

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – klasyfikacja, rozpoznawanie i leczenie: przegląd EAACI/ENDA# i GA2LEN/HANNA*

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
– classification, diagnosis and management:
review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*

M. L. KOWALSKI¹, J. S. MAKOWSKA¹, M. BLANCA², S. BAVBEK³, G. BOCHENEK⁴, J. BOUSQUET⁵, P. BOUSQUET⁶, G. CELIK³, P. DEMOLY⁷, E. R. GOMES⁸, E. NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA⁴, A. ROMANO⁹, M. SANCHEZ-BORGES¹⁰, M. SANZ¹¹, M. J. TORRES², A. DE WECK¹¹, A. SZCZEKLIK^{12,*} i K. BROCKOW^{13,#}

¹ Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Allergy Service, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain;

³ Department of Allergy, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey;

⁴ Klinika Pulmonologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska;

⁵ Exploration des Allergies, CHU Montpellier and INSERM U780, Montpellier;

⁶ BESPIM, GHU Caremeau, CHU Nimes, 30029 Nimes, France & Exploration des Allergies, CHU Montpellier, Montpellier; France;

⁷ Exploration des allergies and INSERM U657, Hospital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France;

⁸ Department of Allergy, Hospital Pediatrico Maria Pia, Porto, Portugal;

⁹ Department of Internal Medicine and Geriatrics, USCS-Allergy Unit, Complesso Integrato Columbus, Rome, Italy;

¹⁰ Department of Allergy and Immunology, Centro Medico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela;

¹¹ Department of Allergology and Clinical Immunology, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain;

¹² Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska;

¹³ Department of Dermatology und Allergology Biederstein and Division Environmental Dermatology and Allergology Helmholtz Zentrum Munchen/TUM, Technical University Munich, Munich, Germany

Tytuł stosowany w notatkach bibliograficznych: Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011 Jul; 66(7): 818-829.

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (2): 57-70

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 30.04.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marek L. Kowalski

Katedra Immunologii, Reumatologii i Alergii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pomorska 252, 92-213 Łódź

tel.: 42 675 73 09, fax.: 42 678 22 92

e-mail: marek.kowalski@csk.umed.lodz.pl

ENDA – European Network of Drug Allergy/EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity

* HANNA – European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są przyczyną 21-25% znanych przypadków reakcji niepożądanych po lekach, w tym reakcji nadwrażliwości o podłożu immunologicznym i nieimmunologicznym. W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze dane na temat patomechanizmów, klinicznych postaci, narzędzi diagnostycznych i sposobów postępowania w reakcjach nadwrażliwości na NLPZ. Klinicznymi objawami nadwrażliwości na NLPZ są najczęściej: astma oskrzelowa, zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych, anafilaksja lub pokrzywka, a także różne reakcje skórne i reakcje swoiste dla danego organu. Rozpoznanie nadwrażliwości na NLPZ powinno wiązać się z próbą identyfikacji podstawowego mechanizmu reakcji, która wystąpiła u danego pacjenta, dzięki czemu możliwe stanie się skuteczne zapobieganie kolejnym reakcjom. W artykule przedstawiono algorytm postępowania ułatwiający rozpoznanie typu nadwrażliwości na NLPZ. Obejmuje on wywiad, badania *in vitro* i/lub test prowokacji z użyciem leku, który jest podejrzewany o wywołanie odczynu alergicznego lub alternatywnego leku, w zależności od rodzaju reakcji. Wynikiem procesu diagnostycznego powinno być przekazanie pacjentowi pisemnych informacji zarówno na temat leków niedozwolonych jak, i ich zamienników.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na aspirynę, alergia na leki, niesteroidowe leki przeciwzapalne

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are responsible for 21-25% of reported adverse drug events which include immunological and nonimmunological hypersensitivity reactions. This study presents up-to-date information on pathomechanisms, clinical spectrum, diagnostic tools and management of hyper-sensitivity reactions to NSAIDs. Clinically, NSAID hypersensitivity is particularly manifested by bronchial asthma, rhinosinusitis, anaphylaxis or urticaria and variety of late cutaneous and organ-specific reactions. Diagnosis of hypersensitivity to a NSAID includes understanding of the underlying mechanism and is necessary for prevention and management. A stepwise approach to the diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs is proposed, including clinical history, *in vitro* testing and/or provocation test with a culprit or alternative drug depending on the type of the reaction. The diagnostic process should result in providing the patient with written information both on forbidden and on alternative drugs.

Keywords: aspirin hypersensitivity, drug allergy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Od roku 1902, kiedy Hirschberg po raz pierwszy opisał reakcję nadwrażliwości na aspirynę (ASA), opisano wiele rodzajów reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W przypadku reakcji nadwrażliwości na NLPZ mamy do czynienia z różnymi mechanizmami i szeroką gamą objawów klinicznych, od anafilaksji czy ostrego skurczu oskrzeli, następującego kilka minut po zażyciu leku, do odpowiedzi opóźnionej, która pojawia się po kilku dniach lub tygodniach. Celem tego artykułu przeglądownego, napisanego przez specjalistów reprezentujących grupę EAACI/ENDA i Sieć Doskonałości GA2LEN, jest przedstawienie aktualnych informacji na temat patomechanizmów i klinicznych rodzajów reakcji nadwrażliwości wywołanych przez NLPZ. Oprócz tego zaproponowano praktyczne zalecenia dotyczące właściwego rozpoznawania i leczenia pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ.

