

REFERATE GENERALE

Discuții despre epidemiologia hipersensibilității medicamentoase**Discussions about epidemiology of drug hypersensitivity**

Florica Popescu, Florin-Dan Popescu

First published: 01 martie 2018**Editorial Group:** MEDICHUB MEDIA**DOI:** 10.26416/Aler.2.1.2018.1468**Abstract**

Epidemiological data on drug hypersensitivity are variable, the prevalence being generally higher in women, adults and inpatients. Although drug hypersensitivity reactions have a significant impact on clinical practice and health costs, pharmacoepidemiological studies are currently limited. Drug hypersensitivity is most commonly attributed to beta-lactam antibiotics and COX non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Collecting more accurate epidemiological data is needed to support the quality management of patients with drug allergy, and to facilitate optimal health decisions.

Keywords

epidemiology, drug hypersensitivity

Rezumat

Datele epidemiologice referitoare la hipersensibilitatea la medicamente sunt variabile, prevalența fiind în general mai mare la femei, adulți și la pacienții internați. Deși reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă au un impact semnificativ asupra practicii clinice și a costurilor pentru sănătate, studiile farmacoepidemiologice sunt limitate la momentul actual. Hipersensibilitatea la medicamente este atribuită cel mai frecvent antibioticelor beta-lactamice și antiinflamatoarelor nesteroidiene neselective COX. Colectarea de date epidemiologice mai precise este necesară pentru a sprijini managementul de calitate al pacienților cu alergii la medicamente și pentru a facilita luarea deciziilor optime în domeniul sanitar.

În farmacoepidemiologie, terminologia și conceptele ar trebui translatate în coduri, ca din analiza datelor codificate să poată fi calculate statistic morbiditatea și mortalitatea. Nu există însă studii epidemiologice sistematice detaliate și ample pentru hipersensibilitățile medicamentoase. Codurile din lista tabelară a bolilor ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*), referitoare la clasificarea internațională și statistică a bolilor și problemelor de sănătate înrudite, revizia 10, modificarea australiană (ICD-10-AM), aflată în vigoare în multe țări, inclusiv în România, nu sunt nici specifice, nici sensibile pentru identificarea pacienților cu fenotipuri specifice alergiei la medicamente^(1,2,3). Pentru a informa comunitatea alergologică și pentru a asigura transparența procesului de revizuire, așa cum este recomandat în agenda de revizuire a ICD-11 a Organizației Mondiale a Sănătății, a fost raportat progresul recent prin subsecția „Hipersensibilitatea la medicamente” a ICD-11. Noua clasificare adresată reacțiilor adverse de hipersensibilitate medicamentoasă va permite colectarea de date epidemiologice mai precise pentru a sprijini managementul de calitate al pacienților cu alergii la medicamente și pentru a facilita luarea deciziilor optime în domeniul sanitar și a măsurilor de sănătate publică de prevenire și reducere a morbidității și mortalității care pot fi atribuite acestor reacții adverse⁽⁴⁾.

În ultimii ani au existat eforturi pentru definiția fenotipurilor de alergie la medicamente, dezvoltarea de chestionare standardizate și algoritmi de diagnostic, scoruri specifice de cauzalitate, pentru a ajuta la stabilirea probabilității ca un anumit medicament să fie implicat într-o reacție adversă de hipersensibilitate^(3,5). Deși cel mai bine documentat factor de risc pentru hipersensibilitatea la medicamente este istoricul unei reacții anterioare, etichetarea unui pacient ca alergic la un anumit medicament ar trebui să se facă după evaluare alergologică detaliată⁽⁶⁾. Colaborarea internațională în domeniul astmului, alergiilor și imunologiei (*International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology*; iCAALL), formată din Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; EAACI), Academia Americană de Alergie, Astm și Imunologie (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*; AAAAI), Colegiul American de Alergie, Astm și Imunologie (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*; ACAAI) și Organizația Mondială de Alergie (*World Allergy Organization*; WAO), a emis un Consens Internațional (*International CONsensus*; ICON) privind alergia la medicamente, ca document de referință cuprinzător pentru diagnosticarea și managementul reacțiilor adverse de hipersensibilitate la medicamente⁽⁷⁾.

Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente afectează peste 7% din populația generală și reprezintă o problemă de sănătate tot mai importantă la nivel mondial. Reacțiile adverse medicamentoase se înregistrează la aproximativ 10-20% dintre pacienții internați în spital, iar dintre acestea, peste o treime pot fi încadrate ca reacții adverse de hipersensibilitate prin mecanism imunologic (alergie medicamentoasă) sau nonimunologic (hipersensibilitate nealergică)^(4,8,9). Atât subdiagnosticarea (din cauza

raportărilor deficitare), cât și supradiagnosticarea (din cauza utilizării excesive și improprie a termenului de alergie) sunt frecvente. Clasificarea greșită bazată exclusiv pe istoricul personal de reacții adverse la medicamente, fără cunoașterea detaliată a caracteristicilor farmacologice și fără evaluare alergologică, în situațiile în care se impune, poate afecta opțiunile terapeutice, poate avea consecințe negative și poate duce la utilizarea de medicamente mai costisitoare, mai puțin eficiente sau, în cazul antibioticelor, cu riscuri de rezistență microbiană^(7,8,10,11). Reacțiile adverse medicamentoase la nivel global sunt, din nefericire, rareori individualizate și confirmate în caz de alergie, de aceea sunt necesare îmbunătățirea diagnosticului și managementul adecvat pentru pacienții cu hipersensibilitate medicamentoasă⁽⁸⁾.

Medicamentele care induc diferite tipuri de reacții adverse imunologice, împreună cu hipersensibilitatea medicamentoasă nonalergică reprezintă 15% dintre reacțiile adverse medicamentoase. Reacțiile nonalergice de hipersensibilitate îmbracă aceleași forme clinice cu cele ale hipersensibilității alergice. Cele mai frecvente manifestări sunt erupțiile urticariene și maculopapuloase, dar există și multe alte forme clinice, unele dintre ele având potențialul de a pune viața pacientului în pericol, necesitând spitalizări prelungite și modificări ale farmacoterapiei. În acest context, reacțiile de hipersensibilitate prin mecanisme alergice sau nealergice, imediate sau tardive, reprezintă o problemă de sănătate publică importantă^(7,12).

Hipersensibilitatea la medicamente este atribuită cel mai frecvent antibioticelor beta-lactamice și antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) neselective COX⁽¹³⁻¹⁹⁾.

Aproximativ 10% dintre pacienți raportează istoric personal de hipersensibilitate la un antibiotic din clasa penicilinei, dar dacă sunt evaluați pentru alergie la penicilină, până la 90% dintre aceștia tolerează penicilinele, iar etichetarea ca alergic la penicilină devine inutilă. Amoxicilina și ampicilina sunt asociate cu erupții cutanate maculopapuloase tardive, non-mediate IgE, la aproximativ 5-10% dintre pacienți, în multe cazuri în prezența unei infecții virale concomitente. Rata globală de reacții de hipersensibilitate la cefalosporine este de aproximativ 10 ori mai mică în comparație cu penicilina, cele mai multe reacții fiind probabil direcționate spre catenele laterale mai degrabă decât structura beta-lactamică a moleculei. Studiile efectuate în ultimii treizeci de ani au arătat că aproximativ 2% dintre pacienții cu hipersensibilitate mediată IgE la penicilină dovedită *in vivo* reacționează prin hipersensibilitate la cefalosporine, dar unele dintre aceste reacții pot fi anafilactice. Reacțiile de hipersensibilitate la antibiotice non-beta-lactamice sunt estimate la 1-3%. Sulfonamidele de tip cotrimoxazol predispun mai frecvent la astfel de reacții, în special la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Vancomicina provoacă rar reacții mediate IgE, dar mai mult de 50% dintre pacienți prezintă eritem cutanat imediat și prurit (sindromul „omului roșu”), care sunt rezultatul eliberării histaminei non-IgE-mediate⁽²⁰⁾.

