrarea medicației sub monitorizare) (15).

Tabelul I. Principalele semne și simptome de gravitate în reacțiile imediate și tardive induse de beta-lactamine *

Reacții imediate	Reacții tardive
<ul style="list-style-type: none"> ● Prurit palmo-plantar, genital, auricular sau la nivelul scalpului ● Eritem conjunctival ● Simptome asociate cu scăderea tensiunii arteriale (amețeală, sincopă, nevoia de a se așeza) ● Tuse ● Strănut ● Wheezing ● Dispnee ● Disfonie ● Disfagie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Afectare facială intensă ● Leziuni atipice în țintă ● Leziuni buloase ● Eritem extins roșu-închis ● Pustuloză extensivă ● Durere cutanată ● Limfadenopatii generalizate ● Creșterea enzimelor hepatice ● Alterarea testelor funcției renale ● Febră >38.5°C ● Modificări ale hemoleucogramei (anemie, granulocitopenie, trombocitopenie, neutrofilie, eozinofilie) ● Hipocomplementemie ● Hepatită, nefrită, pneumonită

*tradus după Romano A. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. Allergy. 2020 (4).

Anamneza se va axa pe semiologia și pe cronologia reacției, precum și pe prezența sau absența semnelor de gravitate (tabelul I). Un chestionar standardizat a fost propus de către grupul EAACI-DAIG/ENDA (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Drug Allergy Interest Group/European Network on Drug Allergy) și poate fi de ajutor în colectarea datelor anamnestice (1). Printre informațiile solicitate de acest chestionar se numără:

- Caracteristicile clinice și paraclinice ale reacției (simptome generale, aparatele și sistemele afectate):
 - Descrierea detaliată a manifestărilor cutanate (inclusiv fotografii, dacă acestea sunt disponibile)
 - Evoluția simptomelor (debutul reacției în funcție de momentul administrării medicamentului, durata simptomelor și eventuale modificări morfologice ale erupției)
 - Modificări ale parametrilor de laborator (precum eozinofilie, trombocitopenie, modificarea parametrilor hepatici sau renali, variația triptazei serice etc.)
 - Examen histopatologic, în special în cazul erupțiilor buloase
 - Tratamentul administrat și evoluția sub acesta.

- Prezența sau absența cofactorilor (infecții la momentul reacției, stres, efort fizic, alimente, consum de alcool, expunere la ultraviolete, menstruație, temperaturi extreme).
- Medicamentele implicate în reacție:
 - o Numele și compoziția
 - o Modalitatea de administrare
 - o Doza
 - o Debutul și cronologia administrării
 - o Expuneri anterioare sau readministrări ulterioare ale medicamentului posibil implicat în reacție sau ale medicamentelor înrudite
- Istoricul medical general al pacientului:
 - o Alte reacții de hipersensibilitate
 - o Reacții similare apărute în absența unui tratament
 - o Statusul atopic
 - o Alergii alimentare
 - o Afecțiuni asociate cu RHM (astm, polipoză nazală, urticarie cronică spontană, mastocitoză, infecții precum virusul imunodeficienței umane sau virusul Epstein Barr)
 - o Alte afecțiuni asociate
 - o Tratamentul de fond.

Anamneza permite eliminarea directă, fără teste alergologice suplimentare, a etichetelor eronate de alergice în cazul unor reacții adverse (greață, vărsături, cefalee) sau în cazul expunerii ulterioare la medicamentul respectiv fără apariția semnelor sau simptomelor de hipersensibilitate (4). În anumite situații, anamneza însăși conduce la diagnosticul de RHM, de exemplu în cazul bolii respiratorii exacerbate de aspirină sau a urticariei cu agravare la AINS (16).

Astfel, analiza datelor anamnestice cu privire la: medicamentul implicat, severitatea reacției, mecanismul de hipersensibilitate suspectat și caracteristicile clinice ale pacientului, permite stratificarea riscului, conform recomandărilor EAACI (5). Aceste recomandări au fost extrapolate pornind de la experiența în evaluarea RHM induse de beta-lactamine, însă pot fi utilizate și pentru alte clase de medicamente, cu excepția reacțiilor induse de AINS prin intermediul ciclooxigenazei-1 (COX-1) (13).

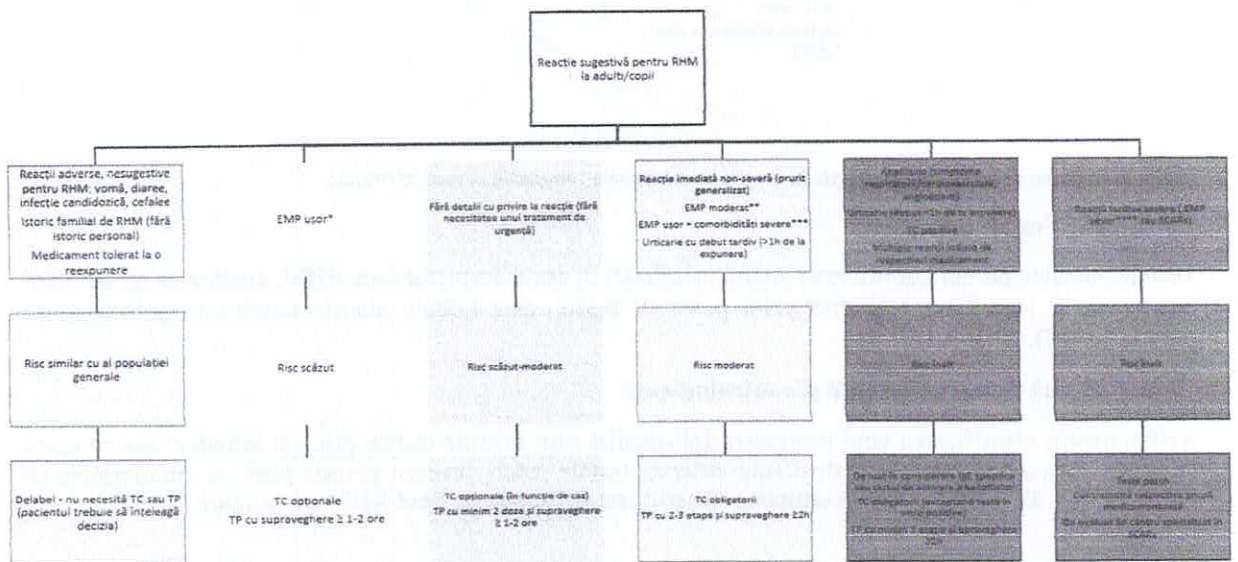


Figura 1. Stratificarea riscului, traducere și adaptare după Barbaud A et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024 (5) *EMP ușor = debutat la >6 ore după administrarea medicamentului, durata <7 zile, erupție non-urticariană ce implică <50% din suprafața corporală, fără simptome sistemice, fără tratament sistemic sau exclusiv tratament antihistaminic; **EMP moderat = durata >7 zile, necesită corticosteroizi topici cu potență ridicată/sistemici, ce afectează >50% din suprafața corpului, fără simptome sistemice; ***EMP sever = afectează >50% din suprafața corpului și asociază semne de gravitate. EMP – exantem maculopapulos, TC – teste cutanate, TP – test de provocare, SCARs – reacții cutanate adverse severe.

