

RUBRICA SPECIALISTULUI

Hipersensibilitatea imediată la inhibitori de pompă de protoni – discuții pe marginea unui caz de anafilaxie la lansoprazol

Proton pump inhibitors immediate hypersensitivity – a lansoprazole anaphylaxis case discussion

Monica Zamfirescu

First published: 01 martie 2018

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.2.1.2018.1471

Abstract

Proton pump inhibitors are a class of medication widely used in practice, both as prescription and self administered – over the counter (OTC), due to a high incidence of chronic gastritis and gastric ulcer, as well as *Helicobacter pylori* infection. They have a good therapeutic index and a low incidence of side effects. Though, a few anaphylactic reactions for omeprazole and derivatives have been described – case reports or small series. The reported cases have been explored using prick skin tests and intradermic reaction – a specific and quite sensitive method. The literature mentions only two reports of in vitro positive tests – one FAST and one CAST. I present the case of an episode of anaphylaxis to lansoprazole, preceded by isolated dermographic urticaria after the same drug administration, explored with a positive CAST-ELISA test (the third positive in vitro report in the whole world literature) and revised the specific allergologic diagnostic management.

Keywords

anaphylaxis, lansoprazole, proton pump inhibitors, CAST, immediate drug hypersensitivity

Rezumat

Inhibitorii de pompă de protoni reprezintă o clasă de medicamente frecvent utilizată în practica clinică, atât sub formă de prescripție medicală, cât și autoadministrare (OTC), în condițiile unei incidențe mari a gastritei cronice și a ulcerului gastric, respectiv a infecției cu *Helicobacter pylori*. Inhibitorii de pompă de protoni au un indice terapeutic bun și o incidență redusă a evenimentelor adverse. Au fost însă înregistrate și descrise câteva reacții anafilactice la omeprazol și alți derivați din aceeași clasă – cazuri izolate sau serii mici de pacienți. Cazurile raportate au fost frecvent explorate prin testare cutanată prick și intradermoreacție, metodă specifică și destul de sensibilă; în literatură există doar două raportări de teste in vitro pozitive, unul de tip FAST și altul CAST. Se descrie cazul unei paciente cu un episod de anafilaxie la lansoprazol, precedat de episoade de urticarie dermografică izolată după administrarea acestuia, obiectivată cu un test de eliberare de mediatori CAST-ELISA pozitiv (al treilea test in vitro pozitiv raportat în lume, conform literaturii consultate) și se revede conduita diagnostică alergologică specifică.

Cuvinte cheie

anafilaxie (/reviste/alergologia?tag=anafilaxie) lansoprazol (/reviste/alergologia?tag=lansoprazol)

inhibitori de pompă de protoni (/reviste/alergologia?tag=inhibitori de pompă de protoni) CAST (/reviste/alergologia?tag=CAST)

hipersensibilitate imediată medicamentoasă (/reviste/alergologia?tag=hipersensibilitate imediată medicamentoasă)

Introducere

Aproximativ 25% din reacțiile adverse medicamentoase sunt reacții de hipersensibilitate, care pot fi cauzate de aproape toate clasele de medicamente, indiferent de structura chimică, complexitate sau calea de administrare⁽¹⁾.

Anafilaxia reprezintă cea mai severă manifestare imediată de hipersensibilitate medicamentoasă, cu potențial letal. Într-o analiză a peste 4000 de cazuri de anafilaxie din Germania, Austria și Elveția, medicamentele se găseau pe locul al treilea în topul triggerilor (15,1% din cazuri, după veninul de insecte și alimente)⁽²⁾.

