

A Multicenter Retrospective Study on Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children: A Report from the European Network on Drug Allergy (ENDA) Group.

Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Gaeta F, Sarti L, Bergmann MM, Tmusic V, Valluzzi RL, Caubet JC.

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice in press

Gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) ed il paracetamolo sono considerati generalmente sicuri anche se talvolta possono provocare reazioni da ipersensibilità. La prevalenza di ipersensibilità a NSAIDs nel bambino non è nota o comunque molto variabile in letteratura (2.5-92%). I dati, infatti, si basano sulla storia clinica e non su un iter diagnostico allergologico completo che prevede il test di provocazione orale. Inoltre, molti studi sono condotti su popolazioni eterogenee composte sia da adulti che da adolescenti e frequentemente, meno del 20% dei pazienti analizzati sono più giovani di 20 anni. Le reazioni da ipersensibilità ad NSAIDs possono essere dovute ad uno specifico meccanismo immunologico (Selective Reactors; SR) o a meccanismi non immunologici legati al metabolismo dell'acido arachidonico (reazioni da ipersensibilità non allergica Cross-intolerance reactions; CI). La classificazione proposta dall' European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/European Network on Drug Allergy (ENDA) group è stata recentemente rivista in quanto difficilmente adattabile all'età pediatrica.

I principali obiettivi di questo studio sono:

1. Osservare le somiglianze e differenze nel work-up allergologico tra 6 diversi centri in Europa (Belgrado; Firenze; Ginevra; Madrid; Porto; Roma);
2. Comparare i diversi fenotipi e le manifestazioni cliniche delle reazioni a NSAIDs descritte in ogni centro;
3. Descrivere gli NSAIDs compreso il paracetamolo, più frequentemente considerati responsabili di reazioni da ipersensibilità in età pediatrica;
4. Individuare la reale prevalenza di ipersensibilità a NSAIDs nel bambino e nell'adolescente attraverso l'esecuzione del test di provocazione orale con il farmaco in causa.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di bambini (0-10 anni) e adolescenti (10-18 anni) con storia di ipersensibilità a NSAIDs e diagnosticati in modo completo con test di provocazione orale in sei diversi centri in Europa.

I pazienti sono stati divisi in quelli che avevano storia di reazione con un solo NSAID e coloro che avevano storia di reazione con più NSAIDs, questi ultimi classificati in SR e CI in base alla risposta al test di provocazione orale con l'aspirina.

Per confermare o escludere la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs il test di provocazione orale è stato effettuato con il farmaco responsabile o con un potente inibitore della ciclo-ossigenasi 1. Soprattutto a Madrid veniva utilizzata l'aspirina per il primo test di provocazione orale al fine di fenotipizzare il paziente, mentre raramente veniva testata negli altri centri europei e in nessun caso a Ginevra.

Solo in caso di storia clinica fortemente suggestiva, storia di reazione grave, o rifiuto da parte del paziente veniva testata la tolleranza verso un NSAID alternativo.

Tra i vari centri, solo a Belgrado venivano sempre usati i test cutanei con il farmaco in causa nel percorso diagnostico. A Madrid, invece, i test cutanei venivano effettuati solo per individuare i SR a metamizolo.

Il test di provocazione orale, considerato il gold standard per confermare o escludere la diagnosi di ipersensibilità a NSAID, veniva effettuato in 2-4 dosi crescenti ogni 30-90 minuti fino alla dose totale calcolata in base al peso del paziente il primo giorno in ospedale. Il tempo di osservazione in ambiente protetto era in tutti i centri di 3 ore. La durata del test di provocazione orale era diversa tra i vari centri [1 giorno per Firenze, Ginevra, Porto e Roma; due giorni in ospedale per Madrid; 3 giorni (il primo in ospedale e due a casa) per Belgrado].

I risultati sono stati analizzati dividendo i pazienti in bambini fino ai dieci anni ed in adolescenti dai dieci ai 18 anni.

In totale sono stati raccolti 693 pazienti con età media tra i 6-10 anni. Nessuna differenza è stata riscontrata tra maschi e femmine. La maggior parte dei pazienti non erano atopici (29.3%); asmatici (9.5%) e non soffrivano di orticaria (5.9%), inoltre spesso riportavano nella storia clinica reazioni cutanee (707/814; 86.9%) in particolare orticaria/angioedema. Infine, il farmaco più spesso considerato responsabile era l'ibuprofene seguito dal paracetamolo (ad eccezione di Roma dove sotto i 6 anni il farmaco più frequentemente in causa era il paracetamolo). La maggior parte delle reazioni riportate erano avvenute entro le prime 6 ore dall'assunzione del farmaco. In questo studio sono stati analizzati 526 test di provocazione con il farmaco in causa e la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs è stata confermata in 103 su 526 test di provocazione, cioè nel 19.6% dei casi, di cui 85/444 (19.1%) nel gruppo dei bambini con storia di reazione a singolo NSAIDs e 18/ 82 (21.9%) nel gruppo di pazienti con storia di reazione a multipli NSAIDs. La percentuale di conferma diagnostica era sovrapponibile tra ibuprofene e paracetamolo, mentre era del 16.2% sotto i dieci anni e del 26% in bambini oltre i 10 anni. In particolare, nel gruppo dei bambini sotto i 2 anni la percentuale di conferma diagnostica era nettamente inferiore (7.4%) rispetto ai pazienti più grandi.