Recomandări generale privind testele ce vor fi efectuate sunt prezentate în figura 2. În funcție de istoricul pacientului, de medicamentul implicat și de mecanismul de hipersensibilitate suspectat se vor efectua testele in vivo și in vitro adecvate, particularizând acest work-up diagnostic (13).

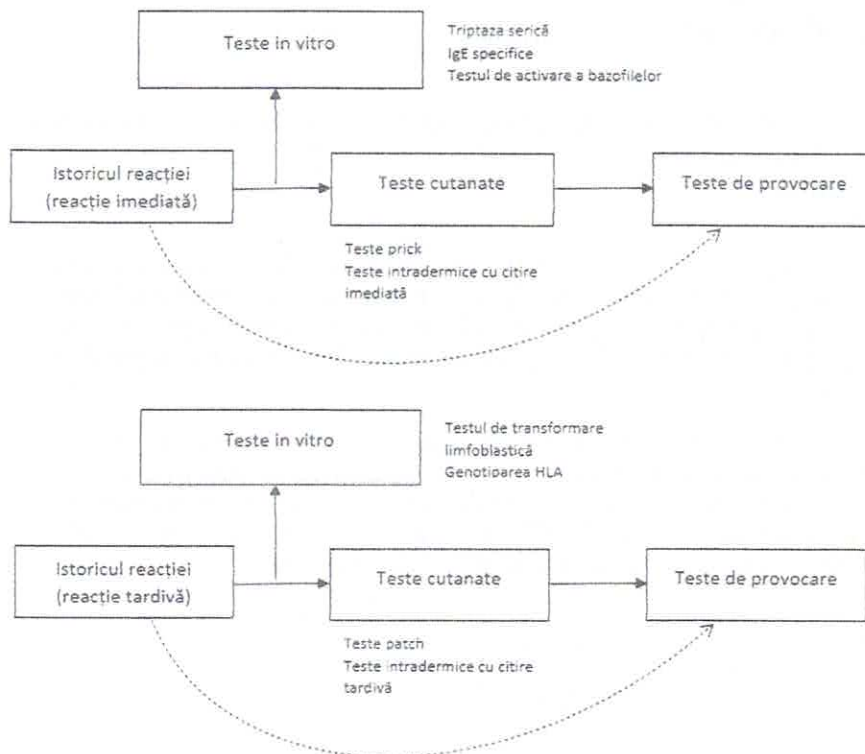


Figura 2. Exemplu de work-up alergologic în funcție de mecanismul suspectat al reacției inițiale.

B. Testele cutanate

Testele cutanate permit confirmarea unei sensibilizări în cazul suspiciunii de RHM, analizarea reactivității încrucișate și identificarea alternativelor potențial sigure, care trebuie ulterior confirmate prin teste de provocare (17).

a. Tipuri de teste, indicații și contraindicații

Astfel, pentru identificarea unui mecanism IgE-mediat sunt folosite testele prick și intradermice cu citire imediată, iar pentru reacțiile tardive sunt utilizate testele patch, precum și teste prick și intradermice cu citire tardivă. Tabelul II prezintă utilitatea fiecărui test în funcție de tipul RHM investigate.

Tabelul II. Utilitatea testelor patch, prick și intradermice în funcție de tipul de reacție

Tipul reacției	Test prick	Test intradermic	Test patch
Reacție imediată (urticarie, angioedem, anafilaxie)	Util	Util (citire imediată)	Inutil
Exantemul maculopapulos	Potențial util	Util (citire tardivă)	Util (sensibilitate 10-40%)
Exantemul flexural și intertriginos simetric indus medicamentos	Utilitate redusă	Util (citire tardivă)	Util (sensibilitate 52-82%)
Erupția fixă post-medicamentoasă	Inutil	Inutil	Util, aplicare atât pe piele îndemnă, cât și in situ (sensibilitate 40% din cazuri); poate fi urmat de testul de aplicare repetată deschisă
Erupția fixă generalizată buloasă indusă medicamentos	Contraindicat	Contraindicat	Potențial util
Pustuloza exantematică generalizată acută	Utilitate redusă	Potențial util (citire tardivă)	Util (sensibilitate 50-58%)
Sindromul DRESS	Utilitate redusă	Contraindicat pentru medicamentele cu suspiciune foarte înaltă; potențial util pentru medicamente alternative sau puțin suspectate	Util (sensibilitate 32-64%, în funcție de medicament)
Sindromul Stevens-Johnson/Necroliza epidermică toxică	Utilitate necunoscută	Contraindicat pentru medicamentul suspectat	Potențial util (sensibilitate <30%)
Reacția sistemică fotoalergică	Inutil	Inutil	Test foto-patch (5J/cm ² UVA)

adaptat după Barbaud A et al. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. Contact Dermatitis. 2022 și Barbaud A et al. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 (17,18). Sindromul DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) - Reacția indusă medicamentos cu cozinofilie și simptome sistemice

Deoarece evidențiază un mecanism imunologic de tip I sau IV, TC nu sunt utile în explorarea alergologică a vasculitelor, a bolilor autoimune induse de medicamente, a flush-ului indus de corticoterapie sau a RHM la AINS determinate prin inhibiția COX-1 (17).

Printre limitările testării cutanate prick sau intradermice se numără:

- Situațiile clinice care interferă cu procedura sau interpretarea acesteia (dermografism sau erupțiile cutanate concomitente)
- Astmul necontrolat terapeutic, cu volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) < 70%
- Sarcina
- Tratamentul cu medicamente care reduc reactivitatea cutanată, prezentate în tabelul III (17,19).

Boli cronice precum afecțiunile oncologice sau boala renală cronică nu reprezintă contraindicații pentru efectuarea TC. Cu toate acestea, reactivitatea cutanată poate fi diminuată în aceste situații (19).

Testele patch nu se vor utiliza pentru evaluarea reacțiilor imediate, anafilactice (17). Totodată, erupțiile cutanate generalizate și cele localizate la nivelul sediului de aplicare a testelor patch reprezintă contraindicații. Medicamente precum corticosteroizii și imunosupresoarele pot interfera cu rezultatul, astfel încât acestea trebuie întrerupte cu o anumită perioadă de timp înaintea testării alergologice (tabelul III).