Definicja i klasyfikacja

Stosuje się kilka określeń na niezamierzoną i niemożliwą do przewidzenia (na podstawie dostępnych danych farmakologicznych) niepożądaną reakcję na NLPZ: uczulenie, pseudoalergia, idiosynkrazja lub nietolerancja, ale określenie nadwrażliwość wydaje się najbardziej odpowiednie i jest zgodne z obecnymi zaleceniami dotyczącymi nazewnictwa [1]. W zależności od objawów i przypuszczalnych mechanizmów reakcji wyróżniamy kilka podtypów nadwrażliwości na NLPZ [2,3] (tabela I). Poza tym występują mieszane reakcje, niepasujące do żadnej z zaproponowanych kategorii.

Epidemiologia

Przyjmuje się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią drugą co do częstości występowania przyczynę wywoływanych przez leki reakcji nadwrażliwości [4]. Nadwrażliwość na aspirynę (ASA) wykazuje od 0,5% do 1,9%

ogółu ludności [5,6]. Częstość występowania nadwrażliwości na NLPZ wśród dorosłych astmatyków, oceniana na podstawie wyników badań ankietowych lub dokumentacji medycznej, waha się od 4,3% do 11% [7], a może sięgać nawet 21%, jeżeli rozpoznanie obejmuje testy prowokacji [8]. Wśród pacjentów z astmą oskrzelową i polipami nosa częstość występowania nadwrażliwości na ASA może osiągać 25,6% [9]. Skórne objawy nadwrażliwości na NLPZ mogą występować u 0,3% ogółu ludności [5], a wśród pacjentów z przewlekłą pokrzywką częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę może wynosić 27-30% [10]. Panuje pogląd, że NLPZ są największą [11] lub drugą co do liczebności grupą [12] leków wywołujących reakcje anafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości na prawie wszystkie NLPZ występują bez względu na ich budowę chemiczną czy siłę działania przeciwzapalnego. Wydaje się, że NLPZ z grupy heteroarylowych pochodnych kwasu octowego (takie jak naproxen, diklofenak, ibuprofen) charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych niż inne grupy (iloraz szans, OR = 19,7) [13]. Pyrazolony są niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi najczęściej wywołującymi natychmiastowe reakcje nadwrażliwości [14]. Nowe selektywne inhibitory cyklooksyzogenazy 2 mogą również wywoływać reakcje nadwrażliwości, ale częstość występowania takich reakcji jest bardzo niska, rzędu 0,008% [15].

Nie ma dostępnych informacji na temat późnych reakcji skórnych czy systemowych na NLPZ, a poważne, groźące utratą życia reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka (TEN), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) czy reakcja na leki z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS) występują rzadko [16]. Częstość występowania TEN w ogólnej populacji ocenia się na 0,4 do 1,2 przypadków, a SJS na 1 do 6 przypadków na milion osobolat [15].

Tabela I. Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na ASA i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ

Czas reakcji	Objawy kliniczne	Rodzaj reakcji	Przyczyna (choroba)	Prawdopodobny mechanizm
Reakcja wczesna (natychmiast, lub do kilku godzin po narażeniu)	Nieżyt nosa/astma	Krzyżowa	Astma/zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych/polipy nosa	Hamowanie COX-1
	Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy	Krzyżowa	Przewlekła pokrzywka	Hamowanie COX-1
	Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy	Wywołane przez różne NLPZ	Nie wiąże się z żadną przewlekłą chorobą. (U niektórych pacjentów reakcja na NLPZ może poprzedzać rozwój przewlekłej pokrzywki)	Nieznany Prawdopodobnie związany z hamowaniem COX-1
	Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy/anafilaksja	Wywołana przez pojedynczy NLPZ	Atopia Alergia pokarmowa Alergia na leki	Z udziałem IgE
Reakcja opóźniona (po więcej niż 24 godzinach od narażenia)	Stała wysypka polekowa. Ciężka pęcherzykowa reakcja polekowa Grudkowo-plamkowe wykwity polekowe Zapalenie płuc Zapalenie opon jałowe Zapalenie nerek Zapalenie skóry kontaktowe i fotodermatozy	Wywołana przez jeden lub wiele leków	Zazwyczaj brak	Z udziałem limfocytów T Cytotoksycznych Komórek NK Inne

Typy krzyżowej nadwrażliwości na NLPZ

Choroba Dróg Oddechowych Zaostrzana przez Aspirynę-CDOZA (Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, AERD)

Definicja

Nadwrażliwość na aspirynę (i na inne NLPZ), współistniejąca z chorobami górnych dróg oddechowych (zapalenie błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych/polipy nosa) i dolnych dróg oddechowych (astma), nosi różne nazwy: triada aspirynowa, triada astmatyczna, zespół Widala, zespół Samtera, astma aspiryno-zależna, astma spowodowana nietolerancją aspiryny, zespół astmy i aspiryno-wrażliwego zapalenia błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych [17]. Ostatnio zaproponowana nazwa to Choroba Dróg Oddechowych Zaostrzana przez Aspirynę-CDOZA, która podkreśla, że istotą zespołu nie jest nadwrażliwość na lek, ale przewlekłe zapalenie błony śluzowej dróg oddechowych a objawy choroby mogą tylko zaostrzać się po zażyciu aspiryny lub innego NLPZ [18].