Incidența gastritei cronice și a ulcerului gastric este de aproximativ 10% din populația globală, conform raportărilor la nivelul anilor 2000. Actualmente, incidența pare a fi revizuită în scădere, mai ales în țările dezvoltate, în concordanță cu nivelul de trai crescut al populației. În același timp, infecția cu *Helicobacter pylori*, responsabilă în mare parte de sindromul dispeptic de tip ulceros, are o incidență de până la 35-50% din populație (cu vârfuri în Asia și America Centrală), incidență care crește odată cu înaintarea în vârstă. Persistența infecției este asociată în 15% din cazuri cu ulcerul gastric, iar în 0,5-2% din cazuri, chiar cu adenocarcinom gastric și limfom gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

Ca urmare, inhibitorii de pompă de protoni (IPP) au o utilizare extrem de largă în cadrul populației, atât sub prescripție medicală, cât și în autoadministrare. În SUA se găsesc în top 10 medicamente prescrise, iar în Danemarca sunt folosite de 7,4% din populația adultă.

Prezentare de caz

Este prezentat cazul unei paciente de 32 de ani, care a venit pentru o consultație alergologică a doua zi după o reacție sistemică, incluzând prurit și eritem generalizat, rinoree, obstrucție nazală, eritem conjunctival, greață și diaree, stare de slăbiciune/presincopă, apărute la ora 2 noaptea, la două ore după administrarea unui comprimat de lansoprazol pentru pirozis. Pacienta respectivă consumase cu 4 ore înainte masa de seară (salată de icre, pâine, struguri) și neagă ingestia de alcool, efectuarea vreunui efort fizic sau administrarea unei alte medicații în decursul acelei zile. Văzând reacția, și-a autoadministrat un comprimat de loratadină și un comprimat de metoclopramid și a chemat un echipaj de Salvare, care i-a administrat suplimentar hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v. și i-a recomandat să continue cu loratadină un comprimat pe zi și dexametazonă o fiolă injectabilă i.m. pe zi pentru încă două zile.

Tratamentul cu lansoprazol a fost început în urmă cu 8 luni, inițial 40 de zile încontinuu, apoi intermitent, la nevoie, în cazul senzației de pirozis, aproximativ un comprimat la 1-2 luni, în cadrul indicației gastroenterologice pentru o gastrită cronică obiectivată prin tranzit baritat. Ultima doză de lansoprazol înaintea zilei în care a apărut reacția descrisă fusese administrată cu 2-3 săptămâni în urmă.

De câteva săptămâni, pacienta remarcase zile în care prezenta urticarie dermatografică, pe care le-a identificat anamnestic ca fiind zilele în care lua, intermitent, câte un comprimat de lansoprazol.

Ca antecedente personale patologice, se notează episoade recurente de lăcită polimorfă, un episod de pitiriazis rozat Gilbert și o rinită persistentă ușoară, predominant obstructivă. Pe linia antecedentelor heredocolaterale marcante în sfera alergologică, pacienta a remarcat că tatăl său avea diagnostic de hipersensibilitate la AINS/pirazolonică (la aspirină).

Analizele uzuale sunt fără modificări la nivelul HLG, biochimiei, complementului C3, C4, triptazei bazale serice, dar cu o valoare crescută a IgE totale, 210,5 UI/ml. Se efectuează testare cutanată screening pentru aeroalergene uzuale, care reiese negativă, înclinând orientarea spre un diagnostic secundar de rinită persistentă ușoară, probabil nealergică.

Se pune diagnosticul prezumtiv de etapă de anafilaxie gradul II în observație postmedicamentoasă la lansoprazol și se indică deocamdată evitarea clasei inhibitorilor de pompă de protoni.

Se recomandă reevaluare gastroenterologică și se efectuează endoscopie digestivă superioară, care decelează modificări minime de reflux gastroesofagian, ceea ce pare a fi liniștitor pentru a continua abținerea medicației din clasa inhibitorilor de pompă de protoni. Pacienta ia la nevoie în locul acestora și tolerează un antihistaminic H2) famotidină), al cărui nucleu este 2-guanidinothiazolic (înlocuind nucleul imidazolic al cimetidinei).