Hipersensibilitatea la acid acetilsalicilic (aspirină) afectează 0,5-1,9% din populația generală. Prevalența hipersensibilității la AINS neselective COX la pacienții astmatici adulți, evaluată prin chestionare sau înregistrări medicale, variază între 4,3% și 11% și poate ajunge la 21% dacă diagnosticul include teste de provocare. Dintre pacienții cu astm și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală, prevalența hipersensibilității la aspirină poate ajunge la 25,6%. Reacțiile cutanate la AINS pot afecta 0,3% din populația generală, iar prevalența hipersensibilității la acid acetilsalicilic poate fi de 20-40% la

pacienții cu urticarie cronică. AINS au fost raportate ca principalul sau al doilea grup de medicamente, după antibiotice, responsabil de reacții anafilactice medicamentoase. Au fost observate reacții de hipersensibilitate practic la toate AINS indiferent de structura lor chimică și/sau potența antiinflamatoare. Pirazolonele sunt medicamente analgezice care induc mai probabil reacții de hipersensibilitate imediată. Inhibitorii selectivi COX-2 pot induce reacții de hipersensibilitate, deși cu o incidență foarte mică⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Reacții adverse de hipersensibilitate au fost raportate pentru aproape toți agenții chimioterapeutici antineoplazici frecvent utilizați. Reacțiile variază de la erupții cutanate ușoare până la anafilaxie fatală. În grupul taxanilor, paclitaxelul și docetaxelul produc reacții anafilactice la cel puțin 42% dintre pacienți la prima administrare, ceea ce sugerează un mecanism non-IgE-mediat. Compușii pe bază de platină, cisplatină, carboplatină și oxaliplatină cauzează, de obicei, reacții de hipersensibilitate după terminarea mai multor cure de tratament, sugerând un mecanism imunologic⁽²⁰⁾. Alergia mediată IgE la medicamente în sindromul α -Gal este un tip special de hipersensibilitate medicamentoasă raportată pentru unele medicamente care conțin oligozaharidul alfa-Gal (galactoză- α -1,3-galactoză), cum ar fi cetuximab, anticorp monoclonal chimeric uman-murin. Riscul unor astfel de reacții anafilactice este crescut la pacienții cu antecedente de alergii la carnea roșie sau mușcăături de căpușe sau la cei cu anticorpi IgE față de cetuximab⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) au două efecte adverse majore nealergice mediate de bradikinină (efecte de clasă): tuse și angioedem. Tusea neproductivă apare la circa 20% dintre pacienți, în timp ce incidența angioedemului fără urticarie asociat IECA este de aproximativ 0,1% până la 0,7%^(20,27).

Medicamentele antiretrovirale utilizate la pacienții infectați cu HIV pot provoca reacții alergice de diferite tipuri. Abacavirul este cel mai frecvent medicament anti-HIV care provoacă reacții alergice severe și acest risc este asociat cu prezența HLA-B*5701. Tot din studii de farmacogenetică s-a constatat o asociere puternică între sindromul Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson Syndrome*; SJS)/necroliza epidermică toxică (*Toxic Epidermal Necrolysis*; TEN) la carbamazepină și HLA-B*1502 la chinezii Han, indienii și thailandezi, dar nu la pacienți europeni și japonezi. În schimb, HLA-A*3101 s-a dovedit a prezenta asociere, la nord-europeni, cu un spectru de reacții adverse induse de carbamazepină, incluzând exantemele maculopapuloase, reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (*Drug hypersensitivity Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; DRESS) și SJS/TEN^(20,28).

O serie de cercetări de farmacoepidemiologie a reacțiilor adverse de hipersensibilitate medicamentoasă sunt discutate mai detaliat în continuare. Multe studii din centre de alergologie și clinici includ fie pacienți din ambulatoriu, fie pacienți internați, fie adulți sau copii. Analiza datelor acestor studii nu reflectă adevărata incidență și prevalență a reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente într-o anumită comunitate⁽²⁹⁾. Multe studii farmacoepidemiologice relevă că femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații, iar adulții sunt mai afectați decât copiii⁽⁸⁾. Raportul femei:bărbați care au solicitat consultație pentru un prim episod de alergii medicamentoasă a fost evaluat la 2:1 în Spania⁽³⁰⁾. Similar, incidența raportării hipersensibilității medicamentoase în Portugalia a fost, de asemenea, mai mare la femei decât la bărbați⁽³¹⁾, iar în Statele

