

POSITION PAPER- ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Θέση ομοφωνίας EAACI/ENDA: Διάγνωση και διαχείριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) στα παιδιά και τους εφήβους.

Mona Kidon¹  | Natalia Blanca-Lopez² | Eva Gomes³ | Ingrid Terreehorst⁴ |
Luciana Tanno^{5,6,7} | Claude Ponvert⁸  | Chiang Wen Chin⁹ | Jean Christoph Caubet¹⁰ |
Ozge Soyer¹¹ | Francesca Mori¹² | Miguel Blanca¹³ | Marina Atanaskovic-Markovic¹⁴ 

¹The Pediatric Allergy Clinic, Sheba Medical Center, Tel Hashomer and the Sackler Faculty of Medicine, Safra Children's Hospital, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

²Allergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

³Allergy and Clinical Immunology Department, CHP, Porto, Portugal

⁴Department of ENT and Pediatrics, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands

⁵Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brazil

⁶Division of Allergy, Department of Pulmonology, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

⁷UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, Sorbonne Universités, Paris, France

⁸Paediatric Pulmonology & Allergy Service, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

⁹Department of Paediatrics, Kangar Kerbau Women's and Children's Hospital, Singapore, Singapore

¹⁰Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

¹¹Pediatric Allergy Department, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

¹²Allergy Unit, Department of Pediatric Medicine, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

¹³Allergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Spain University, Madrid, Spain

¹⁴University of Belgrade, Faculty of Medicine, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

Αλληλογραφία

Mona Kidon, The Pediatric Allergy Clinic, Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer and the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

Email: mona.kidon@sheba.health.gov.il

Χρηματοδότηση

EAACI

Συντάκτης: Marina Atanaskovic-Markovic

Abstract

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται ευρέως στον παιδιατρικό πληθυσμό ως αντιπυρετικά/αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρόλο που μοιάζουν με αυτές των ενηλίκων, παρουσιάζουν μοναδικά ζητήματα διάγνωσης και διαχείρισης. Τα δημοσιευμένα δεδομένα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι σχετικά σπάνια και στερούνται ομοφωνίας, σταδιακά όμως πληθαίνουν. Η παρούσα δημοσίευση αποτελεί μία περίληψη των μέχρι τώρα γνώσεων μας και των θέσεων ομοφωνίας, χρησιμοποιώντας τα δημοσιευμένα δεδομένα και τη γνώμη των ειδικών από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Φαρμακευτικής Αλλεργίας (European Network of Drug Allergy, ENDA) και την ομάδα ενδιαφέροντος για τη φαρμακευτική υπερευαισθησία της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). Αυτό το position paper (θέση ομοφωνίας) αποτελεί μία περίληψη των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και τη διαχείριση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ για τα παιδιά και τους εφήβους.

Λέξεις-κλειδιά

Έφηβος, παιδί, EAACI, φαρμακευτική υπερευαισθησία, ENDA, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΜΣΑΦ, position paper

1 | ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ΦΑΥ) (Drug hypersensitivity reactions, DHR) ταξινομούνται ως ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Β. Πρόκειται για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικών σκευασμάτων που μοιάζουν κλινικά με αλλεργία και είναι μη προβλέψιμες, επιβλαβείς και ακούσιες αντιδράσεις σε φάρμακο που λαμβάνεται στη συνήθη χρησιμοποιούμενη δόση από ανθρώπους. Περιλαμβάνουν πολλούς διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους και ποικίλλουν στον τρόπο έναρξης και τη σοβαρότητά τους.¹

Αν και ορισμένες ομάδες φαρμάκων, όπως τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας μέσω ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών σε όλες τις ηλικίες,² άλλες, όπως π.χ. τα σκιαγραφικά, τα μυοχαλαρωτικά, τα ΜΣΑΦ και τα οπιοειδή, μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις μέσω διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων και μη ανοσολογικών.³ Όταν οι αντιδράσεις μεσολαβούνται από συγκεκριμένους ανοσολογικούς μηχανισμούς, είναι επίσης γνωστές ως αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ όταν εμπλέκονται ή πιθανολογούνται μη ανοσολογικοί μηχανισμοί, αυτές ταξινομούνται ως αντιδράσεις μη αλλεργικής υπερευαισθησίας.⁴

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως από όλες τις ηλικιακές ομάδες, βρέφη, παιδιά και ενήλικες. Παγκοσμίως εκατομμύρια άνθρωποι τα λαμβάνουν καθημερινά, καθώς πολλά από αυτά τα φάρμακα διατίθενται ελεύθερα, χωρίς ιατρική συνταγή.⁵ Τα παιδιά καθώς μεγαλώνουν, εκτός από την παρακεταμόλη και την ιβουπροφαίνη, λαμβάνουν και άλλα φάρμακα που συνήθως συνταγογραφούνται στους ενήλικες, όπως δικλοφαινάκη, διπυρόνη, οξικάμες και ακετυλο-σαλικυλικό οξύ (acetyl-salicylic acid, ASA).^{6,7} Επίσης, σε ορισμένες ιατρικές καταστάσεις, μπορεί να λάβουν ινδομεθακίνη, ασθενείς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (cyclooxygenase, COX) -1 ή εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 και άλλα.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα αντιβιοτικά είναι μακράν τα φαρμακευτικά σκευάσματα που εμπλέκονται πιο συχνά σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ενώ σε ορισμένες μελέτες τα αντιβιοτικά είναι το πιο συχνό αίτιο των ΦΑΥ σε μικρά παιδιά,⁸ άλλες μελέτες δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ είναι το πιο συχνό αίτιο, τόσο στα παιδιά όσο και τους εφήβους, ιδίως σε περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων.^{9,10} Οι αποκλίσεις μεταξύ των μελετών μπορούν να εξηγηθούν από διαφορές στον πληθυσμό που μελετήθηκε, στον τρόπο κατανάλωσης των φαρμάκων, στα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν και στον χρόνο εντός του οποίου πραγματοποιήθηκε η μελέτη.¹¹

Υπάρχει ολοένα αυξανόμενη ανάγκη για την εξειδικευμένη αξιολόγηση των παιδιών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ. Αν και σε πολλές περιπτώσεις οι αντιδράσεις είναι ήπιες και μη απειλητικές για τη ζωή, εντούτοις περιορίζουν τη μελλοντική χορήγηση αυτών των φαρμάκων στα παιδιά που τις παρουσίασαν. Σε πολλές περιπτώσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό, η υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ αφορά όλη την φαρμακευτική κατηγορία/κλάση και τα παιδιά συχνά αναπτύσσουν αντιδράσεις και μετά τη λήψη εναλλακτικών φαρμάκων, είτε ως αντιπυρετικά είτε ως αντιφλεγμονώδη.

Αν και οι οδηγίες που βασίζονται κυρίως σε δεδομένα ενηλίκων είναι χρήσιμες,^{12,13} μπορεί να μην είναι οι βέλτιστες ή έστω επαρκείς. Υπάρχει ανάγκη για δεδομένα από δημοσιευμένες παιδιατρικές μελέτες, καθώς και τη γνώμη και την εμπειρία εξειδικευμένων ιατρών, προκειμένου να προσεγγιστούν ειδικά προβλήματα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Σύμφωνα με τις δηλώσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), το εύρος της παιδικής ηλικίας είναι έως τα 10 έτη και της εφηβείας από τα 10 έως τα 19 έτη. (http://www.who.int/topic/teencent_health/en/). Στο τρέχον άρθρο θεωρήθηκε ότι και οι έφηβοι περιλαμβάνονται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί αρκετές ανασκοπήσεις σχετικά με το θέμα, συνοψίζοντας τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα¹⁴⁻¹⁶, ωστόσο δεν υπάρχει ακόμη μια ενοποιημένη προσέγγιση στα παιδιά, καθώς ελλίπουν ομόφωνες κατευθυντήριες οδηγίες.

Το παρόν άρθρο αποτελεί ένα έγγραφο συναίνεσης των ENDA (Ευρωπαϊκό Δίκτυο Φαρμακευτικής Αλλεργίας) / EAACI (Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας) και επικεντρώνεται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ σε παιδιά και εφήβους. Ο σκοπός του είναι να παράσχει μια πρακτική καθοδήγηση/κατευθυντήρια οδηγία για την αξιολόγηση και διαχείριση παιδιών και εφήβων με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.

2 | ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως *αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ* ορίζονται οι «καταστάσεις που μοιάζουν κλινικά με αλλεργία που προκαλούν αντικειμενικά αναπαραγώγιμα συμπτώματα ή σημεία, τα οποία ξεκινούν μετά από έκθεση σε φάρμακα αυτής της ομάδας, σε δόση ανεκτή από φυσιολογικά άτομα». Σε αυτές περιλαμβάνονται οι αλλεργικές και οι μη αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Ως *αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ* ορίζονται οι «αντιδράσεις υπερευαισθησίας που προκαλούνται από τα ΜΣΑΦ οι οποίες πυροδοτούνται/ μεσολαβούνται από ανοσολογικό μηχανισμό», όπως οι IgE-εξαρτώμενες ή οι μεσολαβούμενες από τα T-λεμφοκύτταρα.

Η επί του παρόντος χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση καθορίστηκε από μια ομάδα εμπειρογνομόνων/ειδικών της Ομάδας Εργασίας για τα ΜΣΑΦ της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας.¹³

Ο όρος *εκλεκτική αντιδραστικότητα* (Selective Reactor, SR) χρησιμοποιείται για περιπτώσεις στις οποίες η κλινική εκδήλωση οφείλεται σε ένα μόνο φάρμακο ή μία μόνο υποκατηγορία ΜΣΑΦ, με καλή ανοχή σε άλλες υποκατηγορίες. Γενικά, αυτός ο όρος περιλαμβάνει αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ.