La patru săptămâni de la reacție se realizează testul seric de determinare *in vitro* a mediatorilor de reacție imediată la lansoprazol CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) – ELISA, care revine pozitiv: 333 pg/ml (cut-off 200pg/ml). Testul CAST presupune expunerea bazofilor extrase din serul pacientului în contact cu IL3 și cu alergenul, medicament sau altă substanță chimică. Bazofilele sensibilizate la alergen eliberează sulfidoleucotriene, care sunt măsurate printr-un test ELISA. Se determină astfel eliberarea de leucotriene printr-un mecanism fie IgE dependent, fie non-IgE mediat⁽³⁾.

Pacienta temporizează testarea cutanată și nu se mai prezintă inițial. Revine însă la un an, declarând că și-a autoadministrat esomeprazol și omeprazol, pe care le-a tolerat.

Discuții

După apariția omeprazolului, în 1989, urmat de lansoprazol, în 1995, clasa inhibitorilor de pompă de protoni a cunoscut o extindere rapidă în utilizarea clinică, și datorită faptului că reacțiile adverse s-au dovedit a fi, în decursul anilor, puține și ușoare (la 1,5-3% dintre consumatori).

Recent, a crescut însă numărul raportărilor unor reacții asociate cu un termen lung de utilizare a acestora (de exemplu, creșterea numărului fracturilor de șold, al pneumoniilor de aspirație, al enterocolitelor cu *Clostridium difficile* și, recent, al bolilor renale și insuficienței renale cronice cu 33% față de populația generală la pacienții care consumă continuu peste 1 an medicația de tip inhibitori de pompă de protoni). Este discutabil însă dacă unele sunt efecte ale acestei clase sau ale altor asocieri medicamentoase la IPP, cea mai frecventă fiind cu clasa AINS.

IPP sunt administrați eficient în patologii gastroenterologice frecvente, precum ulcerul, boala de reflux gastroesofagian, gastrite, inclusiv cele provocate de AINS, sindromul Zollinger-Elison, precum și în eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, fiind asociați dublei antibioterapiei, unde clasa de IPP se dovedește fundamentală. Modul de acțiune este prin inhibarea competitivă a pompei gastrice parietale H⁺/K⁺ ATP-aza și prin creșterea pH-ului gastric.

Structural, IPP sunt benzimidazoli modificați cu câte un inel piridinic. Actualmente, sunt 7 molecule de IPP: omeprazol (OTC în SUA), lansoprazol, dextansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol și ultimul membru, ilaprazol, dezvoltat pe piața asiatică, actualmente în curs de aprobare de către Food and Drug Administration (FDA).

Asemănările structurale îi împart în două subgrupe:

- lansoprazolul și rabeprazolul (și desrabeprazolul) au substituenți diferiți pe inelul piridinic (trifluoroetoxi și, respectiv, metoxipropoxi), dar nucleul lor benzimidazolic este identic;
- omeprazolul și esomeprazolul), pantoprazolul și ilaprazolul au substituenți diferiți pe nucleul benzimidazolic (metoxi-, respectiv difluorometoxi și -pirolic), având inelul piridinic identic.
- Conform acestor asemănări structurale, se identifică patru modele diferite de cross-reactivitate în cadrul reacțiilor alergice, atât imediate, cât și tardive⁽⁴⁾:
- Patternul A: pacienți alergici la omeprazol, esomeprazol, pantoprazol și ilaprazol, dar tolerând lansoprazolul și rabeprazolul.
- Patternul B: pacienți alergici la lansoprazol și rabeprazol, dar tolerând omeprazolul, esomeprazolul și pantoprazolul.
- Patternul C: pacienți cu sensibilizare selectivă la un singur IPP, care tolerează toți ceilalți membri ai clasei IPP.
- Patternul D: pacienți alergici la toate moleculele de IPP.