Patomechanizm

Mechanizm tej postaci nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ nie ma charakteru immunologicznego. Szczeklik i wsp. wykazali, że jego istotą są farmakologiczne własności leków, a mianowicie zdolność hamowania cyklooksygenazy (COX) – enzymu metabolizującego kwas arachidonowy do prostaglandyn, tromboksanów i prostacykliny [19]. Według „hipotezy cyklooksygenazowej” hamowanie COX-1 (ale nie COX-2) przez ASA lub inne NLPZ wywołuje mechanizmy prowadzące do ataku astmy lub innych zaburzeń funkcji górnych dróg oddechowych [20]. Wysunięto przypuszczenie, że u pacjentów z AERD aspiryna, hamując ochronne działanie PGE₂, może prowadzić do aktywacji procesów zapalnych, w tym do zwiększenia wytwarzania cysteinylu-leukotrienów. Jednak zaburzenia lipoksygenowego szlaku metabolizmu kwasu arachidonowego (zwiększony poziom leukotrienów w moczu i zwiększenie ekspresji syntazy LTC₄ lub receptorów cysteinylowych LT w tkance dróg oddechowych) obecne są u tych chorych również bez podania NLPZ [2]. Stwierdzono także kilka genetycznych polimorfizmów (w większości związanych z enzymami metabolizmu AA) powiązanych z CDOZA.

Objawy kliniczne

U pacjentów z CDOZA przyjęcie aspiryny lub innych NLPZ wywołuje w ciągu 30 do 120 minut obrzęk błony śluzowej i wodnisty wyciek z nosa, a następnie duszność i szybko postępujące zwężenie (niedrożność) oskrzeli [21]. Objawom ze strony układu oddechowego często towarzyszą objawy pozaochrzelowe, w tym oczne, skórne (zaczerwienienie, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy) albo objawy ze strony układu pokarmowego. Dawka progowa aspiryny, badana w teście prowokacji doustnej i zdefiniowana jako najmniejsza dawka wywołująca istotny spadek FEV1, jest prawdopodobnie cechą osobniczą i waha się od 10 mg (lub mniej) do 600 mg [21-23].

Choroby przewlekłe stanowiące podłoże nadwrażliwości

Typowy pacjent z CDOZA to kobieta w wieku od 30 do 40 lat, cierpiąca na astmę lub przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, z powikłaniem w postaci polipów nosa [2,18,21]. Pacjenci z nadwrażliwością na aspirynę cierpią na przewlekłą astmę o ponadprzeciętnej ciężkości, wymagającą intensywniejszego niż zwykle leczenia, w tym podawania glikokortykosteroidów. Nadwrażliwość na aspirynę stanowi nie tylko poważny czynnik ryzyka zachorowania na astmę ciężką, ale jest również silnie związana z „prawie śmiertelną” postacią astmy [24].

Większość pacjentów z CDOZA cierpi na przewlekłe, zazwyczaj ciężkie zapalenie błony śluzowej górnych dróg oddechowych i zatok przynosowych, i ma polipy, które wykazują silną skłonność do odrastania po chirurgicznym usunięciu. Stopień polipoidowego przerostu błony śluzowej zatok przynosowych i intensywność stanu zapalnego są u pacjentów nadwrażliwych na ASA większe niż u ludzi tolerujących ASA [25].

Rozpoznanie

Rozpoznanie nadwrażliwości opiera się na podawanych w wywiadzie przykładach niekorzystnej reakcji na ASA czy inne NLPZ. U pacjentów, którzy nie podają w wywiadzie wyraźnych objawów, trzeba wykonać testy prowokacji, aby potwierdzić lub wykluczyć nadwrażliwość [26]. W ostatnich latach zaproponowano nowe sposoby badania *in vitro*, ale ich przydatność do rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ jest nadal przedmiotem badań [27].

Test prowokacji z użyciem NLPZ. Najbardziej niezawodnym sposobem potwierdzenia nadwrażliwości na NLPZ u pacjentów z CDOZA jest przeprowadzenie testu prowokacji z użyciem aspiryny [28]. Niedawno opublikowane zostały europejskie [28] i amerykańskie [29] wytyczne dotyczące wykonywania testów prowokacji z użyciem aspiryny. Chociaż czułość testów prowokacji doustnej, wziewnej i nosowej z użyciem aspiryny (wynosząca odpowiednio 89%, 77-90% i 80-86,7%) jest prawie taka sama, za złoty standard do potwierdzania nadwrażliwości na NLPZ uznano test doustny [28-30]. Testy prowokacji doustnej i wziewnej powinny być wykonywane pod nadzorem lekarza biegłego w wykonywaniu testów prowokacji,

a w pobliżu powinien się znajdować gotowy do użycia sprzęt ratunkowy. Przeciwwskazane jest wykonywanie testów prowokacji u pacjentów z niestabilną astmą lub FEV1% niższą niż 70% obliczonej wartości [28] lub niższą niż 1,5 L według zaleceń amerykańskich [31]. Test prowokacji nosowej jest zalecany w szczególności u pacjentów z ciężką astmą i może być wykonany w przychodni [27].