Testando con un NSAID alternativo i pazienti tra 0-10 anni con storia di reazione ad un singolo NSAID, il 31.6% aveva reagito all'alternativo contro il 52.2% dei pazienti tra 10.-18 anni. La stessa proporzione di reazioni veniva riportata nei due gruppi di età anche per i pazienti con storia di reazione a più di un NSAIDs. In totale 159 test di provocazione erano stati fatti con l'aspirina come farmaco alternativo, di cui 145 su 159 erano stati effettuati in Spagna, dove l'atopia sembrava essere più prevalente in coloro che risultavano positivi all'aspirina rispetto ai negativi. L'ibuprofene si conferma come il NSAID più spesso responsabile di reazioni di ipersensibilità anche dopo il test di provocazione orale senza distinzione tra atopici e non atopici nei due gruppi di pazienti divisi per età. L'angioedema isolato o associato ad orticaria si conferma come la manifestazione clinica più frequente anche al test di provocazione orale, con solo un 7% di reazioni sistemiche non gravi e che non hanno richiesto ospedalizzazione. Le reazioni di angioedema isolato avvenivano più frequentemente nei pazienti con storia di reazione a multipli NSAIDs e negli adolescenti.

In conclusione da questo studio emerge che attualmente in Europa non c'è un protocollo allergologico condiviso per la diagnosi di reazioni a NSAIDs.

In particolare, i test cutanei sono usati soprattutto a Belgrado con scarsa performance perché negativi nel 70.6% dei casi, ma soprattutto in 30 pazienti con test cutanei negativi si è avuto un test di provocazione orale positivo. Inoltre i test cutanei potrebbero risultare anche falsamente positivi portando ad "etichettare" come allergici pazienti che non vengono poi sottoposti al test di provocazione orale. Quest'ultimo rimane quindi il gold standard per escludere o confermare la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs. Altri studi sono comunque necessari per individuare la sensibilità e specificità dei test cutanei confrontandoli con il risultato del test di provocazione orale con il farmaco in causa.

Il test di provocazione orale è sicuro in quanto raramente si sono avute reazioni sistemiche che comunque non sono state gravi e non hanno richiesto ospedalizzazione.

Il tempo di osservazione in tutti i centri è di 3 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose calcolata in base al peso, ma la maggior parte delle reazioni avvengono entro le sei ore quindi si potrebbe proporre di allungare il periodo di osservazione.

In alcuni centri il test di provocazione dura più giorni anche se in seconda e terza giornata le reazioni descritte sono lievi, quindi si potrebbe considerare sufficiente il test di provocazione orale in un giorno che comunque escluderebbe reazioni gravi a NSAIDs.

Non sembra che ci siano fattori di rischio particolari nella ipersensibilità a NSAIDs, anche se l'atopia sembra avere maggiore prevalenza nei pazienti con test di provocazione positivo.

Nei bambini più piccoli la conferma diagnostica avviene molto più raramente, pertanto è possibile ipotizzare il ruolo di co-fattori come le infezioni virali in questa fascia di età.

Contrariamente a quanto riportato in letteratura le reazioni sistemiche sembrerebbero essere più frequenti nei piccoli anche se la differenza calcolata non è statisticamente significativa ed il dato potrebbe essere falsato dal basso numero di adolescenti inclusi nello studio rispetto ai bambini sotto i dieci anni di età.

In conclusione, questo studio sottolinea la necessità di uniformare il work up allergologico definendo se testare per prima l'aspirina o il farmaco target. Nel caso in cui si testi per primo il farmaco sospetto e questo risulti negativo (cosa che può avvenire fino ad un 80% dei casi) raggiungiamo rapidamente una diagnosi di certezza. Mentre se si testa per primo il farmaco target ed il test di provocazione risulta positivo, se successivamente non testiamo anche l'aspirina non possiamo definire il fenotipo del paziente (CI o SR). Vanno quindi presi in considerazione i costi benefici del test di provocazione orale con Aspirina in età pediatrica suddividendo in pazienti i bambini da 0-10 anni ed adolescenti 10-18 anni e considerando che comunque sotto i 10 anni l'aspirina non può essere utilizzata come NSAID in quanto off-label. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per definire il work up allergologico più adeguato tenendo in considerazione anche l'età del paziente.

A cura della Commissione farmaci: Francesca Mori\*, Paolo Bottau, Silvia Caimmi, Fabrizio Franceschini, Lucia Liotti, Claudia Paglialunga, Annamaria Bianchi, Giuseppe Crisafulli, Francesca Saretta, Carlo Caffarelli

\*Allergy Unit, A.Meyer Children's Hospital, Department of Pediatrics, University of Florence, Viale Pieraccini, 24 50139 Florence, Italy