În literatură există, în afara cazului de față, 36 de raportări de cazuri de hipersensibilitate imediată la medicamente din clasa IPP, însumând un număr de 185 de pacienți cu simptome de anafilaxie. Se poate observa, consultând tabelul 1, că majoritatea sunt raportări de unu sau două cazuri, existând doar două șiruri mari de 53 de cazuri (Bonadonna, 2012) și de 65 de cazuri (Kepil

Ozdemir, 2013)⁽⁴⁾.

Tabelul 1. Adaptat după C. Lombardo & Bonadonna, Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors⁽⁴⁾

(/image/4876/0/adaptat_dupa_c_lombardo_bonadonna_hypersensitivity_reactions_to_proton_pump_inhibitors_4_4876.png)

Cele două serii mai mari de cazuri raportează o frecvență a distribuției celor mai numeroase cazuri de anafilaxie ușor diferită: Bonadonna⁽⁵⁾ raportează în 30% din cazuri ca agent etiologic esomeprazolul, 26,4% lansoprazolul și 18,9% omeprazolul, pe când Kepil Ozdemir⁽⁶⁾ raportează în 68,3% din cazuri ca agent cauzal lansoprazolul, 20% pantoprazolul, 10% esomeprazolul, 6,7% rabeprazolul și omeprazolul în 1,5% din cazuri. Aceasta poate fi și datorită unei prescripții diferite a IPP în cele două regiuni.

Un alt aspect important al manifestărilor de hipersensibilitate la IPP este timpul de latență între momentul administrării dozei și apariția simptomelor. În general, acestea apar până într-o oră de la ingestie, dar există și frecvente raportări (25% în seria raportată de Kepil Ozdemir⁽⁶⁾) în care simptomele debutează între 1 și 24 de ore, uneori începând de la 3 ore. Acest fapt poate fi explicat prin formularea farmaceutică de tip eliberare prelungită, care protejază IPP de degradarea acidă în stomac, absorbția având loc astfel în intestinul subțire proximal și întârziind astfel declanșarea simptomatologiei. În plus, într-un caz cu anafilaxie tardivă recurentă la pantoprazol s-a formulat ipoteza variației activității enzimelor citocromului P450, astfel încât metabolizatorii lenți prezintă o acumulare a medicamentului și o creștere a semivieții plasmatiche.

În 2013, Bose et al.⁽⁷⁾ au publicat un review extensiv al cazurilor de hipersensibilitate la IPP și au arătat că la 86% din 118 pacienți erau imediate, toate la adulți, cu vârsta medie de 46±13 ani, cu excepția unui singur caz, la un adolescent cu simptome la două ore după administrarea omeprazolului.

Deși inițial păreau foarte rare, recent s-a publicat însă și o serie de 69 de cazuri de reacții de hipersensibilitate tardivă, analizată de un grup de autori din Taiwan, între 2003 și 2016 (C.-y. Lin⁽⁸⁾).

Mecanismul molecular al hipersensibilităților imediate și tardive la IPP este încă neclar. Majoritatea IPP sunt metabolizați prin intermediul sistemului citocromului P450, cu principalele izoenzime CYP2C19 și CYP3A4⁽⁸⁾:

- omeprazolul și esomeprazolul sunt metabolizați predominant prin CYP2C19 (80% din clearance);
- lansoprazolul și rabeprazolul sunt metabolizați prin CYP2C19 și CYP3A4.
- pantoprazolul este metabolizat în principal de o enzimă din afara sistemului CYP, o sulfotransferază.

Activitatea CYP2C19 variază destul de mult, în funcție de etnie, fiind mai scăzută în populația asiatică; se poate face o legătură cu prevalența aparent mai mare a hipersensibilității tardive la IPP în zona asiatică.

Timpul de înjumătățire plasmatică al omeprazolului, lansoprazolului și rabeprazolului este scurt: 1-2 ore.