Tabelul III. Efectul medicamentelor asupra reactivității cutanate și durata necesară de oprire a tratamentului

	Teste patch	Teste prick	Teste intradermice	Durata opririi tratamentului înaintea TC
Antihistaminice H1	Nu influențează	Reduc	Reduc	7 zile
Corticosteroizi topici (la locul testării)	Reduc	Reduc	Reduc	7 zile
Corticosteroizi sistemici <10 zile, <50 mg <10 zile, >50mg >10 zile	Reduc* Reduc Reduc	Nu influențează Efect nedeterminat Nu influențează	Reduc Reduc Reduc	3 zile 7 zile 4 săptămâni
Omalizumab	Nu influențează	Reduc	Reduc	4 săptămâni
Medicamente imunosupresoare	Reduc	Reduc	Reduc	4 săptămâni
Fenotiazine	Nu influențează	Reduc	Efect nedeterminat	Până la 10 zile
Imipramină	Nu influențează	Reduce	Efect nedeterminat	Până la 21 de zile
Dopamină	Nu influențează	Reduce	Efect nedeterminat	Nedeterminat
Clonidină	Nu influențează	Reduce	Efect nedeterminat	Nedeterminat
Expunerea UV	Reduce	Reduce	Efect nedeterminat	Până la 4 săptămâni

adaptat după Barbaud A et al. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. 2022, Barbaud A et al. Skin Testing Approaches for Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022 și Heinzerling et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013. * Rezultate pozitive la testarea patch au fost observate și la pacienți tratați cu doze < 20 mg de prednison/zi (17–19). TC – test cutanat

Testele cutanate sunt instrumente importante ale evaluării alergologice atunci când sunt folosite concentrații optime și validate în studii clinice (13). Astfel, un rezultat pozitiv al unui test cutanat este deosebit de important, deoarece permite evitarea unui test de provocare potențial periculos.

TC pot fi omise în anumite situații. Ele sunt opționale în cazul unui pacient cu exantem maculopapulos benign, fără criterii de gravitate. Aceasta este o recomandare fermă pentru copii, însă nivelul dovezilor este suficient pentru a lua în considerare această abordare și pentru adulții încadrați ca risc scăzut (5).

Totodată, pentru RHM induse prin mecanism probabil non-imunologic (de exemplu reacțiile induse de AINS prin mecanism COX-1), testarea cutanată nu este necesară.

b. Desfășurarea testelor cutanate (modalități, concentrații)

Se recomandă testarea medicamentelor implicate în reacție, însă poate fi necesară testarea și a alternativelor terapeutice cu potențial de reactivitate încrucișată (13). În unele situații poate fi necesară testarea excipienților din preparatul care a provocat reacția. De asemenea, pentru RHM imediate apărute în mediul spitalicesc (precum cele peri-operatorii), se recomandă testarea unor substanțe adiționale frecvent utilizate, dar adesea omise din documentele medicale, precum latexul sau clorhexidina (9,13). Pacientul va fi informat cu privire la riscurile TC și va semna un consimțământ informat înainte de debutul procedurii.

Testarea cutanată va urma mereu un protocol bine definit, începându-se cu testul prick și continuând cu testare cutanată intradermică, pentru a evalua reacțiile în mod sistematic și logic.

Testul prick constă în aplicarea unei picături din soluția de testat pe fața volară a antebrațului și înțeparea ușoară a acesteia pentru a introduce alergenul la nivelul epidermului (17). Utilizarea martorilor pozitivi (histamina) și negativi (soluție salină 0.9%) permite validarea testului. Citirea se efectuează după 15 minute; un test pozitiv este definit ca apariția unei papule cu diametrul de minim 3 mm la locul testării față de martorul negativ, care poate fi însoțită de eritem și prurit. În evaluarea reacțiilor întârziate, rezultate pozitive la testarea prick au fost raportate foarte rar în cazurile de EMP, sindromul DRESS sau PEGA, sub formă de eritem infiltrat la locul testării după 1-2 zile (6).

Testarea cutanată intradermică presupune injectarea a 0.02 ml de medicament (sub formă de soluție sterilă) la nivelul dermului feței volare a antebrațului, respectând regulile de asepsie și antisepsie (17). Se marchează papula obținută după injectare, iar citirea imediată are loc la 20 de minute. Un test pozitiv este reprezentat de o creștere a diametrului papulei cu minim 3 mm față de dimensiunea inițială. Se folosește control negativ (soluție salină 0.9%), injectat în mod identic. Pentru citirea tardivă (după minim 24 de ore), criteriul de pozitivitate este reprezentat de apariția unui eritem infiltrat de minim 5 mm (6). Orice potențial răspuns tardiv la testare trebuie consemnat și discutat cu medicul alergolog. De asemenea, un test cutanat cu rezultat incert va fi repetat, după verificarea în prealabil a concentrației folosite.

În absența unor kituri disponibile comercial pentru testarea cutanată prick sau intradermică a medicamentelor, ENDA recomandă folosirea formelor injectabile ale acestora, într-o concentrație non-iritativă (6). Concentrațiile maxime non-iritative pentru cele mai frecvent testate substanțe, așa cum reies din ghidurile EAACI, sunt prezentate în tabelul IV. În funcție de caz, pot fi necesare diluții seriate suplimentare. Pentru testele intradermice, se folosesc obligatoriu soluții sterile, în timp ce pentru testarea cutanată prick pot fi utilizate și medicamente disponibile sub formă solidă (capsule, tablete), dizolvate în ser fiziologic.

Tabelul IV. Concentrațiile maxime non-iritative recomandate pentru evaluarea principalelor clase de medicamente

Medicament/Clasa de medicamente	Concentrație maximă non-iritativă pentru testarea prick*	Concentrație maximă non-iritativă pentru testarea intradermică*
Antibiotice beta-lactamice		
Benzilpenicilină	10 000 UI/ml	10 000 UI/ml
Amoxicilină	20 mg/ml	20 mg/ml
Ampicilină	20 mg/ml	20 mg/ml

Cefalosporine (exceptând Cefepimă)	20 mg/ml	20 mg/ml
Cefepimă	2 mg/ml	2 mg/ml
Anticoagulante		
Heparine	Nediluat	1/10
Heparinoizi	Nediluat	1/10
Chimioterapice		
Carboplatină	10 mg/ml	1 mg/ml
Oxaliplatină	5 mg/ml	0.5 mg/ml
Cisplatină	1 mg/ml	0.1 mg/ml
Paclitaxel	6 mg/ml	0.6 mg/ml
Docetaxel	1 mg/ml	0.1 mg/ml
Antiinflamatoare nesteroidiene		
Metamizol	400 mg/ml	40 mg/ml
Coxibi	Suspensie**	
Alte AINS	Suspensie**	0.1 - 1 mg/ml***
Anestezice locale		
Articaina	20 mg/ml	2 mg/ml
Bupivacaina	2.5 mg/ml	0.25 mg/ml
Mepivacaina	20 mg/ml	2 mg/ml
Lidocaina	10 mg/ml	1 mg/ml
Ropivacaina	10 mg/ml	1 mg/ml
Terapii biologice		
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml
Omalizumab	1.25 mcg/ml	1.25 mcg/ml
Altele		
Paracetamol	10 mg/ml	1 mg/ml
Inhibitori ai pompei de protoni	Nediluat	1/10
Substanțe de contrast iodate	Nediluat	1/10 – RHM imediate Nediluat – RHM tardive
Substanțe de contrast paramagnetice	Nediluat	1/10 – RHM imediate Nediluat – RHM tardive (20)
Albastru patent	25 mg/ml	0.25 mg/ml
Albastru de metilen	10 mg/ml	0.1 mg/ml
Clorhexidină	5 mg/ml	0.002 mg/ml

adaptat după Brockow K et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol Select*. 2023 și diversele ghiduri ale EAACI (4,7-10,13,17). * Se vor actualiza periodic și utiliza concentrațiile maxime non-iritative recomandate de ghiduri. ** Suspensie – pentru realizarea testelor cutanate cu medicamente indisponibile sub formă injectabilă, se dizolvă 1 comprimat din medicament într-un mililitru ser fiziologic. Nu se vor efectua teste intradermice cu această suspensie (nesterilă). *** Se vor verifica concentrațiile de testare recomandate de ghiduri, acestea variind în reacțiile imediate vs tardive. AINS – antiinflamatoare nesteroidiene; RHM – reacție de hipersensibilitate medicamentoasă.