Υπάρχουν δύο καλά καθορισμένοι φαινότυποι εκλεκτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ

1. Εκλεκτικά εκλυόμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση, αγγειοοίδημα και / ή αναφυλαξία (Selective NSAID-induced urticaria, angioedema, and/or anaphylaxis, SNIUAA): Πρόκειται για άμεσες αντιδράσεις, πιθανώς μεσολαβούμενες από ένα ειδικό αντίσωμα IgE.
2. Εκλεκτικά εκλυόμενες από ΜΣΑΦ επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Selective NSAID-induced delayed type HS reactions, SNIDR): Αυτές είναι αντιδράσεις που συμβαίνουν εντός 24-48 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, αν και το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο. Πιθανότατα μεσολαβούνται από ειδικές αποκρίσεις T-κυττάρων.

Ο όρος *πολλαπλή/δισταυρούμενη αντιδραστικότητα* ή σύμφωνα με την τρέχουσα ταξινόμηση αντιδράσεις *πολλαπλής/δισταυρούμενης δυσανεξίας* (cross-intolerance, CI), χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου οι κλινικές εκδηλώσεις προκαλούνται από περισσότερες από μία υποκατηγορίες ΜΣΑΦ και στον οποίων την παθοφυσιολογία πιθανολογείται η εμπλοκή φαρμακολογικών μηχανισμών. Στις αντιδράσεις αυτές, ένας συνδυασμός της αναστολής του COX-1 με ένα εγγενές ρυθμιστικό ελάττωμα στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος πυροδοτεί έναν βιοχημικό καταρράκτη, που περιλαμβάνει τη σύνθεση/δημιουργία λευκοτριενίων (LTs) και την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα.

Επί του παρόντος, υπάρχουν τρεις καλά καθορισμένοι φαινότυποι αντιδράσεων *πολλαπλής δυσανεξίας* στα ΜΣΑΦ:

1. Εκλυόμενη από ΜΣΑΦ αναπνευστική νόσος (NSAIDs-exacerbated respiratory disease, NERD): εκδηλώνεται κυρίως ως βρογχική απόφραξη, δύσπνοια και / ή ρινική συμφόρηση / ρινόρροια και εμφανίζεται σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια (αναπνευστική) νόσο των αεραγωγών.
2. Εκλυόμενη από ΜΣΑΦ δερματική νόσος (NSAIDs-exacerbated cutaneous disease, NECD): κνίδωση και / ή αγγειοοίδημα που εμφανίζεται σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης.
3. Προκαλούμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση/αγγειοοίδημα (NSAIDs-induced urticaria/angioedema, NIUA): εκδηλώνεται με πομφούς και / ή αγγειοοίδημα σε κατά τ' άλλα υγιή παιδιά.

Ο όρος *ανάμικτη ή μικτή αντίδραση* έχει χρησιμοποιηθεί για εκείνες τις περιπτώσεις αντιδράσεων *δισταυρούμενης/πολλαπλής δυσανεξίας* όπου συνυπάρχουν αναπνευστικές και δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν είτε ταυτόχρονα, είτε αλληλοδιαδόχως.¹⁴ Καθώς αυτός ο τύπος αντίδρασης παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό παιδιών και εφήβων, θα μπορούσε να συμπεριληφθεί ως ξεχωριστός φαινότυπος στην κλινική ταξινόμηση ή καλύτερα ως μέρος μιας πολυσυστηματικής, αναφυλακτικού τύπου αντίδρασης, της επαγόμενης από ΜΣΑΦ κνίδωσης / αγγειοοιδήματος με / χωρίς αναπνευστικά και συστηματικά συμπτώματα αναφυλαξίας (NSAIDs-induced urticaria/angioedema with/without respiratory and systemic symptoms of anaphylaxis, NIUAA).¹⁷

Η ταξινόμηση των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι ένα κρίσιμο βήμα για τη διαχείριση αυτών των ασθενών και τον αλλεργιολογικό έλεγχο που πρέπει να διενεργηθεί.

Ωστόσο, η καθιέρωση μιας διαγνωστικής ταξινόμησης για την υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι δύσκολη καθώς:

(i) είναι συχνή η παρουσία συμπαράγοντων (π.χ. λοιμώξεις, άσκηση) και υποκείμενων καταστάσεων (ii) ελλείπουν αξιόπιστες *in vivo* ή *in vitro* διαγνωστικές μέθοδοι (iii) υπάρχουν περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού των φαρμάκων με την ηλικία και την επίδραση τους στην υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ (iv) υπάρχει ποικιλομορφία/μεταβλητότητα των κλινικών εκδηλώσεων (v) απουσιάζουν παγκόσμια συγκρίσιμα επιδημιολογικά δεδομένα και (vi) σπανίζουν τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στη φυσική πορεία της νόσου.

Τελευταία, δημοσιεύονται ολοένα και περισσότερες μελέτες, που περιλαμβάνουν επικυρωμένα κλινικά δεδομένα, ικανά να υποστηρίξουν μια καλύτερη ταξινόμηση για τον παιδιατρικό πληθυσμό.¹⁸⁻²²

Με βάση τα έως τώρα δεδομένα, προτείνουμε την εφαρμογή μιας απλοποιημένης ταξινόμησης, που φαίνεται στον πίνακα 1, για τις μικρότερες ηλικίες, για παιδιά κάτω των 10 ετών και μια πιο λεπτομερή ταξινόμηση, προσαρμοσμένη με μικρές τροποποιήσεις από τις συστάσεις των ενηλίκων, για τα μεγαλύτερα παιδιά εφηβικής ηλικίας, που αναφέρεται λεπτομερώς στον πίνακα 2. Το σκεπτικό αυτής της επιλογής είναι ότι (i) στα μικρά παιδιά, οι περισσότερες αντιδράσεις είναι μη ανοσολογικού τύπου, αντιδράσεις *πολλαπλής/δισταυρούμενης δυσανεξίας*, με πολύ συχνή την παρουσία συμπαράγοντων (ii) στα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους (οι παρατηρούμενες κλινικές εικόνες) μοιάζουν με αυτά των ενηλίκων, με τη διαφορά ότι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις (εμπλοκή περισσοτέρων του ενός οργάνων) είναι αρκετά συχνές, ώστε να απαιτείται τροποποίηση της τρέχουσας ταξινόμησης.

Πιστεύουμε ότι η αναθεωρημένη στοχευμένη ταξινόμηση θα συμβάλει στην κατάλληλη διαχείριση παιδιών με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ. Εντούτοις, είναι πιθανό η ταξινόμηση να αλλάξει στο μέλλον αν προκύψουν νέα δεδομένα για την παθοφυσιολογία και τη μακροχρόνια φυσική πορεία της νόσου.

3 | ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Ταξινόμηση των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ για τα παιδιά ηλικίας 0-10 ετών

| Διασταυρούμενη/πολλαπλή αντιδραστικότητα | Τύπος αντίδρασης | Κλινική εικόνα | Χρόνος Αντίδρασης | Προτεινόμενος μηχανισμός | Επίδραση συμπαράγοντων |
|---|---|---|--|--------------------------|------------------------|
| Αντιδράσεις πολλαπλής δυσανεξίας/αντιδραστικότητας (Μη αλλεργικές) | Μη αλλεργική ΦΑΥ στα ΜΣΑΦ (NERD, NECD, NIUAA) | Κνίδωση, αγγειοίδημα, δύσπνοια, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία | Άμεσα (συνήθως από λεπτά έως αρκετές ώρες μετά την έκθεση) | Αναστολή του COX-1 | Πιθανή |
| Αντιδράσεις εκλεκτικής αντιδραστικότητας (Αλλεργικές) | Εκλεκτικά εκλυόμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση/αγγειοίδημα ή αναφυλαξία (SNIUAA) | Κνίδωση, αγγειοίδημα, αναφυλαξία | Άμεσα (<1ώρα) | IgE-μεσολαβούμενη | Άγνωστο |
| | Εκλεκτικά εκλυόμενες από ΜΣΑΦ επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (SNIDR) | Ποικίλα συμπτώματα και εμπλεκόμενα όργανα (π.χ. σταθερό δερματικό εξάνθημα, SJS/TEN, νεφρίτιδα) | Καθυστερημένη έναρξη (συνήθως > 24 ώρες μετά την έκθεση) | T-κυτταρομεσολαβούμενη | Άγνωστο |