Teste de diagnostic

Conform recomandărilor recente (2016) publicate de Grupul de Interes pentru Medicamente din cadrul EAACI⁽⁹⁾, diagnosticul hipersensibilității medicamentoase imediate se efectuează prin testare cutanată prick și intradermică, teste serologice (IgE specific, teste de activare a bazofilelor), urmate de test de provocare orală în cazuri selecționate.

Testarea cutanată a fost realizată în majoritatea cazurilor raportate ca reacții de hipersensibilitate la IPP, din păcate nu și în cazul pacientei noastre.

Recomandările din „Concentrațiile pentru testarea cutanată pentru medicația administrată sistemic – Position paper al grupului de interes în alergiile medicamentoase al EAACI/ENDA⁽¹⁰⁾ din 2013 privind concentrațiile non-iritante de testare ale IPP sunt:

- testare cutanată prick cu soluțiile de uz parenteral nediluate (în cazul omeprazolului, esomeprazolului, pantoprazolului) sau cu un comprimat sfărâmat și dizolvat în 1 ml ser fiziologic (pentru lansoprazol și rabeprazol, unde nu există formă farmaceutică pentru administrare parenterală);
- testare intradermică la concentrație de 40 mg/ml cu soluțiile de uz parenteral.

Cu toate acestea, concentrațiile utilizate de diverși autori pentru testarea intradermică variază destul de mult, conform tabelului 2.

Tabelul 2. Concentrații IPP pentru testarea prick, intradermică

(/image/4875/0/concentratii_ipp_pentru_testarea_prick_intradermica_4875.png)

Testarea intradermică s-a efectuat, în funcție și de istoricul reacției, cu concentrații variabile ale soluției de administrare parenterală – de la 0,002 sau 0,004 mg/ml până la 0,4 mg/ml, rar 4 mg/ml. Unii autori au folosit chiar soluția rezultată prin diluția unui comprimat sfărâmat în ser fiziologic și pentru testare intradermică, dar în general procedura nu este recomandată și poate genera reacții fals pozitive.

Testarea cutanată s-a dovedit a fi sigură, fără reacții sistemice raportate.

Seriile mai mari de cazuri, precum cea a lui Kepir Ozdemir⁽⁶⁾, raportează indici foarte buni în privința testelor cutanate raportate la corelarea cu testele de provocare: specificitate 100%, valoare predictivă pozitivă 100%, sensibilitate 58,3% și valoare predictivă negativă 70,8%.

De asemenea, seria publicată de Bonadonna⁽⁴⁾ concluzionează că există aceeași specificitate și aceeași valoare predictivă pozitivă, de 100%, cu o sensibilitate de 61,3% și o valoare predictivă negativă de 91,9%.

Un singur studiu amintește că probabilitatea ca testele cutanate să fie relevante pentru diagnostic descrește în timp, ele fiind indicat a fi efectuate cât mai aproape de momentul reacției, începând cu 4-6 săptămâni și până la 6-9 luni de la acesta.

Metode experimentale precum ELISA sau ImmunoCap/Phadia pentru determinarea IgE specifice la IPP (câteva la omeprazol) nu au dat rezultate satisfăcătoare, fiind negative^(11,12).

Se raportează, în schimb, până în prezent, doar două cazuri în care testele de activare celulară, alternativă, *in vitro*, pentru evidențierea hipersensibilității imediate, au fost pozitive:

CAST pozitiv pentru pantoprazol⁽¹³⁾ (și test de provocare orală de asemenea pozitiv, cu reacție de anafilaxie);

BAT - FAST pozitiv pentru omeprazol, corelat cu o testare cutanată pozitivă la acesta⁽¹⁴⁾.

Cazul de față raportează a treia ocazie în care o testare *in vitro* revine pozitivă într-un caz de anafilaxie la IPP (test CAST-ELISA) și primul caz pentru lansoprazol.