Nu toate substanțele terapeutice beneficiază de o concentrație maximă non-iritativă extensiv validată. În astfel de cazuri, este importantă efectuarea TC și pe subiecți sănătoși (minim 3-5 subiecți) pentru a putea recunoaște rezultatele fals-pozitive și a le interpreta coresponsiv (6).

În ceea ce privește evaluarea reacțiilor tardive, acolo unde este necesar, conform tabelului II, se va realiza evaluarea alergologică prin aplicare de teste cutanate patch.

Metodologia de aplicare și de interpretare a testului patch este cea recomandată de Societatea Europeană de Dermatită de Contact (21). Camerele cu alergene sunt aplicate pe tegument indemn, de obicei la nivelul toracelui postero-superior sau al feței laterale a brațului. În cazul erupției fixe post-medicamentoase, plasarea testelor patch și in situ (la nivelul leziunilor reziduale) poate crește sensibilitatea evaluării alergologice (17). De asemenea, trebuie avute în vedere particularitățile fiecărui tip de reacție și ale fiecărui medicament. Astfel, anumite substanțe necesită o perioadă mai lungă de citire, chiar și 7-10 zile post-aplicare, precum în cazul corticosteroizilor. În general, medicamente precum alopurinol, salazopirina sau paracetamol nu oferă rezultate pozitive la testele patch (6). În cazul unui rezultat negativ, testarea cutanată trebuie completată, acolo unde este posibil, cu teste intradermice cu citire tardivă, acestea având o sensibilitate mai mare (17).

Spre deosebire de testele cu citire imediată, în cazul testării patch, un număr redus de medicamente sunt disponibile în truse comerciale în concentrații standardizate (de exemplu, Chemotechnique) (17). Pentru medicamente care nu se găsesc în aceste truse, este necesară pregătirea materialului pentru testare, prin mojararea medicamentelor sub formă de comprimate și diluarea acestora în petrolatum până la concentrația de 20-30%, sau concentrații specifice, menționate în literatura de specialitate. În mod ideal, ar trebui obținută o concentrație de 10% a ingredientului activ. Atunci când ingredientul activ este disponibil în formă pură (de exemplu, pulbere liofilizată), se recomandă diluarea acestuia până la 10% în petrolatum (6,17). Vehiculul cel mai frecvent utilizat este petrolatum, dar se pot face diluțiile și cu apă sau alcool etilic, în special pentru testarea corticosteroizilor, atunci când testarea patch în petrolatum a fost negativă. Pentru testarea medicamentelor aflate sub formă de capsule, este indicată realizarea testelor cutanate patch atât din capsula gelatinoasă (umezită), cât și din conținut. Testarea ar trebui realizată în termen de o zi de la preparare din cauza informațiilor insuficiente cu privire la stabilitatea componentelor.

c. Locul testelor cutanate în diagnosticul RHM și interpretarea acestora

Evaluarea RHM imediate începe prin efectuarea testelor prick și, dacă acestea sunt negative, a testelor intradermice. Diluția de la care se începe testarea este ghidată de severitatea reacției inițiale și de recomandările specifice pentru fiecare clasă de medicamente (5).

Astfel, pentru evaluarea pacienților cu istoric de anafilaxie severă indusă de beta-lactamine, recomandarea este de a începe testarea prick cu 1/100 din concentrația maximă non-iritativă, până la prick cu concentrația maximă non-iritativă (4). Dacă rezultatele sunt negative, se continuă cu testarea intradermică, cu diluții de 1/100, 1/10 și 1/1. Folosirea acestor diluții suplimentare reprezintă o măsură de siguranță, fiind descrise rare cazuri de reacții sistemice în timpul TC (6). În cazul reacțiilor ușoare, fără semne de gravitate, evaluarea alergologică poate fi simplificată, astfel încât se poate efectua testarea prick, urmată de testarea intradermică folosind direct concentrațiile maxime permise (4).

În ceea ce privește RHM tardive, evaluarea alergologică poate începe cu testele patch, iar dacă acestea sunt negative, se vor realiza testele prick și intradermice cu citire tardivă (13). Similar testării pentru reacții imediate, și în cazul reacțiilor tardive testarea poate începe de la concentrații mai mici, în funcție de particularitățile cazului și de experiența medicului (17).

Se va verifica mereu negativitatea testelor cutanate anterioare înainte de avansarea către diluții superioare sau către alt tip de test (13). Evaluarea alergologică pentru un medicament se va opri în cazul unui test cutanat pozitiv, însă aceasta poate continua pentru alternative înrudite structural atunci când rezultatele sunt negative.

Testele cutanate au dovedit o specificitate înaltă, însă o sensibilitate relativ scăzută, dependentă de tipul de medicament (13). Antibioticele beta-lactamice, anestezicele generale, heparinele, sărurile de platină și substanțele de contrast beneficiază de o sensibilitate moderat-înaltă a TC (6). Pentru alte medicamente, valoarea diagnostică nu este foarte bine studiată.

Astfel, un TC pozitiv folosind o concentrație non-iritativă validată, la un pacient cu istoric de RHM, confirmă mecanismul alergic (mediat prin IgE sau prin limfocitul T), însă un rezultat negativ nu exclude cu certitudine o RHM, fiind indicată efectuarea unui test de provocare, standardul de aur în evaluarea reacțiilor post-medicamentoase. Cu toate acestea, TC și, eventual, testele in vitro rămânând singurele instrumente disponibile de evaluare a RHM induse de anestezice generale sau de miorelaxante, unde TP cu aceste substanțe sunt dificil de realizat (6).

C. Teste in vitro

Diagnosticul RHM se bazează în principal pe TC și TP, însă testele in vitro au potențialul de a crește acuitatea evaluării, atunci când sunt folosite corespunzător (13). Principalul avantaj al acestora este siguranța pentru pacient, putând fi utilizate atunci când testele in vivo sunt contraindicate, de exemplu în sarcină sau în cazul unor reacții severe. Totuși, interpretarea testelor in vitro trebuie realizată cu prudență, corelate cu datele anamnestice și cu rezultatele celorlalte investigații, deoarece nu sunt încă suficient standardizate și validate în studii clinice extinse (22).