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα; COX-1, κυκλοξυγενάση 1; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Ταξινόμηση των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ για μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους (10-19 ετών)

| Διασταυρούμενη/πολλαπλή αντιδραστικότητα | Τύπος αντίδρασης | Κλινική εικόνα | Χρόνος εμφάνισης | Πιθανός μηχανισμός | Επίδραση συμπαράγοντων και/ή υποκείμενων καταστάσεων |
|--|--|--|---|----------------------------------|--|
| Αντιδράσεις πολλαπλής δυσανεξίας/αντιδραστικότητας (μη αλλεργικές) | Παροξυνόμενη από ΜΣΑΦ αναπνευστική νόσος (NERD) | Βρογχική απόφραξη, δύσπνοια και / ή ρινική συμφόρηση, ρινόρροια | Άμεσα (συνήθως από λεπτά ως κάποιες ώρες μετά την έκθεση) | Αναστολή του COX-1 | Ισχυρή (Άσθμα, Ρινοκολπίτιδα) |
| | Παροξυνόμενη από ΜΣΑΦ δερματική νόσος (NECD) | Πομφόι ή/και αγγειοίδημα | | Αναστολή του COX-1 | Ισχυρή (Χρόνια κνίδωση) |
| | Προκαλούμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση/αγγειοίδημα/αναφυλαξία (NIUAA) | Πομφόι ή/και αγγειοίδημα με/ χωρίς αναπνευστικά συμπτώματα | | Άγνωστος, πιθανώς αναστολή COX-1 | Άγνωστη |
| Αντιδράσεις εκλεκτικής αντιδραστικότητας (αλλεργικές) | Εκλεκτικά εκλυόμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση/αγγειοίδημα ή αναφυλαξία (SNIUAA) | Πομφόι, αγγειοίδημα, αναφυλαξία | Καθυστερημένη έναρξη (συνήθως > 24 ώρες μετά την έκθεση) | IgE-μεσολαβούμενη | Άγνωστη |
| | Εκλεκτικά εκλυόμενες από ΜΣΑΦ επιβραδυνόμενες αντιδράσεις (SNIDR) | Αντιδράσεις από δέρμα και βλεννογόνους (π.χ. κηλιδο-βλατιδώδες εξάνθημα, σταθερό δερματικό εξάνθημα) | | T-κυτταρομεσολαβούμενη | Άγνωστη |
| | | Σύνθετες καταστάσεις υπερευαισθησίας (π.χ. οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, ΦΑΥ με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, SJS/TEN) | | | |
| | | Οργανοειδικές διαταραχές (π.χ. νεφρίτιδα, ηπατίτιδα) | | | |

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα; COX-1, κυκλοξυγενάση 1; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

4 | ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλούν συμπτώματα από το δέρμα, το αναπνευστικό σύστημα ή και τα δύο και μπορεί επίσης να προκαλέσουν άλλες οργανο-ειδικές βλάβες. Οι αντιδράσεις μπορεί να μεσολαβούνται από ειδικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς ή ενδέχεται να απελευθερώνονται μεσολαβητές απουσία ειδικής ανοσολογικής αναγνώρισης.¹³ Αυτά τα μοτίβα αντιδράσεων, αν και μπορούν να συμβούν σε οποιαδήποτε ηλικία, φαίνεται να έχουν κλινικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούνται με την ηλικία.^{14,15}

Τα περισσότερα από τα δημοσιευμένα δεδομένα σε παιδιά προέρχονται από περιγραφές μεμονωμένων ή/και μικρών σειρών κλινικών περιπτώσεων και ως εκ τούτου υπάρχει βαθμός υποκειμενικότητας, ενώ σε λίγες μόνο μελέτες τα δεδομένα επαληθεύονται με πρόκληση. Για την ηλικιακή ομάδα των εφήβων, τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ προέρχονται από μελέτες όπου οι έφηβοι αποτελούν μέρος μιας σειράς που περιλαμβάνει και ενήλικες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ποσοστό μικρότερο του 20% των ασθενών που περιλαμβάνονται στις μελέτες αυτές είναι ηλικίας κάτω των 20 ετών.¹⁰ Το δεύτερο μεγάλο πρόβλημα είναι ότι σε κάποιες μελέτες εξετάζονται μόνο συγκεκριμένα φάρμακα^{23,24} ή κλινικές εκδηλώσεις όπως το άσθμα ή η κνίδωση και το αγγειοίδημα, ενώ σε άλλες υπάρχει μία σφαιρική αξιολόγηση των ποικίλων κλινικών οντοτήτων στις διάφορες επιμέρους ηλικιακές ομάδες.^{25,26}

Ωστόσο, με βάση τις πληροφορίες που παρέχονται από αυτές τις μελέτες, μπορούμε με αναγωγή να υποθέσουμε ότι η επίπτωση και η σχετική συχνότητα των κύριων κλινικών οντοτήτων των αντιδράσεων εκλεκτικής ή πολλαπλής αντιδραστικότητας στην ηλικιακή ομάδα των εφήβων είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων.^{14,15}

Έτσι, η προκαλούμενη από ΜΣΑΦ κνίδωση με ή χωρίς αγγειοίδημα (NIUA) αντίδραση πολλαπλής αντιδραστικότητας είναι η πιο συχνή κλινική οντότητα, ακολουθούμενη από τις αντιδράσεις με συμμετοχή του αναπνευστικού. Συχνές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι και οι αντιδράσεις με συνδυασμό δερματικών και αναπνευστικών συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς με πολλαπλή αντιδραστικότητα εμφανίζουν κατεξοχήν δερματικά συμπτώματα και στη συνέχεια ακολουθούν συμπτώματα από το αναπνευστικό, τότε αυτές οι αντιδράσεις συχνά αποκαλούνται μικτές αντιδράσεις, που με βάση την παρούσα ομοφωνία περιλαμβάνονται στην τροποποιημένη κατάταξη των NIUAA. Εναλλακτικά και οι δύο τύποι αντιδράσεων μπορεί να

συμβούν στα πλαίσια αναφυλαξίας σε ασθενή με εκλεκτική, IgE-μεσολαβούμενη αντίδραση με ποικίλη βαρύτητα.²⁵

Η υπερευαισθησία στην ασπιρίνη στους ενήλικες με χρόνια κνίδωση (CU) παρατηρείται σε ποσοστό 10% -40%²⁸ και ταξινομείται ως NECD. Η αναφερόμενη επίπτωση των αντιδράσεων φαρμακευτικής υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη σε παιδιά και εφήβους με χρόνια κνίδωση είναι 24%.²⁹

Στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν συναντούμε συνήθως την κλασική τριάδα του Sumpter.³⁰ Στα παιδιά η ρινίτιδα μπορεί να είναι συχνότερη από το άσθμα ως συνοδή κατάσταση και έμμεσα δεδομένα δείχνουν ότι σε αυτά είναι συχνότερη η παρουσία αποτίας σε σχέση με τους ενήλικες με NERD.²²

Οι παράγοντες που καθορίζουν τον τύπο και την κλινική εικόνα μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Η σχετική αναλογία αντιδράσεων πολλαπλής έναντι εκλεκτικής αντιδραστικότητας σε σειρές μελετών σε παιδιατρικούς ασθενείς ποικίλλει από 25% έως 70%.^{17,20,21,26,31,32} Πρόσφατα δεδομένα που συγκρίνουν τις κλινικές οντότητες κνίδωση ή/και αγγειοίδημα, αναφυλαξία και αναπνευστικές εκδηλώσεις μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 2-14 ετών έναντι εφήβων και νεαρών ενηλίκων ηλικίας 15-20 ετών,³³ έδειξαν σημαντικά συχνότερη εμφάνιση αγγειοιδήματος με ή χωρίς κνίδωση στις μικρότερες ηλικίες και αναφυλαξίας στους εφήβους. Επίσης, στις μικρότερες ηλικίες ήταν πιο συχνές οι αντιδράσεις στους άρρηνες.

Ένα ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη νεαρότερη ηλικιακή ομάδα δεν σχετίζεται απαραίτητα με μια τεκμηριωμένη με πρόκληση διάγνωση ΦΑΥ. Στην ομάδα με τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας ήταν πιθανότερη η τεκμηρίωση της ΦΑΥ με θετική δοκιμασία πρόκλησης.^{33,34}

Μία σπάνια περιγραφόμενη οντότητα σε ενήλικες, το προκαλούμενο από ΜΣΑΦ κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα επιβραδυνόμενης εμφάνισης στα πλαίσια λοίμωξης, είναι πολύ συχνή στα παιδιά και δεύτερη σε συχνότητα μετά από αυτή που σχετίζεται με τη χρήση αντιβιοτικών αμινοπενικιλίνης.^{35,36}

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να είναι σημαντικοί συμπαράγοντες, ιδίως στους εφήβους, στην ανάπτυξη τροφο- και φαρμακο- επαγόμενης κνίδωσης και αναφυλαξίας που προκαλείται από άσκηση.³⁷⁻³⁹ Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, όπως εξάλλου και αυτοί που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις των ΦΑΥ στα ΜΣΑΦ με τα αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα στα παιδιά.⁴⁰

Σημεία-κλειδιά: Υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ στον παιδιατρικό πληθυσμό

- Η κλασική επιτεινόμενη από ΜΣΑΦ αναπνευστική νόσος (NERD) είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά, μπορεί να εμφανίζεται ως ρινίτιδα αντί για άσθμα.

- Αυξημένη συχνότητα πολλαπλής αντιδραστικότητας, μειωμένη συχνότητα εκλεκτικών αλλεργικών αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό, αν και μπορεί να αναφέρονται κατά τόπους διαφοροποιήσεις.

- Το μεμονωμένο περικογχικό αγγειοίδημα, προκαλούμενο από ΜΣΑΦ, είναι ιδιαίτερα συχνό σε παιδιά σχολικής ηλικίας, εφήβους και νεαρούς ενήλικες.

- Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις αποτελούν το 9% -40% των αντιδράσεων που προκαλούνται από ΜΣΑΦ στα παιδιά, ποσοστό συχνότερο σε σχέση με τους ενήλικες.