Ca opțiuni de tratament în cazurile de anafilaxie la IPP și indicație fermă de tratament antiacid, există:

- clasa antihistaminicelor H₂;
- variante de alte molecule de IPP alese conform testării cutanate prick și intradermice negative și testate prin test de provocare orală controlată intraspitalicesc;
- desensibilizare, în caz de aparentă hipersensibilitate la toți membrii clasei de IPP și de indicație absolută a acestui tratament (frecvent pentru eradicarea *Helicobacter pylori*).

Există publicat un singur caz în care s-a realizat cu succes un protocol de desensibilizare la omeprazol⁽¹⁵⁾. S-au utilizat granulele din capsulă de omeprazol diluate în soluție de bicarbonat, începându-se de la concentrația de 0,002 mg/ml, cu creșteri seriate de 18 ori la fiecare 20 de minute, pe parcursul a 5-6 ore, până la doza de 32,665 mg, pacientul tolerând ulterior omeprazolul 20 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile (conform tabelului 3). Interesant este că s-au repetat testele cutanate a doua zi după desensibilizarea reușită, acestea arătând dimensiuni mult scăzute ale papulei și eritemului.

Tabelul 3. Protocol de desensibilizare* (R. Confino-Cohen și A. Goldberg, 2006)⁽¹⁵⁾

(/image/4874/0/protocol_de_desensibilizare_4874.png)

Un alt aspect de menționat ar mai fi înscrierea clasei de IPP între recomandările grupului EAACI de interes pediatric privind hipersensibilitatea medicamentoasă pentru testare cutanată la copii, cu un nivel de evidență mai mare privind coeficienții de performanță a rezultatelor⁽¹⁶⁾, conform tabelului 4.

Tabelul 4. Nivelul de certitudine pentru recomandarea de teste cutanate la copii cu suspiciune de hipersensibilitate medicamentoasă

(/image/4873/0/nivelul_de_certitudine_pentru_recomandarea_de_teste_cutanate_la_copii_cu_suspiciune_de_hipersensibil_4873.png)

Un alt subiect de discutat este posibila cross-reactivitate cu alte molecule cu structură asemănătoare, cu nucleu imidazolic sau benzimidazolic. Cele mai utilizate clase de medicamente cu această structură sunt:

- antiprotozoare (metronidazol, tinidazol, secnidazol, ornidazol);
- antihelmintice (albendazol, mebendazol= nitro-imidazol, tiabendazol, fenbendazol, oxenbendazol, oxi-bendazol, triclabendazol);
- antifungice (ketoconazol);
- antiemice – domperidonă;
- neuroleptice – droperidol;
- antihistaminice H₁ (mizolastină, astemizol);
- antihistaminice H₂ (cimetidină).

M.A. Gonzalo-Garjito et al. au prezentat cazul unui pacient cu hipersensibilitate imediată la mizolastină, presupusă imunologică, dar fără a se putea demonstra mecanismul IgE-mediat, pacient care a tolerat ulterior omeprazolul⁽¹⁷⁾.

Într-un alt caz, raportat de R. Gonzalez-Mendiola, omeprazolul a fost bine tolerat la o pacientă cu hipersensibilitate imediată la mebendazol și albendazol⁽¹⁸⁾.

M. Kaatz et al. nu au observat cross-reactivitate între omeprazol și alți derivați de benimidazol-ketoconazol sau derivați de imidazol-metronidazol ori cimetidină⁽¹³⁾.

În cadrul acestor alte structuri benzimidazolice, se raportează cross-reactivitate patch între metronidazol, tinidazol, albendazol și ketoconazol și cross-reactivitate din punct de vedere al testării (provocării orale) între tinidazol, albendazol și metronidazol.

Concluzii

Ținând cont de acuratețea crescută a testelor cutanate în cadrul diagnosticului reacțiilor imediate la IPP, acestea se recomandă a fi executate la o gamă largă sau chiar la toți IPP când aceștia se impun în tratament, pentru a creiona tabloul de cross-reactivitate în cadrul clasei de IPP pentru fiecare pacient.