Zgodnie z protokołem EAACI/GA2LEN test prowokacji doustnej trwa 2 dni: w pierwszym dniu podawane są dawki placebo, a na drugi dzień podaje się wzrastające dawki ASA aż do 500 mg lub do momentu wystąpienia reakcji klinicznej [28]. Inne protokoły zalecają 325 mg jako maksymalną dawkę wykluczającą nadwrażliwość na aspirynę [31]. Zarówno placebo jak i aspiryna są podawane co 1,5 lub 2 godziny, a FEV1 jest mierzona na początku i co 30 minut. Spadek FEV1 o ponad 20% w stosunku do wartości początkowej lub pojawienie się objawów klinicznych po podaniu aspiryny uważa się za reakcję dodatnią. Test prowokacji wziewnej polega na podawaniu co 30 minut coraz większych dawek lizynowej postaci ASA (L-ASA) za pomocą nebulizatora działającego w połączeniu z dozownikiem i mierzeniu FEV1 każdorazowo po 10 minutach od podania L-ASA. Kryteria dodatniej odpowiedzi są takie same jak w przypadku prowokacji doustnej; dodatkowo sporządzany jest wykres ilustrujący zależność dawka-odpowiedź, służący do obliczania spadku FEV1 o 20% (PC20). W teście prowokacji nosowej obejmującym podawanie coraz większych dawek L-ASA, reakcję oceniamy na podstawie zapisu objawów nosowych (np. kwantyfikowanych za pomocą linijki o długości 10 cm) i dodatkowo na podstawie jednego z następujących obiektywnych metod pomiaru obturacji: rinometrii akustycznej, rinomanometrii lub pomiaru maksymalnego przepływu powietrza przez nos podczas wdechu (PINF) [28].

Diagnostyka *in vitro*. Zaproponowano kilka testów służących do potwierdzenia nadwrażliwości na aspirynę u pacjentów z CDOZA, ale żadnego z nich nie można zalecić do powszechnego (rutynowego) rozpoznawania [27]. Ostatnio zaproponowano nowsze badania mierzące specyficzną dla aspiryny/NLPZ aktywację leukocytów krwi obwodowej.

Test uwalniania sulfidoleukotrienów. Aspiryna może indukować uwalnianie LTC4 z leukocytów krwi obwodowej (PBL) wrażliwych pacjentów, a pomiar uwalniania leukotrienów jest stosowany w celu rozpoznawania CDOZA. Jednak wyniki badań są niejednoznaczne [32,33]. Czułość testu sulfidoleukotrienowego można poprawić, gdy oprócz aspiryny badane są także inne NLPZ i przeprowadzana jest łączna analiza uzyskanych wyników [34].

Test aktywacji bazofilów (BAT). Zaproponowano pomiar ekspresji powierzchniowej cząsteczki CD63 po prowokacji *in vitro* do rozpoznawania CDOZA [35]. Jednak opisana specyficzność i czułość tej metody jest zmienna i nie można wywnioskować nic pewnego na temat niezawodności tego testu w zastosowaniu praktycznym [36].

Test generacji 15-HETE (Apirin-Sensitive Patient Identification Test; ASPITest). Aspiryna może zapoczątkowywać

in vitro wytwarzanie kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE), będącego metabolitem kwasu arachidonowego, pochodzącego z komórek nabłonka polipa nosa i leukocytów krwi obwodowej pacjentów nadwrażliwych na ASA, ale nie od astmatyków tolerujących ASA czy ludzi zdrowych [37]. Opierając się na tym spostrzeżeniu, zaproponowano, żeby pomiar uwalniania 15-HETE z leukocytów krwi obwodowej służył jako Test Identyfikacji Pacjentów z Nadwrażliwością na Aspirynę (*Aspirin Sensitive Patient Identification Test*, ASPIITest) [38]. Użyteczność tego testu w warunkach klinicznych nie została jeszcze potwierdzona przez wyniki większych badań.

Postępowanie

Unikanie i alternatywne leki (zamienniki). Niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak indometacyna, naproxen, diklofenak lub ibuprofen, które są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy z dominującym preferencyjnym hamowaniem COX-1, powodują niekorzystne objawy u znacznej części pacjentów (od 30% do 80%) nadwrażliwych na ASA [19] (tabela II). Dlatego zgłoszona w wywiadzie nadwrażliwość na jeden NLPZ powinna być sygnałem do unikania innych NLPZ, o których wiadomo, że są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami cyklooksygenazy. Z drugiej strony NLPZ słabiej hamujące syntazę prostaglandyn (np. acetaminofen) i selektywne inhibitory COX-2 są tolerowane przez pacjentów z CDOZA [39] (tabela II).

Małe dawki paracetamolu (poniżej 500 mg) są stosunkowo bezpieczne, ponieważ częstość reakcji nadwrażliwości u pacjentów z CDOZA wynosi od 0% do 8,4% [19,40]. Jednak zastosowanie większej dawki paracetamolu w testach prowokacji spowodowało wzrost częstości występowania reakcji oskrzelowej do 30% po podaniu dawki 1000 mg paracetamolu [41]. W praktyce klinicznej w teście prowokacji doustnej powinno się sprawdzić tolerancję dawki 500 mg paracetamolu, zanim lek zostanie zalecony do regularnego stosowania.

Preferencyjne inhibitory COX-2, meloxicam i nimesulid, są całkiem dobrze tolerowane przez większość pacjentów (86-96%) z CDOZA [42]. Jednak duże dawki inhibitorów COX-2 o niższej selektywności mogą doprowadzić do utraty tolerancji i wywoływać reakcje alergiczne [43]. Stosowanie nimesulidu i meloxicamu należy poprzedzić testem tolerancji. Selektywne inhibitory COX-2 są zazwyczaj dobrze tolerowane [39,42].