Alegerea testului in vitro depinde de tipul reacției investigate. Astfel, pentru evaluarea reacțiilor imediate pot fi utilizate: dozarea triptazei serice, a IgE-urilor alergene-specifice (sIgE) din ser și testul de activare a bazofilelor, în timp ce pentru reacțiile tardive au fost propuse testul de transformare limfoblastică, testul ELISpot, testele genetice și biopsia cutanată (11).

a. Teste in vitro utilizate în evaluarea RHM imediate

Triptaza serică este cel mai studiat mediator în timpul fazei acute a unei reacții imediate, dozarea sa având ca obiectiv confirmarea degranulării mastocitare (11). Se recomandă măsurarea triptazei serice la 30 – 120 de minute de la debutul simptomatologiei și compararea acesteia cu valoarea bazală, obținută la 24-48 de ore după reacție. O creștere a triptazei cu 2 ng/ml + 20% din nivelul de bază confirmă activarea mastocitară și contribuie la excluderea unor diagnostice diferențiale ale anafilaxiei (13). Valori mai mari ale triptazei au fost observate în reacțiile mai severe (11). Dozarea triptazei serice are o sensibilitate variabilă, între 30-94.1% și o specificitate foarte bună, de 92.3-94.4%.

În evaluarea retrospectivă a RHM imediate, utilizarea testelor in vitro alături de TC crește sensibilitatea diagnosticului alergologic (11). Principalul instrument util în aceste cazuri este dozarea IgE-urilor specifice pentru medicamentul incriminat. Deoarece nivelul sIgE scade în timp, se recomandă determinarea acestuia în primii 3 ani de la reacție.

Teste validate pentru detecția IgE-urilor specifice în ser prin metoda ImmunoCAP sunt disponibile doar pentru un număr redus de medicamente. Sensibilitatea acestora este scăzută-moderată, corelată cu severitatea reacției inițiale în cazul beta-lactaminelor (11). Astfel, aceasta variază între 0 și 50% pentru beta-lactamine, 44-92% pentru blocanți neuromusculari, 22-68% pentru agenți biologici și 59-75% pentru săruri de platină (11,22). Rezultatul dozării sIgE trebuie analizate în funcție de istoricul clinic. Un nivel normal al IgE-urilor specifice nu exclude o RHM, în timp ce rezultate fals-pozitive pot apărea în contextul unui nivel înalt al IgE totale.

Deși nu poate înlocui complet testarea cutanată, dozarea IgE-urilor specifice aduce informații suplimentare atunci când aceasta nu poate fi efectuată, de exemplu în cazul femeilor însărcinate, pacienților imunosupresați sau cu dermatografism și pacienților cu comorbidități importante (22). De asemenea, dozarea sIgE poate confirma un istoric clinic compatibil cu o reacție IgE-mediată severă și este recomandată efectuarea sa înaintea testelor in vivo în reacțiile severe sau la pacienții cu risc crescut.

Testul de activare a bazofilelor cuantifică prin citometrie în flux markerii de activare CD63 și CD203c, eliberați în urma stimulării bazofilelor de către un anumit medicament sau metabolit al acestuia. În România, acest test este utilizat exclusiv în cercetare, deoarece nu există protocoale standardizate disponibile și nici studii clinice ample care să permită implementarea la scară largă. Acest instrument a

dovedit o specificitate înaltă (>90%) în evaluarea RHM imediate prin mecanism IgE-mediat, însă cu o sensibilitate foarte variabilă, dependentă de medicamentul testat (22). În plus, s-a evidențiat că 10% dintre indivizi pot fi non-responderi, în această situație rezultatul fiind neinterpretabil.

b. Teste in vitro utilizate în evaluarea RHM tardive

În timpul unei RHM tardive, biopsia cutanată a erupției și examenul histopatologic, imunohistochimic și/sau molecular al fragmentelor de țesut pot contribui la stabilirea tipului de reacție. Această investigație este în mod particular recomandată în cazurile cu afectare cutanată semnificativă, precum sindromul Stevens-Johnson, DRESS sau PEGA (11).

Selectarea unui test in vitro optim pentru evaluarea retrospectivă a RHM tardive este complicată de heterogenitatea modalităților de prezentare și a mecanismelor imunologice subiacente. Instrumente precum testul de transformare limfoblastică (TTL) și testul ELISpot (Enzyme-Linked Immunosorbent Spot) au fost propuse în evaluarea alergologică, însă, în ciuda specificității înalte, sensibilitatea variază în funcție de medicamentul testat și de fenotipul clinic (22). Aceste teste necesită în continuare standardizare, folosirea lor impunând o analiză atentă a contextului clinic și a rezultatelor testelor in vivo.

TTL măsoară proliferarea limfocitelor T specifice după stimularea cu un medicament. Sensibilitatea variază între 27 și 89%, iar specificitatea între 63 și 100%, cu valori mai mici în cazul reacțiilor severe buloase, unde au dovedit o sensibilitate de 25-75% (11,22). De asemenea, cele mai bune rezultate ale TTL au fost descrise în evaluarea RHM induse de beta-lactamine (sensibilitate 58-88% și specificitate 85-100%) și de anticonvulsivante.

ELISpot cuantifică numărul de celule care eliberează anumite citokine sau markeri citotoxici în urma activării ca răspuns la un medicament sau metabolit al acestuia. În diagnosticul RHM tardive induse de beta-lactamine, IFN- γ ELISpot are o sensibilitate de 13-91% și, spre deosebire de TTL, a avut rezultate mai bune în evaluarea sindromului Stevens-Johnson, însă nu și a sindromului DRESS (11).

Genotiparea HLA poate evidenția predispoziția genetică de a dezvolta reacții cutanate severe în urma tratamentului cu anumite medicamente, printre care abacavir, carbamazepină, dapsonă și alopuriol. Astfel, s-a descris asocierea dintre HLA B*5701 și hipersensibilitatea indusă de terapia antiretrovirală cu abacavir, cu o sensibilitate între 46 și 80% și o specificitate foarte înaltă (98%) (22). Implementarea screeningul genetic înainte de inițierea tratamentului a permis scăderea prevalenței acestei reacții în anumite țări.

Având în vedere variabilitatea sensibilității și specificității testelor in vitro, accesul limitat și standardizarea încă incompletă a acestor tipuri de evaluări, se recomandă utilizarea acestora complementar unei evaluări in vivo, unde este posibil.

D. Teste de provocare

Testul de provocare (TP) reprezintă standardul de aur în evaluarea unei RHM alergice sau non-alergice. Acesta constă în reintroducerea medicamentului (sau a unei alternative terapeutice înrudite) într-o manieră controlată, folosind doze progresiv crescătoare, la pacienți cu istoric de hipersensibilitate. TP este ultimul pas în evaluarea alergologică și se efectuează atunci când investigațiile anterioare (TC și/sau teste in vitro) pentru medicamentul respectiv sunt negative, după o analiză a riscurilor și beneficiilor (5). Atunci când mecanismul suspectat este non-imunologic, testele cutanate nefiind utile, se poate efectua direct TP. De asemenea, în situații de urgență, oferirea rapidă a unei alternative pentru pacient poate fi prioritară, iar atunci TP se va efectua direct cu medicamentele necesare, respectând aceleași condiții de desfășurare.