5 | ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αν και συνταγογραφούνται λιγότερο συχνά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, τα ΜΣΑΦ θεωρούνται ταυτόχρονα με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, η πιο κοινή αιτία ΦΑΥ.^{9,14,41-45} Περίπου το 12,5% των αναφερόμενων σοβαρών ή και θανατηφόρων αντιδράσεων σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, προκαλούνται από την ινδομεθακίνη, την παρακεταμόλη ή την ιβουπροφαίνη, αν και δεν παρέχεται σαφής ταξινόμηση των αντιδράσεων.⁴⁶

Σε γενικές γραμμές τα ΜΣΑΦ είναι καλά ανεκτά στα παιδιά. Σε μία μεγάλη μελέτη των Lesko et al⁴⁷ σε περισσότερα από 55 000 παιδιά που έλαβαν ιβουπροφαίνη κατά τη διάρκεια μίας οξείας εμπύρετης νόσου, αναφέρεται εμφάνιση άσθματος σε ποσοστό 0.08% των περιπτώσεων και πολύμορφου ερυθήματος στο 0.005% των ασθενών. Οι περισσότερες από αυτές τις ούτως ή άλλως σπάνιες αντιδράσεις θα μπορούσαν να αποδοθούν στη λοίμωξη που προκάλεσε το εμπύρετο. Πιο πρόσφατα, σε μία αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε στην Ασία, η χρήση ΜΣΑΦ και ιδίως η βραχυχρόνια κατανάλωση ασπιρίνης, ιβουπροφένης και δικλοφενάκης, συσχετίστηκε άμεσα με ασθματικούς παροξυσμούς στα παιδιά.⁴⁸

Καθώς το ακετυλο-σαλικυλικό σε γενικές γραμμές δε συνταγογραφείται στα παιδιά, η εμπλοκή του στην πρόκληση αντιδράσεων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι εξαιρετικά μικρή και σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, ενώ στους ενήλικες, εμπλέκεται σε σημαντικό βαθμό στις αναφερόμενες από τον ασθενή ή τις διαγνωσμένες από ιατρό αντιδράσεις στα ΜΣΑΦ.¹³ Στο παρελθόν, όταν η ασπιρίνη δινόταν συχνά ως αντιπυρετικό στα παιδιά, ο επιπολασμός των ΦΑΥ στο ASA στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν περίπου 0,3%, παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε στην ίδια μελέτη στους ενήλικες.⁴⁹

Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με διάγνωση αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ αναζητούν ιατρική φροντίδα πριν από την ηλικία των 18 ετών.²² Σε μια μεγάλη έρευνα με χρήση ερωτηματολογίων στην Ευρώπη, ο επιπολασμός των ΦΑΥ στα ΜΣΑΦ σε άτομα ηλικίας μεταξύ 10 και 20 ετών εκτιμήθηκε σε ποσοστό περίπου 10% και ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.⁵⁰ Υπάρχει ωστόσο, σημαντική διακύμανση μεταξύ των δημοσιευμένων δεδομένων, πιθανώς λόγω γεωγραφικών διαφορών,²² διαφορών στον πληθυσμό και τις υποομάδες- εθνότητες που κάθε μελέτη περιλαμβάνει⁵¹, καθώς και λόγω των διαφορετικών ορισμών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, αλλά και εξαιτίας άλλων παραγόντων.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασιατικό πληθυσμό, περίπου το ένα τρίτο των παιδιών με οξείες ΦΑΥ σε ΜΣΑΦ σε νοσοκομειακό περιβάλλον ήταν 6 ετών ή μικρότερα⁴² Τα παιδιά που εμφάνισαν ΦΑΥ σε ΜΣΑΦ πριν τον 6ο χρόνο ζωής είχαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα αντιδράσεων στην παρακεταμόλη σε σχέση με αυτά που εμφάνισαν ΦΑΥ σε ΜΣΑΦ σε μεγαλύτερη ηλικία (83% σε παιδιά με πρώιμη έναρξη έναντι 46% στα ηλικίας > 6 ετών), καθώς και χαμηλή συχνότητα παρουσίας αναπνευστικών συμπτωμάτων.⁵² Παρόλα αυτά, καθώς αυτά τα παιδιά αυτής της μελέτης παρουσιάστηκαν στο αλλεργιολογικό τμήμα ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου, ενδέχεται να υπάρχει μία μεροληπτική

επιλογή ασθενών/αυξημένη καταγραφή των πιο σοβαρών αντιδράσεων.

Σε αντίθεση με τα δημοσιευμένα δεδομένα που αφορούν σε ενήλικες με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, στα παιδιά, ειδικά στις μικρότερες ηλικίες, τα αγόρια προσβάλλονται εξίσου συχνά, αν όχι συχνότερα, από τα κορίτσια.^{11,18,33}

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα πιο συχνά εμπλεκόμενα σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας ΜΣΑΦ είναι η ιβουπροφένη και η παρακεταμόλη.^{16,17}

Σημαντικός αριθμός παιδιών με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας από ΜΣΑΦ εξετάζεται από δερματολόγους. Η συχνότερα εμφανιζόμενη κλινική εικόνα αντίδρασης υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ σε ασθενείς που επισκέπτονται παιδοδερματολόγο είναι το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και η κνίδωση / αγγειοοίδημα.³⁶

Σε όλες τις ηλικίες, η φαρμακευτική αλλεργία, συμπεριλαμβανομένης και αυτής στα ΜΣΑΦ, είναι πιθανότερο να επιβεβαιωθεί σε ενήλικες παρά στα παιδιά. Τα παιδιά έχουν μικρότερη έκθεση σε φάρμακα και παρουσιάζουν συχνότερα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα λόγω οξείας λοίμωξης.⁵³ Εντούτοις, τα σχετιζόμενα με τη λήψη ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης εξανθήματα στα παιδιά καταλαμβάνουν την 4^η και 5^η θέση, αντίστοιχα, στη σύνοψη όλων των φαρμακευτικών αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στην ευρωπαϊκή ιατρική υπηρεσία συνολικά για παιδιά και ενήλικες.⁵⁴

5.1 | Διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά

Το διαγνωστικό πρωτόκολλο για τη διερεύνηση μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ σε παιδιά και εφήβους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον πιθανολογούμενο μηχανισμό αντίδρασης και την πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης επίμονων συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, σε ένα μικρό, συνήθως υγιές παιδί, που έχει παρουσιάσει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στα πλαίσια μιας εμπύρετης νόσου 24 ώρες μετά τη λήψη μιας δόσης παρακεταμόλης, υπάρχει σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα το εξάνθημα να είναι ιογενούς αιτιολογίας, παρά αποτέλεσμα μιας αλλεργικής αντίδρασης. Στην περίπτωση αυτή μια σύντομη δοκιμασία φαρμακευτικής πρόκλησης, κατά την οποία το παιδί θα λάβει μια πλήρη δόση κατάλληλη για την ηλικία και βάρος του σε μία ημέρα, ενώ θα βρίσκεται υπό παρακολούθηση, μπορεί να είναι η μόνη κατάλληλη αξιολόγηση, αν χρειάζεται.

Ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι η δοκιμασία πρόκλησης⁸ Στην κλινική πράξη, οι δερματικές δοκιμασίες ή οι εργαστηριακές εξετάσεις στα περισσότερα παιδιά είναι μικρής διαγνωστικής αξίας.

| | Φαρμακοτεχνική μορφή | Δερματικό τεστ | Διαδερμικό τεστ |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ακετανομιφαίνη | Perfalgan® | 10 mg/mL | 1 mg/mL |
| Μεταμιζόλη | Novalgin® | 40-400 mg/mL 400 mg/mL | 0.4-4 mg/mL 40 mg/mL |

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Συγκεντρώσεις φαρμακοτεχνικών μορφών μεταμιζόλης και παρακεταμόλης σε δερματικές και διαδερμικές δοκιμασίες

5.1| Διάγνωση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ σε παιδιά

5.1.1 Δοκιμασίες in vivo-Δερματικές δοκιμασίες Ο μηχανισμός των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (ΑΥ) στα ΜΣΑΦ με διασταυρούμενη εκλεκτικότητα (CI) δεν είναι ανοσολογικά μεσολαβούμενος. Γι αυτό και δεν υπάρχει κάποια ένδειξη για τη διεξαγωγή δερματικών δοκιμασιών στη διερεύνηση αυτού του τύπου των αντιδράσεων. Οι δερματικές δοκιμασίες στη διάγνωση της εκλεκτικά εκλυόμενης από ΜΣΑΦ κνίδωσης/αγγειοοίδηματος ή αναφυλαξίας (SNIUAA): Τα δερματικά τεστ έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση των άμεσων αντιδράσεων στη μεταμιζόλη, τη διπυρόνη και την παρακεταμόλη στα παιδιά. Όπως και με άλλες δοκιμασίες για τη διάγνωση της της φαρμακευτικής αλλεργίας, τα διαδερμικά τεστ μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα, όμως ένα αρνητικό τεστ, δεν αποκλείει τη διάγνωση και όλα τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιώνονται με προκλήσεις. Οι μορφές και οι αραιώσεις των φαρμάκων για διενέργεια δερματικών δοκιμασιών στα παιδιά χρειάζεται να επιβεβαιωθούν περαιτέρω. Επί του παρόντος, η διαγνωστική χρήση σταθμισμένων δερματικών δοκιμασιών σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται.^{20,26} Δες τον πίνακα 3 για τις προτεινόμενες συγκεντρώσεις και μορφές της μεταμιζόλης/διπυρόνης και της παρακεταμόλης για τις δερματικές και τις διαδερμικές δοκιμασίες. Οι δερματικές δοκιμασίες στη διάγνωση των εκλεκτικά εκλυόμενων από τα ΜΣΑΦ επιβραδυνόμενων αντιδράσεων (SNIDR): Τα δεδομένα που εστιάζουν στη χρησιμότητα των δερματικών τεστ στα παιδιά με SNIDR δεν είναι διαθέσιμα σε αυτή τη χρονική στιγμή.