Desensytyzacja. Powtarzanie podawania aspiryny u osoby nadwrażliwej może wywołać tolerancję leku. Aby utrzymać stan tolerancji, pacjent musi przyjmować aspirynę regularnie, zazwyczaj codziennie, ponieważ tolerancja zanika w ciągu 2 do 5 dni po zaprzestaniu jej przyjmowania [44]. Desensytyzacja na aspirynę może być wskazana u pacjentów, którzy powinni codziennie przyjmować aspirynę z powodu innych chorób (np. choroby naczyń

Tabela II. Tolerancja NLPZ u pacjentów z typami krzyżowej reaktywności na aspirynę (postać oddechowa i/lub skóra)

Grupa A: NLPZ wywołujące reakcję krzyżową u większości nadwrażliwych pacjentów (60-100%)	
ibuprofen	etololak
indometacyna	diklofenak
sulindak	ketoprofen
naproksen	flurbiprofen
fenoprofen	piroksykam
meklofenamat	nabumeton
ketorolak	kwas mefenamowy
Grupa B: NLPZ wywołujące reakcję krzyżową u części nadwrażliwych pacjentów (2-10%)	
Typu nieżyt nosa/astma	
acetaminofen (dawki poniżej 1000 mg)	
meloxicam	
nimesulide	
Typu pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy	
acetaminofen	
meloksykam	
nimesulid	
selektywne inhibitory COX-2 (celekoksyb, rofekoksyb)	
Grupa C: NLPZ dobrze tolerowane przez wszystkich nadwrażliwych pacjentów*	
Typu nieżyt nosa/astma	
selektywne inhibitory cyklooksygenazyinhibitors (celekoksyb, parwokoksyb)	
trisalicylan, salsalan	
Typu pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy	
nowe selektywne inhibitory COX-2 (etorykoksyb, pavokoksyb)	

*Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach nadwrażliwości

wieńcowych lub schorzeń reumatycznych). Ponadto długotrwała kuracja aspiryną po odczuleniu łagodzi objawy zapalenia błon śluzowych jam nosa i zatok przynosowych, a w mniejszym stopniu także objawy astmy, obniżając zapotrzebowanie na systemowe kortykosteroidy i zmniejszając liczbę polipeptomii [45,46]. Dlatego u wybranych pacjentów długotrwałe podawanie aspiryny po odczuleniu może być uznane za dodatkową możliwość farmakologicznego leczenia CDOZA.

Postępowanie w chorobie przewlekłej stanowiącej podłoże nadwrażliwości. Chociaż konieczne jest unikanie leków NLPZ, wywołujących zaostrzenie objawów chorobowych, nie prowadzi to jednak do złagodzenia przebiegu chorób układu oddechowego, stanowiących podstawę nadwrażliwości na NLPZ. Astma i zapalenie błon śluzowych jam nosa i zatok przynosowych powinny być leczone zgodnie z istniejącymi procedurami. Leczenie astmy wymaga u większości pacjentów stosowania najwyższych zalecanych dawek kortykosteroidów wziewnych i beta-2 agonistów o przedłużonym działaniu. Wielu astmatyków, aby uzyskać poprawę, wymaga długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami podawanymi doustnie. Leki będące antagonistami receptorów leukotrienowych i inhibitorami syntezy mogą również być pomocne w praktyce klinicznej, chociaż stopień poprawy po zastosowaniu antagonistów receptorów leukotrienowych nie przekracza stopnia poprawy obserwowanego u pacjentów dobrze tolerujących ASA [47].

Leczenie przewlekłego zapalenia błon śluzowych jam nosa i zatok przynosowych (farmakologiczne, a w razie konieczności także chirurgiczne) może być warunkiem wstępnym dla uzyskania poprawy objawów oskrzelowych i powinno być prowadzone w ścisłej współpracy z otolaryngologiem [22,48].

Choroba skóry zaostrzana przez aspirynę (CSZA) Aspirin Exacerbated Cutaneous Disease (AECD)

Definicja

U niektórych pacjentów z przewlekłą pokrzywką zażycie aspiryny lub innego NLPZ hamującego cyklooksygenazę może nasilać podstawową chorobę, potęgować objawy pokrzywki i wywoływać obrzęk naczynioruchowy.

Patomechanizmy

Pacjenci z nasilającą się pod wpływem NLPZ pokrzywką/ obrzękiem naczynioruchowym mają skłonność do reakcji krzyżowej tylko z inhibitorami COX-1, dlatego też postuluje się, że mechanizm reakcji jest podobny jak w przypadku CDOZA [19]. Według tej hipotezy zahamowanie cyklooksygenazy, wywołane przez NLPZ, może powodować zmniejszenie produkcji ochronnych prostaglandyn, prowadząc do aktywacji uwalniania mediatorów z komórek nacieku zapalnego w skórze. Hipotezę tę potwierdza spostrzeżenie, że wykwitom skórnym po doustnej prowokacji aspiryną towarzyszyło uwalnianie eikozanoidów, podobnie jak to miało miejsce w przypadku pacjentów z CDOZA [49,50].

Objawy kliniczne

Objawy pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego pojawiają się zazwyczaj po 1 do 4 godzin od zażycia leku, ale opisane są również przypadki reakcji natychmiastowej (przed upływem 15 minut od zażycia) i opóźnionej (nawet po 24 godzinach). Wykwity skórne zazwyczaj ustępują w ciągu kilku godzin, ale mogą również utrzymywać się przez kilka dni. Stopień wrażliwości na NLPZ może wykazywać wahania w czasie, zależnie od aktywności podstawowej przewlekłej choroby, a u niektórych pacjentów nadwrażliwość może nawet całkiem zanikać [50]. U pewnej części pacjentów z objawami skórnymi mogą się pojawiać objawy ze strony układu oddechowego. Opierając się na wynikach najnowszych badań, można stwierdzić, że zapadalność na astmę i polipy nosa jest większa u pacjentów z przewlekłą pokrzywką i nadwrażliwością na NLPZ w porównaniu z pacjentami mającymi tylko pokrzywkę [51].