Nu este necesară efectuarea unui TP pentru medicamente neînrudite structural cu cele implicate în reacție, acestea putând fi autorizate fără evaluare alergologică prealabilă.

a. Indicații și contraindicații ale TP

Indicațiile testului de provocare sunt:

- Excluderea unei reacții de hipersensibilitate indusă de un medicament atunci când istoricul este nespecific sau riscul este ușor-moderat (atunci când sunt implicate medicamente importante și frecvent utilizate, precum AINS, anestezice locale și anumite antibiotice)
- Confirmarea diagnosticului când istoricul este sugestiv, însă celelalte teste sunt negative, indisponibile sau au rezultate incerte
- Excluderea unei reactivități încrucișate cu medicamente similare din punct de vedere structural, în vederea stabilirii unei alternative sigure (când testele cutanate, testele in vitro sau testele de provocare cu inductorul reacției sunt fie pozitive, fie contraindicate din motive de siguranță)
- Confirmarea toleranței altor medicamente implicate în reacție, după ce s-a identificat inductorul (atunci când mai multe medicamente au fost administrate simultan) (5).

Contraindicațiile testului de provocare cu inductorul reacției:

- Istoric clar și teste anterioare care au demonstrat deja sensibilizarea (de exemplu, TC pozitive)
- Istoric de reacție foarte severă:
 - o SCARs, cu excepția unor situații particulare, în centre specializate în evaluarea acestor reacții severe
 - o Disfuncții de organ induse medicamentos (hepatită, nefrită, pneumonită, citopenii)
 - o Afecțiuni autoimune induse medicamentos
 - o Dermatoză buloasă cu depozite liniare de IgA
 - o Vasculită leucocitoclastică post-medimentoasă
 - o Anafilaxie severă, cu excepția centrelor special echipate și cu experiență în desfășurarea testelor de provocare cu risc foarte înalt (de exemplu, anafilaxia perioperatorie) (5).

Contraindicații relative:

- Comorbidități care pot agrava o reacție de hipersensibilitate dezvoltată în timpul TP sau pot complica tratamentul acesteia (de exemplu, astm necontrolat, bronhopneumopatie obstructivă severă sau boală cardiacă ischemică necontrolată)
- Sarcina și alăptarea - efectuarea unui TP poate fi luată în considerare doar atunci când beneficiul depășește riscul (de exemplu, în infecții severe, precum sifilis, și istoric de reacție de hipersensibilitate la penicilină sau suspiciune de alergie la anestezic local și necesitatea rahianesteziei) (5).

a. Condiții generale de desfășurare a testelor de provocare medicamentoase

Medicamentele care pot masca un rezultat pozitiv ar trebui întrerupte, dacă este posibil, înaintea unui TP. Printre acestea se numără: antihistaminice H1, glucocorticoizi în doze >10 mg/zi echivalent de prednisolon pe o perioadă îndelungată sau doze mari administrate pe perioade scurte de timp (>50 mg/zi timp de >3 zile sau >30 mg/zi pentru >7 zile) (5,13). Pentru controlul unei urticării cronice spontane, tratamentul antihistaminic poate fi continuat pe durata testului de provocare (5). Totuși, în această situație, orice utilizare ulterioară a medicamentului testat trebuie precedată de tratament antihistaminic, nefiind dovedită toleranța în absența acestuia. În cazul unui tratament permanent imunosupresiv sau antidepresiv, se va lua în calcul oprirea medicației în funcție de raportul risc-beneficiu.

Nu s-au formulat recomandări în ceea ce privește oprirea tratamentului beta-blocant înaintea unui test de provocare (5). Astfel, riscul instabilității cardiovasculare trebuie comparat cu beneficiul teoretic asupra managementului unei anafilaxii. Nu este recomandată întreruperea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Înainte de debutul unui test de provocare, pacientul sau aparținătorul legal trebuie informat cu privire la procedură, riscurile și alternativele acesteia, precum și posibila existență a unei componente placebo. Toate acestea vor fi menționate în consimțământul informat pe care acesta îl va semna și abia apoi se va începe procedura de testare (13).

Testul de provocare se va desfășura sub supraveghere medicală de către personal cu experiență, într-o unitate echipată adecvat pentru tratamentul de urgență, cu acces facil la o unitate de reanimare (5). Pentru EMP benigne, fără criterii de gravitate, TP poate fi efectuat în cabinetul medical. Totuși, în cazul unui istoric de RHM mai severă, testul trebuie să se desfășoare în mediu spitalicesc. Obținerea unui abord venos periferic poate fi necesară înainte de debutul testului în funcție de severitatea reacției inițiale, pentru a facilita tratamentul de urgență.

Pacientul trebuie să aibă o stare generală bună în ziua testului, fara sa prezinte semne sau simptome specifice unei infecții (de orice natură), să fie echilibrat din punct de vedere hemodinamic și al patologiilor de fond. Parametrii de bază (tensiunea arterială, frecvența cardiacă, saturația sângelui în oxigen și, în anumite situații, volumul expirator maxim pe secundă - VEMS) vor fi evaluați la începutul, pe parcursul și la finalul testului (5).

b. Desfășurarea testului de provocare

Testele de provocare implică administrarea fracționată, în doze progresiv crescătoare, a medicamentului implicat în reacția inițială sau a unei alternative din aceeași clasă chimică (13). Dozele, intervalul și calea de administrare, precum și perioada de supraveghere sunt alese în funcție de medicament, tipul și severitatea reacției inițiale și caracteristicile pacientului, conform recomandărilor existente (5). În plus, abordarea diagnostică trebuie să țină cont de așteptările și temerile pacientului. În anumite situații, poate fi luată în considerare utilizarea unui test placebo-controlat, cu administrarea substanței placebo în aceleași condiții ca și a medicamentului.

Nu exista în prezent o recomandare fermă cu privire la calea de administrare a medicamentului (5). Dacă este posibil, acesta ar trebui administrat în același mod ca în reacția inițială, lucru valabil mai ales pentru anestezice locale sau vaccinuri. Totuși, această alegere trebuie să țină cont de severitatea reacției și de comorbiditățile pacientului. Administrarea pe cale orală este preferată, deoarece asigură o absorbție mai lentă și mai controlată. De asemenea, în cazul unui TP cu medicamentul incriminat, se recomandă folosirea aceluiași produs pentru a asigura expunerea la aceiași excipienți.