5.1.2|Εργαστηριακές δοκιμασίες

Ο διαθέσιμος αριθμός δοκιμασιών in vitro είναι περιορισμένος, ωστόσο η κλινική αξιοπιστία τους συμπεριλαμβάνοντας την ευαισθησία, την ειδικότητα όπως επίσης και τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία, δεν είναι ικανοποιητικά τεκμηριωμένη στα παιδιά.⁵⁵ Η δοκιμασία κυτταρικής διέγερσης μέσω αλλεργιογόνου, που ποσοτικοποιεί την απελευθέρωση των λευκοτρινίων από τα βασεόφιλα, έχει προτεθεί για τη διάγνωση της Επιδεινούμενης από την Ασπρίνη Αναπνευστικής νόσου (AERD) και μπορεί

να επεκταθεί και σε άλλες οντότητες (όπως η ρινίτιδα και οι ρινικοί πολύποδες) παρόλο που το διαγνωστικό πεδίο διαφέρει στις διάφορες μελέτες.⁵⁶⁻⁵⁸ Οι in vitro δοκιμασίες για τη NECD και τη NIUAA είναι παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται για το NERD αλλά είναι πιο δύσκολο να εφαρμοστούν και να ερμηνευθούν στα παιδιά. Η δοκιμασία ενεργοποίησης των βασεόφιλων έχει εφαρμοστεί στην αξιολόγηση των SNIUAA σε ενήλικες αλλά τα δεδομένα στα παιδιά είναι περιορισμένα και η ειδικότητα του τεστ καθώς και η προγνωστική αξία σε αυτό τον πληθυσμό είναι άγνωστες.⁵⁹⁻⁶² Συνοψίζοντας, το EAACI και άλλες Εταιρείες Ειδικών Επιστημών δεν συστήνουν επί του παρόντος αυτές τις τεχνικές για τη διάγνωση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.

5.1.3| Δοκιμές Πρόκλησης με φάρμακα

Εκτός από τα κλασικά πρωτόκολλα τα οποία καθιερώθηκαν σε ενήλικες υπάρχουν πολλά δημοσιευμένα, διαγνωστικά πρωτόκολλα για την αξιολόγηση των ΑΥ στα ΜΣΑΦ σε παιδιά.^{16-18,21,22,26,63} Τα παιδιατρικά πρωτόκολλα διαφέρουν στις λεπτομέρειες, ωστόσο πολλές αρχές είναι κοινές για όλους και συνοψίζονται παρακάτω ως ομοφωνία: Η δοκιμασία πρόκλησης με φάρμακα (DPT) αποτελεί τη λυδία λίθο (gold standard) για τη διάγνωση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά. Στις περισσότερες περιπτώσεις μία ανοιχτή ή απλή τυφλή διαδικασία επαρκεί για τη διάγνωση. Οι αποφάσεις για τη διαχείριση μπορεί να απαιτούν περισσότερες από μία, μερικές φορές αρκετές δοκιμασίες πρόκλησης για κάθε ασθενή. Οι προκλήσεις με το υπεύθυνο φάρμακο δεν συστήνονται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αντίδρασης όπως αναφυλαξία βαρύτητας IV ή V ή SJS/TEN, DRESS ή σοβαρές οργανοειδικές όπως η αλλεργική ηπατίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση πρέπει να βασίζεται στο κλινικό ιστορικό και στα ιστοπαθολογικά δεδομένα.¹⁵ Όλες οι φαρμακευτικές προκλήσεις στα παιδιά πρέπει να διενεργούνται από έμπειρες ομάδες σε κατάλληλες εγκαταστάσεις που μπορούν να εξασφαλίσουν την ασφάλεια των μικρών ασθενών οι οποίοι επανεκτίθενται σε ένα πιθανά επιβλαβές φάρμακο.⁸ Η γνώση της παιδιατρικής αναζωογόνησης επιβάλλεται και οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να είναι διαθέσιμες και να συντηρούνται συνεχώς. Υπάρχει σχετική αντένδειξη για τη διενέργεια δοκιμασιών φαρμακευτικής πρόκλησης σε ασθενείς με ενεργή νόσο,

όπως το μη ελεγχόμενο άσθμα, η κνίδωση που υποτροπιάζει ή ένα άλλο

υποκείμενο νόσημα το οποίο μπορεί να μειώσει τη χρησιμότητα των φαρμάκων για την ανάνηψη όπως η αδρεναλίνη. Φάρμακα όπως τα αντισταμινικά, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και τα αντιλευκοτριενικά πρέπει να διακόπτονται πριν τη διενέργεια φαρμακευτικής πρόκλησης σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες.⁶⁴

1. Σκεφτείτε τη διενέργεια δοκιμασιών αναπνευστικής λειτουργίας πριν την διενέργεια φαρμακευτικών προκλήσεων σε όλους τους ασθενείς όταν είναι εφικτό, πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος, συριγμού και αναπνευστικές αντιδράσεις.
2. Η αρχική δοσολογία πρέπει να είναι χαμηλή. Στις περισσότερες ρυθμίσεις θεωρείται κατάλληλη η δοσολογία μεταξύ 1/10 και ¼ της σταθμισμένης θεραπευτικής δόσης, με βάση την ηλικία και το βάρος. Ωστόσο οι αρχικά χαμηλές δόσεις μπορεί να ενδείκνυται σε έναν IgE μεσολαβούμενο μηχανισμό που τον υποψιαζόμαστε σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει προηγουμένως μια σοβαρή αντίδραση.
3. Οι επόμενες δόσεις του φαρμάκου πρέπει να δίνονται με μεσοδιαστήματα 60 λεπτών. Ωστόσο μικρότερα ή μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης μεταξύ των δόσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με βάση στο χρόνο και στη σοβαρότητα των αναφερόμενων αντιδράσεων.⁶⁵
4. Οι δόσεις μπορούν να αυξάνονται γρήγορα σε ασθενείς χαμηλής υποψίας για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Για παράδειγμα, κατά την πρόκληση με παρακεταμόλη σε ασθενή με ιστορικό κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα πλαίσια οξέος εμπυρέτου, ή σε ασθενή που λαμβάνει αγωγή με αναστολείς COX-2 και ιστορικό ήπιας αντίδρασης σε μη επιλεκτικά ΜΣΑΦ.
5. Μία φαρμακευτική πρόκληση πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει άμεσα η θεραπεία στην περίπτωση διάγνωσης μιας αλλεργικής αντίδρασης. Σε περιπτώσεις θετικής DPT τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται για 2-4 ώρες μετά την τελευταία δόση και μέχρι να σταθεροποιηθεί ο ασθενής. Στις περισσότερες περιπτώσεις της non IgE μεσολαβούμενης επαγόμενης από τα ΜΣΑΦ υπερευαισθησίας, η κύρια εφαρμοζόμενη θεραπεία είναι τα ταχέως απορροφήσιμα συστηματικά κορτικοστεροειδή όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη σε δοσολογία 1-2 mg/kg ή βηταμεθαζόνη, 0,1 mg /kg ή, καθώς και συμπτωματική θεραπεία με αντισταμινικά και φάρμακα για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου. Η ενδομυϊκή αδρεναλίνη ενδείκνυται σε περιπτώσεις αναφυλαξίας.

6. Για να επιβεβαιωθεί μία αρνητική πρόκληση, η συνολική δόση του φαρμάκου που χορηγείται πρέπει να είναι το λιγότερο για την παρακεταμόλη 15-20mg/kg /δόση, για την ιβουπροφαίνη 10 mg/kg /δόση, για την ASA 15-20mg/kg /δόση, με την μεγαλύτερη δόση να καθορίζεται σε θεραπευτικές δόσεις ενηλίκων.
7. Μία περίοδος παρατήρησης το λιγότερο 1,5-2 ώρες συστήνεται στο τέλος μιας αρνητικής και καλά ανεκτής φαρμακευτικής πρόκλησης-
8. Σε μερικές περιπτώσεις, επιπλέον δόσεις του φαρμάκου μπορεί να είναι απαραίτητες μετά από μία αρνητική πρόκληση και μπορεί να χορηγηθούν τις επόμενες ημέρες στο σπίτι. Καταγεγραμμένα περιστατικά σε μία φαινομενικά-αρνητική πρόκληση έχουν συμβεί σε περιπτώσεις όπου χορηγούνταν μόνο μικρές αυξανόμενες δόσεις χωρίς να χορηγηθεί η συνολική δόση για την πρόκληση όπως περιγράφηκε παραπάνω.
9. Σε ασθενείς με NERD, συγκεκριμένα σε εφήβους, μία δοκιμασία ρινικής πρόκλησης με λυσίνη-ASA μπορεί να υποκαταστήσει την από του στόματος πρόκληση, με καλύτερη ασφάλεια και καλή ευαισθησία.⁶⁶⁻⁶⁸
10. Όλα τα πρωτόκολλα φαρμακευτικών προκλήσεων έχουν σχεδιαστεί για να αποκλείουν μία άμεση αντίδραση. Σε εδραιωμένες καθυστερημένες αντιδράσεις, όχι άμεσες (SNIDRs) κάποιοι από αυτούς τους γενικούς κανόνες δεν είναι εφαρμόσιμοι.

6| ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Μετά από μία επιβεβαιωμένη διάγνωση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ η ταξινόμηση των αντιδράσεων πρέπει εδραιωθεί καθώς οι εκλεκτικά αντιδρώντες μπορεί να έχουν καλύτερες επιλογές για εναλλακτικές θεραπείες συγκριτικά με τα παιδιά που παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις αντιδραστικότητας (CI cross-intolerant reactions). Τόσο στους επιλεκτικά όσο και στους διασταυρούμενα αντιδρώντες πρέπει να δίνονται στους ασθενείς, στην οικογένεια και στους ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας προφορικές και γραπτές πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται και με τις εναλλακτικές που είναι ασφαλείς και μπορεί να χρησιμοποιηθούν, με λεπτομερή καταγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και της δοσολογίας, προκειμένου να διευκολύνονται οι μελλοντικές θεραπευτικές αποφάσεις. Στους ασθενείς με διασταυρούμενες ΑΥ στους οποίους δεν υπάρχει ασφαλή εναλλακτική με ΜΣΑΦ οι

κύριες ενδείξεις για τη χρήση αυτών των φαρμάκων όπως η φλεγμονή, η υπερθερμία και ο πόνος επιβάλλεται να αναφέρονται και να δίνονται οδηγίες για την καλύτερη διαχείριση κάθε κατάστασης. Ένας γενικός αλγόριθμος για τη διαχείριση των παιδιών με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ καθώς και οι εναλλακτικές θεραπείες και διαδικασίες προτείνονται παρακάτω. Η Ομάδα εργασίας (IG =interest group) του EAACI για τη φαρμακευτική αλλεργία έχει δημοσιεύσει πρόσφατα ένα κείμενο που λέγεται “drug allergy pass”(διαβατήριο φαρμακευτικής αλλεργίας) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με φαρμακευτική αλλεργία.⁶⁹ Η απευαισθητοποίηση μπορεί να δοκιμαστεί σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη για συγκεκριμένες καταστάσεις παρόλο που δεν υπάρχουν ειδικά πρωτόκολλα για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

6.1| Εναλλακτικές θεραπείες

Η χρήση εναλλακτικών ασφαλών θεραπειών, κυρίως για ασθενείς με τον τύπο διασταυρούμενης αντιδραστικότητας (CI=cross intolerance) των Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας και εφόσον δεν έχουν ταυτοποιηθεί ανεκτές φαρμακευτικές μορφές, έχει να καλύψει τρεις κύριες λειτουργίες:

1. Εναλλακτική θεραπεία του πυρετού

Η πλειοψηφία των παιδιών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ((AY CI)) στα ΜΣΑΦ μπορούν να ανεχθούν χαμηλές δόσεις (αντιπυρετικών) παρακεταμόλης χωρίς να εκλύεται αλλεργική αντίδραση.⁵² Για εκείνους που δεν μπορούν, φυσικά μέσα μείωσης της θερμοκρασίας, όπως το μπάνιο σε χλιαρό νερό, ή η μείωση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και η διατήρηση καλής ενυδάτωσης με δροσερά υγρά, μπορεί να φανεί μερικώς αποτελεσματική. Η χρήση ειδικών αναστολέων της COX-2 έχει εκτιμηθεί σε αυτούς τους ασθενείς και φάνηκε να είναι ασφαλής για τους περισσότερους.⁷⁰ Ωστόσο η γενική χρήση των ειδικών αναστολέων της COX-2 σε μικρά παιδιά δεν θεωρείται εγκεκριμένη και λίγες χώρες διαθέτουν κατάλληλες φαρμακοτεχνικές μορφές για αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης στη Σιγκαπούρη η χρήση του κατοχυρωμένου με ευρεσιτεχνία παραδοσιακού κινέζικου φαρμακευτικού μείγματος Yin Qiao San, ως μέσο πτώσης της θερμοκρασίας σε μία μικρή ομάδα παιδιών με AY στην ιβουπροφαίνη και την παρακεταμόλη βρέθηκε να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό.⁷¹

2. Εναλλακτική θεραπεία για τη φλεγμονή

Τα κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά και εν δυνάμει αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά παράλληλα με συμπληρωματικές θεραπείες όπως η φυσιοθεραπεία και ο βελονισμός. Σε ένα ποσοστό 80-85% των παιδιών με AY CI στα ΜΣΑΦ ένας ή και περισσότεροι αναστολείς της COX-2 μπορεί να είναι ασφαλείς για χρήση, μετά τη διενέργεια επιτυχούς δοκιμασίας πρόκλησης.⁷²⁻⁷⁴ Παρόλο που κανένας από τους ειδικούς αναστολείς της COX-2 δεν είναι εγκεκριμένος για χρήση σε ασθενείς κάτω των 12 ετών, η εκτός ένδειξης (off label) χρήση αυτών των φαρμάκων είναι σχετικά συχνή και φαίνεται να είναι ασφαλής σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα.⁷⁵ Η ευρεία χρήση αυτών των φαρμάκων βασισμένη σε εμπειρία, παράλληλα με τα καταγεγραμμένα πρωτόκολλα προκλήσεων είχε ως στόχο την καθιέρωση της ασφάλειας τους για τα παιδιά με αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου διασταυρούμενης αντιδραστικότητας AY στα ΜΣΑΦ, καθιστώντας τα εναλλακτική επιλογή τόσο ως αντιφλεγμονώδη όσο και ως αναλγητικά. Το κύριο εμπόδιο στη χρήση τους σε μικρά παιδιά αποτελεί η έλλειψη κατάλληλων σκευασμάτων στις περισσότερες περιοχές του κόσμου.

3.Εναλλακτική θεραπεία για τον πόνο-Αναλγησία

Τα οπιοειδή έχουν εγκριθεί για χρήση στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου σε μετεγχειρητικές καταστάσεις σε πολύ μικρές ηλικίες,. Δρώντας ωστόσο ανάλογα αλλά παρόμοια με τη χρήση τους ως αντιπυρετικά και ως αντιφλεγμονώδη, οι ειδικοί αναστολείς της COX-2 αποτελούν την εναλλακτική επιλογή στην αξιολόγηση μας, μετά από τη διενέργεια επιτυχούς δοκιμασίας πρόκλησης μιας κατάλληλης DPT.^{76,77}

6.1.1|Απευαισθητοποίηση

Αν και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ έχουν καταγραφεί στον παιδιατρικό πληθυσμό, με τις διασταυρούμενες αντιδράσεις να υπερτερούν των επιλεκτικών αντιδράσεων, δεν μπορέσαμε να βρούμε καμία δημοσίευση ή κάποια περιγραφή περίπτωσης (case report) που να αφορά ειδικά την απευαισθητοποίηση στην ασπιρίνη, στην ιβουπροφαίνη, στην παρακεταμόλη ή κάποιο άλλο ΜΣΑΦ στα παιδιά. Επιπλέον, σε ένα ερωτηματολόγιο που

στάληκε στους συμμετέχοντες αυτής της ομάδας εργασίας και στα μέλη της ENDA, κανένας δεν ανέφερε να έχει εμπειρία

Θεωρητικά η απευαισθητοποίηση τουλάχιστον στην ασπιρίνη μπορεί να έχει ενδείξεις σε παιδιά όπως και σε ενήλικες. Ωστόσο πρέπει να γνωρίζουμε ότι τόσο η NERD όσο και οι ρινικοί πολύποδες που αποτελούν κλασικές ενδείξεις για απευαισθητοποίηση είναι σπάνιες στα παιδιά. Επίσης η ανάγκη για τη χρήση ασπιρίνης για προφύλαξη ή θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των συγγενών ανωμαλιών δεν είναι συχνή, έτσι η συνύπαρξη δύο σπάνιων παιδιατρικών νοσημάτων, που είναι οι ΑΥ στα ΜΣΑΦ και ένα καρδιαγγειακό νόσημα θα αποτελούσε εξαίρεση. Η πιο γνωστή καρδιολογική οντότητα που απαιτεί θεραπεία με ασπιρίνη για μεγαλύτερες περιόδους στα παιδιά αποτελεί η νόσος του Kawasaki⁷⁸, η οποία έχει μεγαλύτερη επίπτωση πριν την ηλικία των 2 ετών. Η επίπτωση των ΑΥ στα ΜΣΑΦ στα παιδιά αυξάνεται με την ηλικία και είναι πολύ σπάνια πριν την ηλικία των 2 ετών, γεγονός που ερμηνεύει την έλλειψη εμπειρίας και δημοσιεύσεων σε αυτό το θέμα.

Εξαιτίας της παντελούς έλλειψης στοιχείων που να υποστηρίζουν οποιαδήποτε σύσταση, σε περίπτωση ανάγκης προτείνεται, η χρήση ενός πρωτοκόλλου ενηλίκων σταθμισμένου με βάση την ηλικία/το φύλο/ την ασθένεια του παιδιού υπό ανάλογες συνθήκες ασφάλειας και επιτήρησης (Εικόνα 1)^{13,79}.

7|ΠΕΡΙΛΗΨΗ, ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΚΑΛΥΠΤΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Χρησιμοποιώντας τόσο δημοσιευμένα δεδομένα όσο και γνώμες ειδικών η ENDA και τα μέλη της Ομάδας για την Υπερευαισθησία στα Φάρμακα του EAACI, συνοψίζουμε οδηγίες σχετικά με η διάγνωση και τη διαχείριση για τα παιδιά και τους εφήβους όσον αφορά την υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ.