Choroby przewlekłe stanowiące podłoże nadwrażliwości

Skórny krzyżowy typ reakcji nadwrażliwości na NLPZ ma miejsce u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Aż do 90% pacjentów ma albo dodatni odczyn w teście skórnym z własną surowicą (*autologous serum skin test, ASST*) [10], albo w teście skórnym z własnym osoczem krwi (*autologous plasma skin test, APST*), toteż wysnuto przypuszczenie, że mamy tutaj do czynienia z autoimmunologiczną postacią przewlekłej pokrzywki [52].

Rozpoznanie

Nie są wskazane testy skórne z NLPZ.

Próby prowokacyjne. „Złotym wzorcem” diagnostycznym jest prowokacja doustna, ale nie powinna być wykonywana w czasie nasilenia pokrzywki [28]. Zalecenia EAACI/GA2LEN [28] proponują poddanie pacjentów pojedynczej ślepej próbie prowokacji w warunkach kontrolowanych z użyciem placebo, co najmniej po 1-2 tygodniach bez wysypki skórnej. Pacjentów ze stałymi objawami skórnymi należy nadal leczyć, podając im m.in. doustnie kortykosteroidy w dawce ≤ 10 mg prednisonu. W naszej wcześniejszej pracy zalecamy 2-dniowy test prowokacji aspiryną: w pierwszym dniu 4 kapsułki placebo, a na drugi dzień rosnąco wykładniczo dawki ASA [71, 117, 312 i 500 mg] co 1,5 lub 2 godziny, do łącznej dawki 1000 mg ASA. Jednak należy zauważyć, że ogromna większość członków ENDA stosuje w praktyce klinicznej różne protokoły i konieczna jest dalsza standaryzacja. Procedurę prowokacji przerywa się, jeżeli pojawią się objawy skórne albo jeśli wystąpią inne objawy nadwrażliwości na NLPZ. Protokoły prowokacji NLPZ można znaleźć w literaturze [53].

Większość pacjentów reaguje na pojedynczą dawkę ASA w granicach od 325 do 650 mg, a czas, jaki upływa od zażycia leku do pojawienia się pokrzywki, wynosi ponad godzinę. Czułość testu prowokacyjnego nie jest stuprocentowa, są doniesienia o ujemnym wyniku testu prowokacji z NLPZ nawet u pacjentów z reakcją krzyżową [54].

Testy in vitro. Chociaż proponowane były pomiary sulfido-leukotrienów z leukocytów i testy aktywacji bazofili, to jednak nie dotyczyło to testu *in vitro*, który byłby zalecany do rutynowego rozpoznawania skórnej nadwrażliwości na NLPZ [49,55].

Postępowanie w przypadku pacjentów ze skórą nadwrażliwością na NLPZ

Unikanie i alternatywne leki. Sposoby unikania i zalecane zamienniki (alternatywne leki) są podobne jak w przypadku pacjentów z CDOZA [3,42]. Należy unikać zażywania COX-1-selektywnych NLPZ. Wykazano, że paracetamol jest tolerowany przez 89,8% pacjentów. Natomiast tolerancja selektywnych inhibitorów COX-2 wśród pacjentów z krzyżową skórą nadwrażliwością na NLPZ jest bardzo różna. W większości badań rofekoksyb, celekoksyb i etorikoksyb były dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów [55]. Jednak w niektórych badaniach celekoksyb i rofekoksyb wywoływały reakcje skórne u 7-33% pacjentów poddanych kontrolowanej prowokacji [57]. Dane te dobitnie wskazują, że przed przepisaniem alternatywnych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych należy przeprowadzić test prowokacji (tolerancji) z użyciem placebo.

Desensytyzacja. Możliwość desensytyzacji na aspirynę u osób z krzyżowym typem pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego wywołanych aspiryną jest dyskusyjna; z powodu małej liczby przebadanych pacjentów nie można podać żadnych zaleceń [58,59].

Postępowanie w przypadku przewlekłej pokrzywki. Skrupulatne unikanie aspiryny i innych NLPZ nie łagodzi klinicznego przebiegu przewlekłych objawów skórnych. Dlatego przewlekłą pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy należy leczyć zgodnie z ogólnymi zasadami i zaleceniami [60]. Leki będące antagonistami receptorów leukotrienowych, zażywane samodzielnie lub łącznie z antyhistaminami, mogą przynieść nieco pożytku w leczeniu przewlekłych objawów u pacjentów z tą postacią pokrzywki [61].

Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wywołane przez różne NLPZ

Definicja

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy wywoływane przez różne NLPZ, u skądinąd zdrowych pacjentów, niecierpiących na przewlekłe schorzenia skóry czy układu oddechowego.

Patomechanizm

Mechanizm tej postaci reakcji nadwrażliwości na NLPZ nie został jeszcze wyjaśniony. Nie wydaje się, żeby był to mechanizm, w którym pośredniczy IgE, ponieważ pacjenci reagują czasami na NLPZ o całkowicie odmiennej budowie chemicznej. Sugeruje się, że mogą to być mechanizmy związane z hamowaniem COX-1, tak jak w przypadku krzyżowej reakcji na NLPZ [56].

Objawy kliniczne

Najczęstszą reakcją jest pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy twarzy pojawiające się w ciągu kilku minut lub nawet do 24 godzin po doustnym przyjęciu różnych NLPZ [62].