Pot fi precedate de teste de activare celulară, precum testul de activare a bazofilelor cu determinare flowcitometrică (FAST) sau chiar de testul CAST, care par a se corela pozitiv cu reactivitatea imediată la IPP.

Ulterior, acestea sunt completate de teste de provocare orală cu alternative sau, mai rar, de protocoale de desensibilizare la IPP. Acestea se recomandă a fi în concordanță cu ultimele recomandări formulate în 2014 de Position Paper „International Consensus on drug allergy”⁽¹⁹⁾.

Bibliografie

1. J Szebeni, S Fishbane, M Hedenus, S Howaldt, F Locatelli, S Patni, D Rampton, G Weiss and J Folkersen. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *British Journal of Pharmacology* (2015) 172 5025–5036.
2. Worm Margitta et al. Triggers and Treatment of Anaphylaxis, An Analysis of 4000 Cases From Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May; 111(21): 367–375.
3. PC Potter. Clinical Indications and Interpretation of the CAST. *Current Allergy & Clinical Immunology*, March 2006 Vol 19, No. 1.
4. Lombardo C & Bonadonna P. Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Allergy* (2015) 2: 110.
5. Bonadonna Patrizia et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: Diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 130, Issue 2 , 547–549.
6. Kepil Özdemir S, Öner Erkeköl F, Ünal D, Büyüktürk S, Gelincik A, Dursun A, B, Karakaya G, Bavbek S. Management of Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors: A Retrospective Experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171:54-60.
7. S Bose. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* Volume 111, Issue 6, December 2013, Pages 452-457.
8. Lin C-y, Wang C-W, Hui C-YR, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy*. 2018; 73:221–229.
9. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas JR, Vultaggio A, Brockow K, Caubet JC, Makowska J, Nakonechna A, Romano A, Montañez MI, Laguna JJ, Zanoni G, Gueant JL, Oude Elberink H, Fernandez J, S Viel, Demoly P, Torres MJ. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper on behalf of in vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 1103–1134.
10. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I, on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712.
11. Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E. IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors - cross-reacting study. *Allergy*. 2008 Sep; 63(9):1251-2.
12. Por Javier Reyes Balaguer, Ángel Campos Andreua, Dolores Hernández Fernández de Rojas. Anafilaxia secundaria a inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:799.
13. Kaatz M, Bauer A, Hipler C, Eisner P. Nonallergic anaphylaxis to pantoprazole. *Allergy*. 2002 Feb; 57(2):184.
14. Gamboa PM, Sanz ML, Urrutia I, Jáuregui I, Antépara I, Diéguez I, De Weck AL. CD63 expression by flow cytometry in the in vitro diagnosis of allergy to omeprazole. *Allergy*. 2003 Jun; 58(6):538-9.
15. Confino-Cohen R, Goldberg. Anaphylaxis to omeprazole: diagnosis and desensitization protocol. *A. Ann Allergy Asthma Immuno*, 2006 Jan; 96(1):33-6.
16. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet J-C, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149–161.
17. Gonzalo-Garijo MA, Jiménez-Ferrera G, Bobadilla-González P, Córdoba-Durán C. Hypersensitivity Reaction to Mizolastine: Study of Cross Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(6): 391-393.
18. Gonzalez-Mendiola R, Martínez Borque N, Palomeque Rodríguez T, Torrecillas Toro M, Martínez Bohigas D. Type I allergic reaction to benzimidazole antihelmintics. *Allergy*. 2007 Jun; 62(6):713-4.
19. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–437.

MedicHub

[Acasă \(/acasa\)](#)

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

[Știri \(/stiri\)](#)

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

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

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

[MedicHub.ro](https://www.facebook.com/MedicHub.ro/) (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România

CUI: 16136719

Nr. Reg. Com. J40/2001/2004