Unite ale Americii prevalența alergiei la antibiotice a fost depistată a fi mai mare la femei și crescând cu vârsta⁽³²⁾. Hipersensibilitatea la medicamente afectează aproximativ 5% din populația internată în spital și se asociază cu o durată mai lungă de spitalizare, costuri suplimentare semnificative și mortalitate atribuibilă^(31,33). Raportarea riguroasă a cazurilor conduce la o prevalență evaluată mai mare a reacțiilor adverse de hipersensibilitate medicamentoasă, cu o apreciere mai realistă a costurilor⁽³⁴⁾. Din date publicate în Franța, anafilaxia indusă medicamentos necesită aproape întotdeauna spitalizare (94,8%), iar aproape un sfert din pacienți (23,7%) sunt internați în secții de terapie intensivă. Medicamentele incriminate sunt în marea parte a cazurilor antibiotice, miorelaxante și AINS, mai rar fiind citate paracetamolul, substanțele de radiocontrast iodate, imunoterapia și vaccinurile⁽³⁵⁾. Din punct de vedere al mortalității prin hipersensibilitate medicamentoasă imediată, într-o perioadă de zece ani (1992-2001), 88 de decese din 202 datorate anafilaxiei au fost induse de medicamente⁽³⁶⁾. O altă evaluare a relevat faptul că, în perioada 1992-1998, din 164 cazuri de anafilaxie fatală, 39% au reprezentat anafilaxie la medicamente, dintre care 27 de cazuri la anestezice, 16 la antibiotice și 8 la substanțe de radiocontrast iodate⁽³⁷⁾.

Reacțiile de hipersensibilitate perioperatorie sunt rare, dar pot pune în pericol viața pacientului. Ele pot fi mediate imunologic (alergie, de obicei mediată IgE, uneori mediată IgG) sau nealergice, nemediate imunologic. Incidența reacțiilor anafilactice în timpul anesteziei variază de la o țară la alta, de la 1/1250 la 1/18600 *per* procedură. În Franța, incidența estimată a reacțiilor alergice este de 100,6 (76,2-125,3)/1 milion *per* procedură, cu o predominanță mai mare la femei. Proporția reacțiilor alergice mediate IgE poate varia de la 50% la 60%. Se raportează variabilitate geografică substanțială privind diferitele medicamente sau substanțe implicate. Diferențele de sensibilizare la agenți de blocare neuromusculară se pot explica parțial prin sensibilizarea încrucișată cu folcodina, un ingredient în medicamentele antitusive disponibile în unele țări. În timp ce blocantele neuromusculare sunt cele mai frecvente cauze ale hipersensibilităților perioperatorii în unele țări, acest lucru nu este neapărat valabil în toate țările. Reacțiile care implică antibiotice, coloranți sau clorhexidină sunt raportate cu o frecvență în creștere, iar alergiile la latex în scădere^(38,39). Deși mulți clinicieni apreciază că anumite alergii alimentare prezintă o problemă la utilizarea propofolului, unii autori consideră că nu este necesară contraindicarea propofolului la pacienții alergici la ouă, soia sau arahide⁽⁴⁰⁾. Alergiile la ou sau soia sunt adesea citate drept contraindicații pentru administrarea propofolului, dar dovezile actuale publicate sunt neclare și nu elucidează faptul că alergiile la propofol și alergiile alimentare sunt legate direct, de aceea acest medicament poate fi utilizat cu prudență la pacienții cu alergii la ouă și/sau ulei de soia⁽⁴¹⁾.

Hipersensibilitatea la medicamente este asociată cu o utilizare mai largă a serviciilor de asistență medicală, în particular la adult. Într-un studiu spaniol, alergiile medicamentoase au reprezentat al treilea motiv, după rinită și astm, pentru consultații în serviciile de alergologie. Cel mai frecvent, au fost incriminate AINS și antibioticele beta-lactamice, cu o frecvență în creștere pentru amoxicilină, dar s-a constatat și o creștere a reacțiilor de hipersensibilitate la antibiotice non-beta-lactamice, în special fluorochinolone. Cele mai frecvente diagnostice au fost urticaria și angioedemul induse medicamentos. Deseori, diagnosticul alergologic s-a pus pe baza istoricului clinic detaliat, a testelor cutanate alergologice și a testelor *in vitro*, dar abordarea

diagnostică prin teste de provocare medicamentoasă a fost necesară frecvent⁽⁴²⁾. În alte publicații se prezintă faptul că anafilaxia medicamentoasă este totuși rareori documentată prin teste alergologice⁽³⁵⁾.