Choroby przewlekłe stanowiące podłoże nadwrażliwości

Zwykle u pacjentów nie stwierdza się przewlekłej choroby skóry. W niedawno przeprowadzonym badaniu, w którym dokonywano kontrolowanej doustnej prowokacji u pacjentów, wykazujących skórne reakcje na NLPZ, 86 z 110 (79%) nie miało przewlekłej choroby skóry. To pozwala przypuszczać, że ta postać nadwrażliwości może być bardziej powszechna niż sądzono wcześniej [13]. Chociaż w czasie wystąpienia reakcji pacjenci nie mają żadnego przewlekłego schorzenia skóry, które mogłoby stanowić podłoże tej reakcji, to jednak stwierdzono, że u 37% z tych pacjentów w przyszłości rozwinie się przewlekła pokrzywka [63].

Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na informacji o przypadkach reakcji na więcej niż jeden NLPZ u osób, które są poza tym zdrowe. Reakcje te nie wynikają z nadwrażliwości alergicznej, dlatego testy skórne w tym przypadku nie są wskazane i nie należy ich wykonywać, jeżeli informacje na temat krzyżowej reakcji są przekonywujące. Jednak testy skórne mogą być użyteczne dla rozpoznania różnicowego, jeżeli na podstawie zebranych informacji nie można wykluczyć reakcji na pojedynczy lek. Chociaż rozpoznanie można potwierdzić, stosując prowokację doustną, to jednak nie zostały potwierdzone ani wskazania do prowokacji u takich pacjentów, ani wartość diagnostyczna testów prowokacji. Nie jest znana diagnostyczna wartość testów *in vitro*.

Postępowanie

Nawet 80% pacjentów z tą postacią nadwrażliwości na NLPZ dobrze toleruje paracetamol i nimesulid. Dlatego słabe inhibitory COX mogą być zalecane jako leki alternatywne, jeżeli ich tolerancja zostanie potwierdzona ujemnym wynikiem testu tolerancji [57]. Nie są znane przypadki pomysłnego wytworzenia tolerancji na aspirynę z tym typem nadwrażliwości na NLPZ [59].

Reakcje wywołane przez pojedyncze NLPZ

Definicja

Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy czy anafilaksja są wywoływane przez jeden NLPZ lub przez leki o dużym stopniu pokrewieństwa chemicznego. Z wyjątkiem prac dotyczących nadwrażliwości na pirazolony, większość badań prezentujących reakcje na pojedyncze leki to opisy indywidualnych przypadków. Według badań podczas których wykonywano testy prowokacji z silnymi inhibitorami COX-1, aż 39% pacjentów, wykazujących nadwrażliwość na NLPZ, reagowało tylko na jeden lek [13]. Z praktycznego punktu widzenia odróżnianie typu reakcji nadwrażliwości wywoływanej przez pojedynczy lek od typu krzyżowej nadwrażliwości na NLPZ ma duże znaczenie,

ponieważ w tym pierwszym przypadku odpowiedzialny za reakcję lek można łatwo zastąpić innym NLPZ, o odmiennej budowie chemicznej i podobnie silnym działaniu przeciwwzapalnym.

Patomechanizm

Pacjenci z tym typem nadwrażliwości tolerują inne niespokrewnione chemicznie NLPZ o silnym działaniu przeciwwzapalnym, co przemawia przeciwko twierdzeniu, że mamy tutaj do czynienia z mechanizmami związanymi z hamowaniem COX-1. Postać kliniczna objawów, a także czas, w którym pojawia się reakcja, silnie przemawiają za mechanizmem immunologicznym z udziałem IgE. Dodatkowo wyniki testów skórnych z lekiem powodującym reakcję lub swoiste dla tego leku surowicze IgE można stwierdzić u znacznego odsetka pacjentów z niekrzyżową nadwrażliwością na pyrazolony [64]. Jednak tylko nielicznym autorom udało się wykazać obecność swoistych IgE w stosunku do innych NLPZ u osób reagujących na te leki [65]. Nadwrażliwość na pyrazolony wykazuje silny związek z *loci* HLA-DQ i HLA-DRI [66].

Objawy kliniczne

Uogólniona pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy pojawiają się w ciągu kilku minut od doustnego lub dożylnego podania leku. Obrzęk naczynioruchowy, dotyczący błon śluzowych górnych dróg oddechowych, może narastać, prowadząc nawet do zejścia śmiertelnego [67,68]. Wstrząs anafilaktyczny zaobserwowano u 18-30% pacjentów nadwrażliwych na pyrazolony (np. metamizol) [67,68]. U niektórych pacjentów występują również inne objawy, np. świąd, nieżyt nosa i skurcz oskrzeli. U pacjentów, reagujących tylko na acetaminofen, najczęściej pojawia się uogólniona pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, chociaż były również odnotowane przypadki wstrząsu anafilaktycznego [69].

Niesteroidowymi lekami przeciwwzapalnymi, które najczęściej powodują tego rodzaju reakcję są: pyrazolony [67,68], paracetamol, ibuprofen, diklofenak inaprosen. Dane z Holandii (lata 1974-1994) pokazują, że NLPZ najczęściej powodującymi anafilaksję były: glafenina (z tego właśnie powodu wycofana z rynku), pyrazolony, diklofenak i ibuprofen [70].

Choroby przewlekłe stanowiące podłoże nadwrażliwości

Większość pacjentów z niekrzyżowym rodzajem nadwrażliwości na NLPZ nie ma żadnego przewlekłego schorzenia. Jednak według Asero [63] faktyczna częstość występowania przewlekłej pokrzywki, w wywiadzie u tych chorych, może wynosić nawet 30% – jest zatem podobna do częstości, spotykanej u pacjentów z nadwrażliwością na różne NLPZ (37%). Poza tym u niektórych pacjentów nadwrażliwość na jeden NLPZ może na wiele lat wyprzedzać rozwój przewlekłej pokrzywki [63]. Większa częstotliwość występowania podłoża atopowego zaobserwowano u pacjentów z nadwrażliwością na pyrazolony (78%), a także inne NLPZ (86%) [71].