Dozele progresive sunt calculate pornind de la doza unitară maximă sau doza terapeutică zilnică a medicamentului (5). Se vor lua în considerare efectele farmacologice ale medicamentelor și dozele maxime permise, ajustându-se în funcție de comorbiditățile pacientului (de exemplu, insuficiența renală sau hepatică) sau de greutatea corporală, în cazurile pediatrice. Având în vedere că administrarea unei cantități insuficiente de medicament în cadrul TP poate fi responsabilă de rezultate fals-negative, se recomandă atingerea cel puțin a dozei unitare maxime.

Au fost propuse mai multe protocoale de desfășurare a TP, fără a exista un consens în ceea ce privește abordarea optimă (dozele administrate și durata totală). În România, majoritatea protocoalelor de provocare utilizate sunt cele publicate de echipa de la Montpellier, centru de referință World Allergy Organization în ceea ce privește alerggia medicamentoasă. Un exemplu de astfel de protocol propus pentru evaluarea RHM induse de beta-lactamine constă în administrarea, la intervale de 30 de minute, pe parcursul unei zile, a dozelor de 5-15-30-50%, procente calculate din doza zilnică terapeutică (5,23). Diluții adiționale (de exemplu, 0,01% - 0,1% - 1%) sunt necesare în cazul pacienților cu istoric de reacție imediată severă. Fiecare doză este pregătită de către farmacia spitalului sau în departamentul de alergologie și depozitată în capsule inerte, opace, în cazul administrării orale (13). Cu toate acestea, în funcție de medicamentul evaluat și de particularitățile cazului, se pot utiliza alte protocoale publicate în literatura de specialitate, bazate pe experiența altor centre.

Tabelul V. Exemplu de protocol pentru TP Betalactamine

Etape /30 min	Produsul testat (% , mg)	supraveghere imediată		
		TA	Puls	alte semne (cf fișei)
☐	0,01%*	----	----	-----
☐	0,1%*	----	----	-----
☐	1%*	----	----	-----
Etape /30 min		supraveghere imediată		
		TA	Puls	alte semne (cf fișei)
☐	5% = mg	----	----	-----
☐	15% = mg	----	----	-----
☐	30% = mg	----	----	-----
☐	50% = mg	----	----	-----

tradus după Chiriac AM, Rerkpattanapit T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017 Apr;72(4):552–61.

Monitorizarea parametrilor clinici este esențială pe durata testului de provocare (5). În cazul apariției unei reacții, simptomele, cronologia și evoluția acestora trebuie înregistrate sistematic, alături de măsurători obiective precum tensiunea arterială, pulsul, saturația în oxigen și, eventual, VEMS. Echipa medicală trebuie instruită cu privire la posibilitatea apariției unor reacții nocebo. Pe de altă parte, simptomele subiective pot precede manifestările obiective, așadar acestea nu trebuie ignorate.

Se recomandă supravegherea pacientului minim 1-2 ore după un TP, perioadă în care pot apărea reacții imediate severe, care necesită tratament de urgență (5). În funcție de timpul scurs între administrarea ultimei doze și debutul reacției inițiale, riscul pacientului sau farmacocinetica medicamentului testat, o perioadă mai lungă de supraveghere poate fi oportună, în funcție de proprietățile farmacocinetice ale medicamentului test (de exemplu, în cazul inhibitorilor pompei de protoni sau al AINS).

În ceea ce privește reacțiile tardive, s-a observat că, indiferent de cronologia reacției inițiale, majoritatea reacțiilor induse în cadrul TP cu beta-lactamine apar în primele 48 de ore de la administrarea ultimei doze (23). Astfel, pacientul va primi informații despre posibilitatea apariției unei reacții în primele 48 de ore după TP și despre modalitățile de gestionare a acestei situații, inclusiv o trusa de urgență. Aceasta va conține antihistaminic H1 per os, corticosteroid oral (0.5 mg/kg corp echivalent prednison) și, în reacțiile anafilactice, stiloul preumplut cu adrenalină. Totodată, pacientul trebuie să înștiințeze medicul alergolog cu privire la orice potențial rezultat pozitiv al testelor efectuate (TP sau TC) apărut după părăsirea cabinetului medical.

Tolerarea unui medicament într-un test de provocare nu exclude posibilitatea apariției ulterioare a unei reacții de hipersensibilitate. În ciuda unei valori predictive negative de peste 95%, rezultatele fals negative nu sunt imposibile și pot fi influențate de cofactori precum infecțiile virale sau interacțiunile medicamentoase, neputând fi exclusă chiar sensibilizarea în cursul testului de provocare, posibilitate despre care trebuie informat pacientul anterior efectuării TP (13). Astfel, atunci când se suspectează implicarea unui cofactor (de exemplu, efortul fizic), poate fi necesară repetarea unui TP negativ alături de cofactorul suspectat (5).

Repetarea testelor cutanate, a testelor in vitro și, eventual, a testelor de provocare poate fi necesară în cazul reacțiilor severe, cu un tablou foarte sugestiv pentru o RHM, dar a căror evaluare alergologică inițială a fost negativă (13).

La finalul evaluării alergologice, pacientul trebuie să primească un document care să menționeze medicamentele tolerate în cadrul testului de provocare și dozele acestora, medicamentele care rămân

contraindicate, precum și recomandări cu privire la farmacoprofilaxia unor noi reacții de hipersensibilitate (de exemplu, necesitatea premedicației), conform ghidurilor existente (13).

4. Situații speciale

a. RHM induse de AINS

RHM induse de AINS sunt clasificate în funcție de manifestările clinice, de prezența bolilor concomitente și de reactivitatea încrucișată cu alți inhibitori COX-1. Astfel, un pacient cu istoric de ≥ 3 reacții induse de AINS diferite, inclusiv la un AINS puternic inhibitor al COX-1, va fi considerat că având un tipar de hipersensibilitate încrucișată, non-imună, la AINS (24). În funcție de simptome și de comorbidități, pacientul poate fi încadrat într-una din următoarele 3 categorii: boală respiratorie exacerbată de AINS (BREA), boală cutanată exacerbată de AINS sau urticarie, angioedem sau anafilaxie induse de AINS. În aceste cazuri se va efectua un TP cu o alternativă terapeutică (AINS slab inhibitor al COX-1 sau inhibitor preferențial/selectiv al COX-2).

Pacienții cu urticarie/angioedem induse de AINS trebuie reevaluați la 6 ani după confirmarea diagnosticului, deoarece peste 50% dintre aceștia vor tolera AINS (25). Dobândirea toleranței a fost observată mai frecvent la pacienții non-atopici, în cazurile în care reacția a apărut la > 1 oră după administrarea AINS și s-a manifestat ca urticarie. Pentru pacienții cu BREA nereceptivi la terapia standard, desensibilizarea și tratamentul susținut cu aspirină sau terapia biologică pot fi indicate. Terapiile biologice anti-IgE sau anti-IL4/IL13 pot facilita tolerarea AINS după 6 luni de tratament în 60%, respectiv 40% din cazuri (26). În cazul urticariei cu agravare la AINS, controlul bolii de bază prin tratament antihistaminic permite tolerarea temporară a AINS în până la 75% din cazuri (27).