Un alt aspect interesant este modificarea caracteristicilor hipersensibilității imediate la unele medicamente de-a lungul timpului, lucru demonstrat mai ales la beta-lactamine. Tradițional, reacțiile de hipersensibilitate la antibiotice beta-lactamice sunt concentrate mai ales pe benzilpenicilină, dar în ultimii ani a crescut numărul raportărilor de reacții de hipersensibilitate la amoxicilină și cefalosporine, însă prevalența lor este diferită după populații și țări⁽⁴³⁾.

Prevalența reală a reacțiilor adverse de hipersensibilitate non-imediată este necunoscută, în special în cazul reacțiilor mai puțin severe, pentru diferite motive care includ și diagnosticul diferențial cu afecțiuni virale și alte boli cu componentă disimunitară. Mai mult, corelarea simptomelor în mod particular cu un anumit medicament poate fi dificilă din cauza intervalului mai mare între administrarea medicamentului și apariția simptomelor, mai ales în cazul pacienților care iau mai multe medicamente în același timp⁽⁴⁴⁾.

Proiectul european RegiSCAR (*International Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs*) este un registru pentru reacții adverse cutanate severe (*severe cutaneous adverse drug reactions*; SCAR), incluzând pustuloza exantematoasă generalizată acută (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*; AGEP), DRESS, SJS și TEN⁽⁴⁵⁾.

Dintre formele severe de reacții adverse cutanate, SJS și TEN sunt pe cât de rare (0,93-7,1 cazuri/1 milion de persoane/an), pe atât de asociate cu mortalitate ridicată (până la 20-30%)^(44,46,47). Medicamentele sunt principalul factor declanșator atât la adulți, cât și la copii. Riscul de SJS/TEN pare să fie limitat la primele opt săptămâni de tratament. Este puțin probabil ca medicamentele utilizate mai mult timp să fie agenți etiologici. Aproximativ 20-25% din cazuri și probabil o proporție și mai mare a cazurilor pediatrice nu pot fi atribuite în mod clar unui medicament⁽⁵⁾. Medicamentele cel mai frecvent implicate sunt alopurinolul, anticonvulsivantele, sulfonamidele, nevirapina și oxicamii^(48,49).

Incidența DRESS nu este cunoscută. Un studiu prospectiv într-o populație generală din Caraibe a estimat o incidență anuală de 0,9/100,000. Agenți antiepileptici precum carbamazepina, lamotrigina, fenitoina, fenobarbitalul și alopurinolul sunt cauzele cel mai frecvent raportate. Studiile retrospective au raportat o rată a mortalității prin DRESS de 5-10%^(50,51).

AGEP are o incidență estimată grosier de 1 la 5/1 milion/an și este cauzată de medicamente în aproximativ 90% din cazuri. Agenții antiinfecțioși (pristinamicina, ampicilina, amoxicilina, chinolonele, sulfonamidele, terbinafina, hidroxyclorochina) și blocantul canalelor de calciu diltiazem sunt cei mai frecvenți factori declanșatori ai AGEP⁽⁵²⁾.

Medicamentele antiinfecțioase sunt principala cauză a reacțiilor adverse de tip boala serului. La copii, acestea sunt de aproximativ 15 ori mai probabile pentru cefaclor decât pentru alte cefalosporine sau amoxicilină. La copiii cu vârsta sub cinci ani tratați cu

cefactor, s-au raportat reacții de tip boala serului în 0,024% până la 0,2% din curele de antibiotic⁽⁵³⁾.