Οι ΑΥ στα ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι πιο συχνές από ότι εκτιμώνται. Σε ένα βαθμό αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξανόμενη επίπτωση των αλλεργικών νοσημάτων, κάποιον συμπαράγοντα ή/και κάποια συνήθη υποκείμενη νόσο στην περίπτωση του συχνότερου φαινότυπου αυτών των αντιδράσεων στα παιδιά, τον τύπο της διασταυρούμενης αντίδρασης (CI). Η αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων στα παιδιά μπορεί επίσης να οφείλεται στην αυξημένη

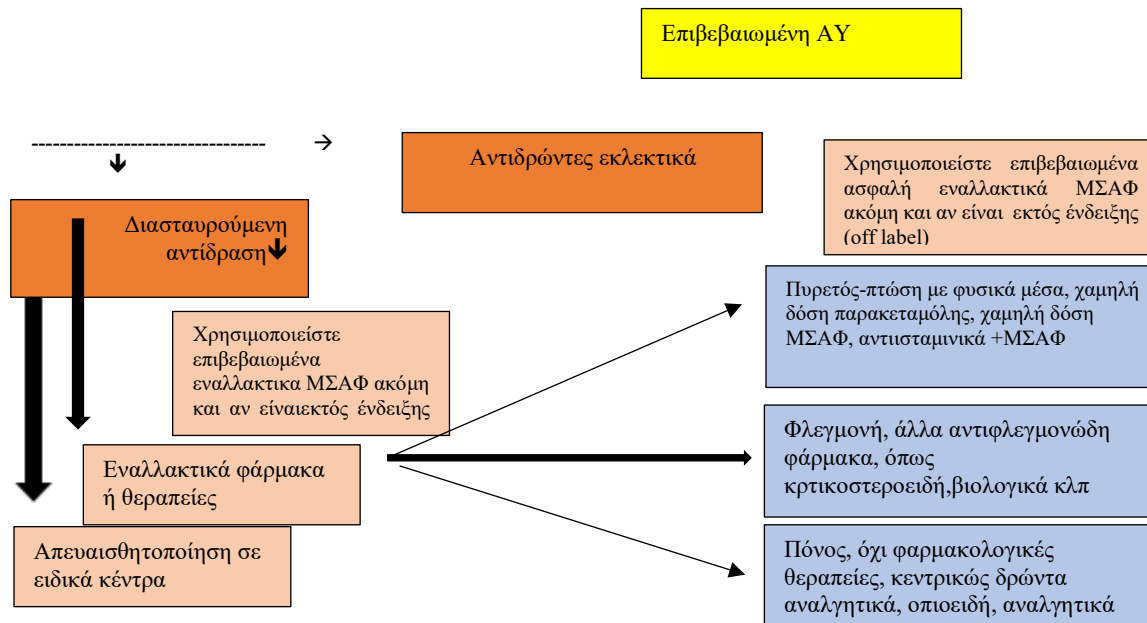
σε διαδικασίες απευαισθητοποίησης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

επαγρύπνηση και στη σωστή αναγνώριση και αναφορά αυτών από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Τα μοναδικά κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, ειδικά στα παιδιά κάτω των 10 ετών απαιτούν ειδική αξιολόγηση. Μία συντηρητική πλειοψηφία αυτών των νέων ασθενών έχουν τη μορφή της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, συμπεριλαμβάνοντας σε ορισμένες περιπτώσεις και την έλλειψη ανοχής στην παρακεταμόλη, έναν ασθενή αναστολέα της COX3, που αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τον πόνο και τον πυρετό στα παιδιά σε παγκόσμια κλίμακα. Η παθοφυσιολογία αυτών των αντιδράσεων ειδικά σε μικρή ηλικία δεν έχει αποσαφηνιστεί, καθώς περιλαμβάνεται ο ρόλος παραγόντων που τα επιτείνουν όπως οι ιοί, η άσκηση και το φαγητό.

Η απουσία εργαστηριακών, *in vivo* ή *in vitro* δοκιμασιών με καλή διαγνωστική και προγνωστική αξία, παραχωρεί ως μοναδικό μέσο μέσο για τη διάγνωση τόσο των αντιδράσεων υπερευαισθησίας όσο και την ανοχή στα φάρμακα—τις δοκιμασίες πρόκλησης. Σε γενικές γραμμές, απαιτούνται παραπάνω από μία συνήθως 3-4 δοκιμασίες πρόκλησης με φάρμακο στη διαχείριση κάθε ασθενούς. Κάθε δοκιμασία πρόκλησης με φάρμακο είναι χρονοβόρα και κοστοβόρα καθώς θέτει και το παιδί σε κίνδυνο για αντιδράσεις. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη καλύτερων διαγνωστικών εργαλείων.

Η μακροπρόθεσμη φυσική ιστορία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (ΑΥ) στα ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι άγνωστη, μπορεί να διαφέρει από τους ενήλικες και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, έτσι η περιοδική επαναξιολόγηση θεωρείται απαραίτητη. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια κνίδωση στα παιδιά έχει μικρή διάρκεια και είναι αυτοπεριοριζόμενη αλλά επί του παρόντος δεν έχουμε δεδομένα από την εξέλιξη της NECD σε εφήβους μετά την resolution από την κνίδωση. Παρόμοια, το άσθμα στα παιδιά και στους εφήβους μπορεί να παρουσιάσει μια ενδιάμεση μορφή με μεγάλες περιόδους χωρίς ενεργή νόσο. Τα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά και οι εφηβοί με NERD δεν έχουν εμφανίσει μέχρι στιγμής τη σοβαρή μορφή φλεγμονής που σχετίζεται με τους ρινικούς πολύποδες και το μη ελεγχόμενο άσθμα οπότε μπορεί να είναι περισσότερο δεκτικοί σε μακροχρόνιες παρεμβάσεις.



EIKONA 1 Αλγόριθμος για τη διαχείριση των παιδιών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ διαθέσιμο στο: wileyonlinelibrary.com]

Λέξεις κλειδιά
ΜΣΑΦ
Υπερευαισθησία
στον παιδιατρικό
πληθυσμό
Διαχείριση

Οι δοκιμασίες πρόκλησης είναι χρήσιμες τόσο για την επιβεβαίωση της υπερευαισθησίας όσο και για την επιλογή μιας ασφαλούς φαρμακευτικής εναλλακτικής

Τα ειδικά σκευάσματα για την COX2 παρόλο που δεν είναι εγκεκριμένα στα παιδιά έχουν συσταθεί και είναι χρήσιμα ως εναλλακτικά φάρμακα

Η φυσική ιστορία των ΑΥ στα ΜΣΑΦ στα παιδιά δεν είναι γνωστή και χρήζει περιοδικής επαναξιολόγησης.

8] ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΡΙΟ (BOUNDARY OF MEANING)

Το εννοιολογικό όριο για την υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ στα παιδιά συνιστά ένα κείμενο θέσεων του Ευρωπαϊκού δικτύου για τη φαρμακευτική αλλεργία.

Η αναπαραγωγικότητα των ερευνητικών αποτελεσμάτων στην ιατρική αποτελεί ένα θέμα έντονης διερεύνησης, πιο συγκεκριμένα η διαδικασία του συμπεράσματος και γενίκευσης των δεδομένων από τις κλινικές μελέτες.

Η έκβαση μιας ανασκόπησης ή ενός άρθρου πρέπει να αποσαφηνίζει στον αναγνώστη ποιες είναι οι αξιώσεις που παρουσιάζονται στο άρθρο που είναι υποψήφιες για αναπαραγωγή στις μελέτες.⁸⁰

Για να παρέχουμε μία τυποποιημένη γενίκευση των ευρημάτων αυτής της δουλειάς αναφερόμαστε στην γενίκευση ως μία από τις οκτώ διαστάσεις της ποιότητας της πληροφορίας.⁸¹ Παρουσιάζουμε μία μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της αξιολόγησης σε εκπαιδευτικά προγράμματα.⁸² Πιο συγκεκριμένα εφαρμόζοντας τις

δηλώσεις επαναχρησιμοποιούμενων οργάνων Μάθησης Ισοδύναμων εννοιών, με στόχο τον καθορισμό ενός εννοιολογικού ορίου, που αντιπροσωπεύει τη γενίκευση των ευρημάτων. (MERLO= Επαναχρησιμοποιούμενα Όργανα Μάθησης Ισοδύναμων Εννοιών.)

Αυτό εκπροσωπεί τι μπορεί και τι δεν μπορεί να συναχθεί από τη μελέτη δίνοντας τη δυνατότητα στους ερευνητές να σχεδιάσουν μελέτες οι οποίες είναι ικανές να προκαλέσουν ή να αναπαράγουν τα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Οι δηλώσεις MERLO προέρχονται από εναλλακτικές αντιπροσωπεύσεις μιας συλλογικής δήλωσης-στόχου, όπου μια ομάδα δηλώσεων αποτελεί το συμπέρασμα της μελέτης ή μια γενικευμένη σύνοψη της άποψης των συγγραφέων.(συμπεριλαμβανόμενες δηλώσεις).

Οι μη περιλαμβανόμενες δηλώσεις συνιστούν συναφείς επιβεβαιώσεις, αλλά το νόημά τους δεν υποστηρίζεται από τα συμπεράσματα της μελέτης και βρίσκεται εκτός από το

εννοιολογικό όριο της γενίκευσης και/ή της αναπαραγωγιμότητας.

Υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ στον Παιδιατρικό Πληθυσμό-Γενίκευση του εννοιολογικού ορίου (Boundary of Meaning)

| Δήλωση στόχος | Νοηματική ισοδυναμία Συμπεριλαμβάνεται | Επιφανειακή ομοιότητα Δεν συμπεριλαμβάνεται |
|---|---|---|
| <p>Η διάγνωση και η διαχείριση της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά και στους εφήβους θα πρέπει να διενεργείται σε ειδικά κέντρα από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό</p> | <p>Στα παιδιά, το ιστορικό μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης σε ένα φάρμακο δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για την παρουσία αντιδράσεων υπερευαισθησίας</p> <p>Παρόλο που η συχνότερη εκδήλωση μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στα παιδιά αποτελούν το αγγειοοίδημα/κνίδωση, οι αναφυλακτικές αντιδράσεις δεν είναι σπάνιες</p> | <p>Η ιβουπροφαίνη αποτελεί μία ασφαλή εναλλακτική αντιπυρετικού, σε παιδιά με ιστορικό αντιδράσεων στην παρακεταμόλη καθώς η μοριακή δομή της δεν είναι παρόμοια</p> <p>Σε αντίθεση με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα αντιβιοτικά, η επίπτωση των αντιδράσεων αυτών στα ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι χαμηλή</p> |
| <p>Υπάρχουν μοναδικά χαρακτηριστικά σε όλες τις παραμέτρους της διάγνωσης και της διαχείρισης της υπερευαισθησίας των ΜΣΑΦ στα παιδιά δεν υποστηρίζει</p> | <p>Συγκριτικά με τους ενήλικες, τα παιδιά με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα διασταυρούμενων αντιδράσεων και χαμηλότερη συχνότητα αλλεργικών, ειδικών αντιδράσεων</p> <p>Η κλασική Exacerbated Respiratory Disease (NERD) είναι λιγότερο συχνή στην παιδική ηλικία και μπορεί να παρουσιασθεί με ρινίτιδα παρά με άσθμα</p> | <p>Οι διαφορές που γίνονται αντιληπτές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων στο πεδίο της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ αποτελούν συνέπεια ενός διαφορετικού παθογενετικού μηχανισμού</p> |
| <p>Οι δοκιμασίες πρόκλησης σε φάρμακα είναι χρήσιμες τόσο για τη διάγνωση της υπερευαισθησίας όσο και για την ασφαλή επιλογή εναλλακτικών φαρμάκων</p> | <p>Η διάγνωση της υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ σε παιδιά και εφήβους στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στη διενέργεια ενός η παραπάνω δοκιμασιών πρόκλησης</p> <p>Η εξακρίβωση μιας ασφαλούς εναλλακτικής μέσα από τις δοκιμασίες πρόκλησης είναι κρίσιμη στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς οι περισσότερες αντιδράσεις στα ΜΣΑΦ είναι διασταυρούμενες αντιδράσεις (CI)</p> | <p>Σε όλα τα παιδιά με υποψία αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ πρέπει να διενεργείται δοκιμασία πρόκλησης</p> <p>Οι δοκιμασίες πρόκλησης για τα ΜΣΑΦ στα παιδιά και στους εφήβους είναι ταυτόσημες με αυτές που διενεργούνται στους ενήλικες</p> |
| <p>Τα COX-2 ειδικά φάρμακα παρόλο που δεν είναι αποδεκτά από τα παιδιά έχουν συνταγογραφηθεί και θεωρούνται χρήσιμα ως εναλλακτική θεραπεία</p> | <p>Πολλές δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει την ασφάλεια των COX-2 ειδικών φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό</p> | <p>Τα COX-2 ειδικά φάρμακα είναι η καλύτερη επιλογή για τα παιδιά με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ</p> <p>Στα παιδιά με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ μπορεί να συνταγογραφηθεί ένα COX-2 ειδικό φάρμακο χωρίς να έχει προηγηθεί δοκιμασία πρόκλησης στο φάρμακο</p> |
| <p>Η φυσική ιστορία της υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ είναι άγνωστη έτσι προτείνεται η περιοδική επαναξιολόγηση</p> | <p>Τα παιδιά με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ απαιτούν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ως άτομα και ως ομάδα</p> | <p>Όλα τα παιδιά με υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ πρέπει να υφίστανται περιοδικά δοκιμασίες πρόκλησης</p> |

REFERENCES

- Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, et al. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J.* 2016;9:24.
- Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta--lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, mono-bactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am.* 2010;94:805-820.
- Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;28:1-9.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-824.
- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32:1491-1502.
- Nørholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branbjerg PE, Ersbøll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical re-removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:606-614.
- Hiller A, Silvanto M, Savolainen S, Tarkkila P. Propacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:1185-1189.
- Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-161.
- Liew WK, Chiang WC, Goh AE, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:29-34.
- Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:780-788.
- Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363-371.
- Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:312-320.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-1232.
- Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015;25:259-269.
- Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015;25:385-395.
- Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:40-47.
- Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 2008;18:561-565.
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics.* 2005;116:e675-e680.
- Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:743-748.
- Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:211-221.
- Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:151-159.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:376-380.
- Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy.* 2005;60:1174-1177.
- Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:718-723.
- Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:86-95.
- Yilmaz O, Ertoyl Karagol IH, Bakirtas A, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy.* 2013;68:1555-1561.
- Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:698-701.
- Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:771-775.
- Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2015;70:153-160.
- Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson BJ. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:757-759.
- Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:386-393.
- Calvo Campoverde K, Giner-Muñoz MT, Martínez Valdez L, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc).* 2016;84:148-153.

33. Blanca-Lopez N, Cornejo JA, Perez-Sanchez NI, et al. Hypersensitivity reactions to NSAIDs in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:AB34.
34. Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Gamze Sayan Y, Sancak R. The value of the clinical history for the diagnosis of immediate nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:57-63.
35. Qayoom S, Bisati S, Manzoor S, Sameem F, Khan K. Adverse cutaneous drug reactions—a clinico-demographic study in a tertiary care teaching hospital of the Kashmir Valley, India. *Arch Iran Med*. 2015;18:228-233.
36. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012;166:107-114.
37. Asami T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:44-49
38. Wijk RG, de Groot H, Bogaard JM. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1995;50:992-994
39. van Wijk RG, de Groot H, Bogaard JM. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1995;50:992-994.
39. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:461-466.
40. Brewer EJ, Giannini EH, Baum J, et al. Proquazone (Biarsan) in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. A segment I study. *J Rheumatol*. 1982;9:135-139.
41. Martín-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9:172-177.
42. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2004;45:574-577.
43. Chen CJ, Cheng CF, Lin HY, Hung SP, Chen WC, Lin MS. A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:647-651.
44. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med*. 2012;90:45-50.
45. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:191-198.
46. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics*. 2002;110:e53
47. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273:929-933.
48. Lo PC, Tsai YT, Lin SK, Lai JN. Risk of asthma exacerbation associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood asthma: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5109.
49. Settupane RA, Constantine HP, Settupane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Epidemiology and review. *Allergy*. 1980;35:149-154.
50. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2) LEN) survey. *Allergy*. 2016;71:1603-1611.
51. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2007;3:114-122.
52. Kidon MI, Liew WK, Chiang WC, et al. Hypersensitivity to paracetamol in Asian children with early onset of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:51-56.
53. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:123-130.
54. Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs*. 2014;16:309-319.
55. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P, et al. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:213-225.
56. de Weck AL, Sanz ML. Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:253-273.
57. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flow cytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:58-72.
58. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149:58-64.
59. Sanz ML, Gamboa PM, Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:298-304.
60. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, Saini SS, Adkinson NF. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1522-1531.
61. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:103-109.
62. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1217-1224.
63. Atanasković-Marković M, Gaeta F, Gavrović-Jankulović M, et al. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:785-791.
64. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-863.
65. Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Topal E, Ceylan A, Bakirtas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease in adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:392-398.
66. Wismol P, Putivoranat P, Buranapraditkun S, Pinnobphun P, Ruxrungham K, Klaewsongkram J. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:156-163.
67. Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:874-880.
68. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:581-586.
69. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hyper-

- sensitivity --An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016;71:1533-1539.
70. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, et al. Tolerance to COX--2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol*. 2014;170:725-729.
 71. Liew WK, Loh W, Chiang WC, et al. Pilot study of the use of Yin Qiao San in children with conventional antipyretic hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2015;5:222-229.
 72. Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX--2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:201-204.
 73. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:34-38.
 74. Loh W, Lim HH, Rao R, Goh A, Ong LX, Chiang WC. Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2015;5:40-46.
 75. Levy DM, Imundo LF. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: a survey of practices and concerns of pediatric medical and surgical specialists and a summary of available safety data. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:7.
 76. Murto K, Lamontagne C, McFaul C, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anaesth*. 2015;62:785-797.
 77. Li X, Zhou M, Xia Q, Li J. Parecoxib sodium reduces the need for opioids after tonsillectomy in children: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Can J Anaesth*. 2016;63:268-274.
 78. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99:74-83.
 79. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity -- a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-1366.
 80. McNutt M. Reproducibility. *Science*. 2014;343:229.
 81. Kenett RS, Shmueli G. *Information Quality (InfoQ): The Potential of Data and Analysis to Generate Knowledge*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2016.
 82. Shafrir U, Kenett RS. "Concept Science Evidence-Based MERLO Learning Analytics", in *Handbook of Applied Learning Theory and Design in Modern Education, IGI Global*. Toronto, ON: University of Toronto; 2015.

How to cite this article: Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:469-480.
<https://doi.org/10.1111/pai.12915>