Un pacient cu < 3 reacții induse de < 3 AINS diferite poate necesita un TP cu aspirină (indometacin, în cazul în care aspirina a fost implicată în reacții anterioare) pentru a exclude un mecanism COX-1 (24). Dacă rezultatul este negativ, TP efectuat cu inductorul reacției poate confirma o reacție mediată imun (imediată sau tardivă) sau infirma o hipersensibilitate la AINS. În reacțiile imediate fără reactivitate încrucișată, testarea cutanată este utilă doar în cazul reacțiilor foarte severe sau a celor induse de pirazolone, dar sensibilitatea TC rămâne scăzută. Pentru reacțiile tardive, testarea patch poate fi utilizată în cazul dermatitei de contact și a erupției fixe postmedicamentoase, însă nu este suficient standardizată. Testele intradermice cu citire tardivă sunt mai sensibile, în special pentru evaluarea RHM tardive induse de metamizol.

Protocolul testului de provocare va fi adaptat fiecărui AINS, în funcție de caracteristicile farmacodinamice/farmacocinetice ale medicamentului (cu posibilitatea modificării intervalului de administrare dintre doze – exemplu creșterea intervalului de administrare în cazul AINS cu metabolizare lentă – oxicami (3h), paracetamol (1h)) (28). Recomandări recente sugerează ca pacienții cu reacții cutanate ușoare (urticarie și/sau angioedem sau reacții tardive sub formă de erupții non-urticariene) pot fi dezetichetați printr-un TP direct, cu administrarea a 2 doze (1/10 sau $\frac{1}{4}$ din doza totală, urmată după 60 de minute de restul dozei totale și cu o perioadă de supraveghere de 120 de minute) (29). Dacă pacientul tolerează inductorul reacției, este necesară excluderea unei alergii alimentare prin evaluarea alergologică a tuturor alimentelor consumate în cele 4 ore anterioare reacției (24).

b. Copiii

Copiii vor fi evaluați alergologic într-un mod similar cu adulții (13). La copii, forme ușoare de exantem maculopapulos pot fi expresia unei RHM induse de beta-lactamine, dar sunt mult mai frecvent de natură infecțioasă (30). În astfel de cazuri (reacții fără criterii de gravitate) un TP direct, full-dose - adaptată la vârstă și greutate, poate fi util în delabelling (4). TC, atunci când sunt necesare, se vor efectua în aceleași condiții ca și în cazul adulților, însă se recomandă limitarea numărului de proceduri invazive în populația pediatrică (13).

c. Femeile însărcinate.

Testele alergologice in vivo nu sunt recomandate în timpul sarcinii, cu excepția unor indicații ferme (de exemplu, un medicament necesar la naștere), după evaluarea atentă a riscurilor și a beneficiilor (5).

d. Pacienții cu boli cronice.

Afecțiunile cardiovasculare și pulmonare preexistente pot reprezenta un factor de risc pentru apariția unor reacții mai severe și mai dificil de tratat în cadrul testului de provocare, sau pot complica diagnosticul diferențial (13). De asemenea, doza totală de medicament ce va fi administrată trebuie ajustată în funcție de comorbiditățile renale sau hepatice. Tratamentul imunosupresor de lungă durată sau anumite boli (precum urticaria cronică spontană) pot influența validitatea testelor cutanate sau a testelor de provocare.

5. Desensibilizarea

Desensibilizarea permite reintroducerea unui medicament esențial în cazul pacienților cu RHM confirmată. Procedura de desensibilizare constă în administrarea medicamentului în doze succesive crescătoare, la intervale de timp prestabilite. Se începe cu doze foarte mici, sub pragul potențial declanșator al unei RHM, conform protocoalelor rapide sau lente existente (1,31,32). La final, pacientul va tolera temporar medicamentul în doză terapeutică. Pentru menținerea toleranței este necesară administrarea zilnică a medicamentului (de exemplu, în cazul aspirinei în doza antiagregantă) sau repetarea protocolului de desensibilizare la fiecare administrare a medicamentului (în cazul chimioterapicelor) (1).

Această procedură trebuie luată în considerare atunci când nu există alternative terapeutice sau opțiunile disponibile sunt însoțite de o scădere a eficacității tratamentului și un prognostic mai prost pentru pacient (31). Premedicația poate fi necesară pentru facilitarea toleranței în anumite situații.

BIBLIOGRAFIE

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International CON sensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37.
2. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Aug;74(8):1457–71.
3. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):183–98.
4. 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.
5. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024 Mar;79(3):565–79.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA / EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702–12.

7. Bavbek S, Kepil Özdemir S, Bonadonna P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Brockow K, et al. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. An EAACI position paper. *Allergy*. 2024 Mar;79(3):552–64.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. *In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA / EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1103–34.
12. Barnig C, Baron-Thurotte A, Barbaud A, Beaudouin E, De Blay F, Bonniaud P, et al. Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. *Rev Fr Allergol*. 2017 Oct;57(6):442–63.
13. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, Pfützner W, Treudler R, Bircher AJ, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol Sel*. 2023 Jan 1;7(1):122–39.
14. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851–74.
15. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. "Treating Through" Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov;5(6):1650–6.
16. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann ALLERGY*. 2008;100.
17. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):344–356.
18. Barbaud A, Goncalo M, Mockenhaupt M, Copaescu A, Phillips EJ. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Jul;S2213219824006901.
19. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Jan;3(1):3.
20. Gracia Bara MT, Gallardo-Higueras A, Moreno EM, Laffond E, Muñoz Bellido FJ, Martín C, et al. Hypersensitivity to Gadolinium-Based Contrast Media. *Front Allergy*. 2022 Mar 17;3:813927.

21. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015 Oct;73(4):195–221.
22. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):56–65.
23. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017 Apr;72(4):552–61.
24. Doña I, Sáenz De Santa María R, Moreno EM, Bartra J, Torres MJ. An algorithm for the diagnosis and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drugs hypersensitivity, 2024 update. *Allergy*. 2024 Oct 4;all.16349.
25. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-García JA, Perkins JR, Bogas G, et al. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. *Allergy*. 2017 Sep;72(9):1346–55.
26. Sánchez J, García E, Lopez JF, Calle A, Buendia JA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Tolerance After Biological Therapy in Patients With NSAID-Exacerbated Respiratory Disease: A Randomized Comparative Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Jul;11(7):2172–9.
27. Sánchez J, Diez S, Cardona R. Clinical Control of CSU with Antihistamines Allows for Tolerance of NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Nov;8(10):3577-3583.e1.
28. Nohra D, Molinari N, Demoly P, Chiriac A. Data-driven step doses for drug provocation tests to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1423–34.
29. Li L, Bensko J, Buchheit K, Saff RR, Laidlaw TM. Safety, Outcomes, and Recommendations for Two-Step Outpatient Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1286-1292.e2.
30. Blanca-Lopez N, Atanaskovic Markovic M, Gomes ER, et al. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:1426–1436.
31. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1357–66.
32. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013 Jul;68(7):844–52.