Erupțiile fixe medicamentoase (EFM) sunt mai puțin frecvente decât erupțiile exantematoase de tip morbiliform, care se estimează că reprezintă până la 95% din reacțiile adverse cutanate. EFM sunt produse cel mai frecvent de cotrimoxazol și apar la ambele sexe și la toate grupele de vârstă, la copii reprezentând 14% până la 22% din reacțiile cutanate medicamentoase⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Prevalența hipersensibilității alergice de contact la medicamente topice cutanate în populația generală nu este clar evaluată. Reacțiile pozitive la benzocaină, anestezic local de tip ester, sunt detectate la 0,5% până la 4% dintre pacienții supuși testării cutante *patch* cu serie de referință. Reacțiile pozitive la neomicină, antibiotic local aminoglicozidic, apar la aproximativ 9% dintre pacienții testați cutanat, iar bacitracina – de asemenea, alergen de contact obișnuit – produce reacții pozitive la aproximativ 8% dintre pacienții supuși testării *patch*⁽⁵⁸⁾.

În concluzie, prevalența hipersensibilităților medicamentoase este foarte variabilă și este mai mare la femei, adulți și pacienții internați⁽⁵⁹⁾. Deși reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă au un impact semnificativ asupra practicii clinice și a costurilor pentru sănătate, studiile farmacoepidemiologice sunt limitate la momentul actual. Factorii de risc epidemiologici pentru reacțiile adverse de hipersensibilitate medicamentoasă nu sunt suficient de bine caracterizați și pot fi influențați de diferențe regionale și naționale în prescripțiile medicamentoase și disponibilitatea anumitor medicamente pe piețele farmaceutice. Cu toate că orice medicament poate induce o reacție adversă de hipersensibilitate, evaluările epidemiologice și ale factorilor de risc rămân o necesitate majoră⁽⁷⁾.

Bibliografie

1. Tanno LK, Calderon MA, Demoly P; Joint Allergy Academies. New Allergic and Hypersensitivity Conditions Section in the International Classification of Diseases-11. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8(4): 383-388.
2. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Demoly P; Joint Allergy Academies. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 24.
3. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, Gleich GJ, Guttman-Yassky E, Mallal SA, Naisbitt DJ, Ostrov DA, Phillips EJ, Pichler WJ, Platts-Mills TA, Roujeau JC, Schwartz LB, Trepanier LA. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(2): 262-271.
4. Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P; Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy.* 2017 Nov 6. doi: 10.1111/all.13335. PubMed PMID: 29105793.
5. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Hausteiner UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(1): 60-68.
6. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavek S, Bircher A, Bilo B, Blanca M, Bonadonna P, Burbach G, Calogiuri G, Caruso C, Celik G, Cernadas J, Chiriac A, Demoly P, Oude Elberink JN, Fernandez J, Gomes E, Garvey LH, Gooi J, Gotua M, Grosber M, Kauppi P, Kvedariene V, Laguna JJ, Makowska JS, Mosbech H, Nakonechna A, Papadopoulos NG, Ring J, Romano A, Rockmann H, Sargur R, Sedlackova L, Sigurdardottir S, Schnyder B, Storaas T, Torres M, Zidarn M, Terreehorst I. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy.* 2016; 71(11): 1533-1539.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69(4): 420-437.
8. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1(4): 305-310.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature

- Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832-836.
10. Jones BM, Bland CM. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 2017; 74(4): 232-237.
 11. Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin Allergy Testing Should Be Performed Routinely in Patients with Self-Reported Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(2): 333-334.
 12. Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1 – drug allergy/hypersensitivity. *Allergy.* 2008; 63: 616–619.
 13. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-316.
 14. Popescu FD, Vieru M. Studiu alergologic privind toleranța la fluorochinolone a pacienților cu reacții adverse la antibiotice beta-lactamice, În: *Chimioterapia antibacteriană, antifungică și antivirală actuală*, Nechifor M (ed), Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2003; 267-279.
 15. Popescu FD, Popescu F, Vieru M, Ionete O. Short term tolerability to low-moderate doses of a novel methylsulfone selective COX-2 inhibitor in hypersensitivity to nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Allergy.* 2007; 62(Suppl. 83): 524.
 16. Agmon-Levin N, Tal Y, Broides A, Asher I, Hersheko A, Staubers T, Confino-Cohen R. Allergy to drugs and contrast media- recommendations of the Israeli Allergy and Clinical Immunology Association. *Harefuah.* 2013; 152(9): 506-12, 565.
 17. Bergmann M, Caubet JC. Specific Aspects of Drug Hypersensitivity in Children. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(45): 6832-6851.
 18. Bedolla-Barajas M, Puente-Fernández C, Flores-Merino MV, Morales-Romero J, Domínguez-García MV. Self-report prevalence and associated factors to drug hypersensitivity in Mexican young adults. *Asia Pac Allergy.* 2017; 7(3): 156-162.
 19. Makris MP, Sergeantanis TN, Aggelides X, Tzanninis S, Polyzou E, Rigopoulos D, Psaltopoulou T. Cross sectional questionnaire-based internet study: Self-perception and clinical course of drug allergy in Greece. *Allergol Int.* 2017; 66(1): 59-63.
 20. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(4): 259-273.
 21. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87(1): 27-32.
 22. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(8): 1033-1040.
 23. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf.* 2006; 29(8): 687-696.
 24. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011; 66(7): 818-829.
 25. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008; 358(11): 1109-1117.
 26. Villalta D, Cecchi L, Farsi A, Chiarini F, Minale P, Voltolini S, Scala E, Quercia O, Muratore L, Pravettoni V, Calamari AM, Cortellini G, Asero R. Galactose- α -1,3-galactose syndrome: an Italian survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017; 49(6): 263-269.
 27. Popescu FD, Vieru M, Popescu F. Classical complement pathway and angioedema related to renin-angiotensin system inhibitors. In: *Adverse effects of pharmacologic active substances: from bench to bedside*, Lupușoru CE, Tarțau L, eds. Iași: Editura Junimea; 2009; p. 52-62.
 28. Popescu FD, Udriștoiu I, Popescu F. Genetic predisposition of severe cutaneous adverse drug reactions induced by anticonvulsants used as mood stabilizers. *Romanian Journal of Psychopharmacology.* 2010; 10(4): 164-172.
 29. Thong BY. Update on the management of antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2(2): 77-86.
 30. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy Services: *Alergológica* - 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: (Suppl. 2): 45–50.
 31. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(10): 1597-1601.
 32. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009; 122(8): 778.
 33. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997; 277(4): 301-306.
 34. ASCIA (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy) Economic Impact of Allergies. www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/2007_economic_impact_allergies_report_13nov.pdf
 35. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013; 68(7): 929-937.
 36. Demoly P, Bousquet PJ, Romano A. Antibiotic-induced anaphylaxis. In: Castells M. (eds) *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions.* 2011, Totowa (NJ): Humana Press, p 171-182.
 37. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
 38. Garvey LH. Old, New and Hidden Causes of Perioperative Hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(45): 6814-6824.
 39. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, Tacquard C. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med.* 2016; 45(9): 758-767.

40. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24(3): 320-325.
41. Dziedzic A. Is Propofol Safe For Food Allergy Patients? A Review of the Evidence. *SAAD Dig.* 2016; 32: 23-27.
42. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22(5): 363-371.
43. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity.* Basel, Karger, 2007, pp 2-17.
44. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, Canto G, Blanca M. Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(3): 143-153.
45. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(5): 1197-1204.
46. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, Holländer N, Bruppacher R, Schöpf E. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(7): 769-773.
47. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16(6): 475-493.
48. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1): 25-32.
49. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(1): 35-44.
50. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol.* 2003; 13(5): 478-481.
51. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011; 124(7): 588-597.
52. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007; 157(5): 989-996.
53. Vial T, Pont J, Pham E, Rabilloud M, Descotes J. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1992; 26(7-8): 910-914.
54. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol.* 1998; 37(11): 833-838.
55. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1(5): 277-285.
56. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Kamoun MR. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med.* 2012; 90(1): 45-50.
57. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001; 137(6): 765-770.
58. Warshaw EM, Belsito DV, Taylor JS, Sasseville D, DeKoven JG, Zirwas MJ, Fransway AF, Mathias CG, Zug KA, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Marks JG, Pratt MD, Storrs FJ, Maibach HI. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2009 to 2010. *Dermatitis.* 2013; 24(2): 50-59.
59. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(4): 362-373.

MedicHub

[Acasă \(/acasa\)](#)

[Misiunea noastră \(/misiunea-noastra\)](#)

[Știri \(/stiri\)](#)

[Reviste \(/reviste\)](#)

[Contact \(/contact\)](#)