Rozpoznanie

Testy skórne

Brak jest ogólnie zaakceptowanych standardów wykonywania testów skórnych z NLPZ. Stwierdza się natomiast znaczne różnice swoistości i czułości testów dla różnych NLPZ.

U pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na pyrazolony wykonuje się testy punktowe i śródskórne z noraminofenazonem, propyfenazonem lub aminofenazonem w różnych rozcieńczeniach [67,68]. Rozpoznanie alergii na propyfenazon u większości pacjentów można potwierdzić testem punktowym w połączeniu z testem śródskórnym [68]. W tej pracy wykazano brak całkowitej reaktywności krzyżowej między różnymi pochodnymi pyrazolony, co sugeruje, że w testach skórnych powinna być stosowana pochodna pyrazolony, wywołująca reakcję. Istnieją doniesienia mówiące o stopniowej utracie wrażliwości na testy skórne w miarę czasu upływającego od reakcji na lek [67]. Obserwacje te sugerują, że aby wynik był wiarygodny, testy skórne powinny być wykonane możliwie jak najszybciej po ustąpieniu objawów reakcji i przerwaniu leczenia antyalergicznego. Dostępnych jest niewiele badań (z małą liczbą uczestników) oceniających wartość diagnostyczną testów skórnych u pacjentów z podejrzeniem alergii typu natychmiastowego na paracetamol lub inne NLPZ [69,72].

Testy prowokacji

Prowokacja doustna z lekiem podejrzanym o wywoływanie tego typu reakcji nadwrażliwości jest kontrolowana. Niektóre ośrodki zalecają prowokację doustną z podejrzanym lekiem, natomiast inne podkreślają ryzyko poważnej reakcji anafilaktycznej (szczególnie na pyrazolony). W przypadku pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości poważne reakcje (wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy), należy wnikliwie porównać korzyści z testu doustnej prowokacji z towarzyszącym temu testowi ryzykiem.

Doustną prowokację aspiryną i innymi NLPZ należy wykonać, aby wykluczyć nadwrażliwość typu krzyżowo-reaktywnego i potwierdzić, że można bezpiecznie stosować zamienniki. Stosując takie podejście, można uniknąć wyłączenia z leczenia pacjenta potencjalnie użytecznych NLPZ.

Pomiar swoistych IgE w surowicy

Wydaje się, że pomiar swoistych IgE, za pomocą dostępnych testów immunologicznych, jest mniej użyteczny niż test skórny z lekiem. W przypadku większości NLPZ nie ma danych umożliwiających ocenę czułości i swoistości oznaczeń. W jednej z prac, w której wykorzystano dostępny komercyjnie test immunologiczny, nie wykryto swoistych przeciwciał IgE przeciwko noraminofenazonowi u żadnego z 28 uczulonych pacjentów [67]. W innym z badań, w którym do pomiaru IgE zastosowano samodzielnie przygotowany test radioimmunologiczny, stwierdzono swoiste przeciwciała IgE przeciwko propyfenazonowi u 58% pacjentów [68] a przeciwko noraminofenazonowi i propyfenazonowi u 41,5% pacjentów [73].

Testy aktywacji komórkowej

Wykazano, że analiza wzrostu ekspresji CD63 na bazofilach, wywołana przez noraminofenazon, może być zastosowana do wykrywania nadwrażliwości na pirazolony, ale wydaje się, że aby test był dodatni, musi być wykonany tuż po reakcji [74,75].

Postępowanie

Należy zalecić skrupulatne unikanie leku odpowiedzialnego za reakcję nadwrażliwości i ewentualnych podobnych związków chemicznych mogących dawać reakcje krzyżowe. Pacjentowi można zaproponować alternatywne NLPZ, ale przed ich zastosowaniem należy wykonać test prowokacji doustnej, aby potwierdzić tolerancję. Nie została udokumentowana możliwość odczulenia na lek powodujący reakcję nadwrażliwości pacjentów, z IgE-zależną nadwrażliwością na NLPZ, wykazujących reakcję typu niekrzyżowego.

Reakcje opóźnione na NLPZ

Definicja

Reakcje skórne, dotyczące innych organów lub uogólnione, powstające po więcej niż 24 godzinach od narażenia na lek. Objawy zazwyczaj pojawiają się kilka dni (lub nawet tygodni) od rozpoczęcia przyjmowania nowego leku; natomiast w wypadku przerwania i wznowienia przyjmowania leku objawy mogą pojawić się wcześniej.

Patomechanizm

Wydaje się, że w opóźnionych reakcjach nadwrażliwości na NLPZ mają swój udział mechanizmy immunologiczne sklasyfikowane jako reakcje typu IV, w których dominującą rolę odgrywają efektorowe, specyficzne dla danego leku, cytotoksyczne limfocyty T. Opisano różne podtypy reakcji typu IV, związane z poszczególnymi klinicznymi objawami tylko w niewielkich grupach pacjentów i dla niektórych NLPZ [76,77]. Jednakże nie opublikowano jeszcze żadnych systematycznych badań na temat mechanizmów opóźnionej reakcji wywołanej przez NLPZ.

Objawy kliniczne

Objawy skórne są najczęstszymi objawami opóźnionej reakcji na NLPZ. Istnieje znacznie mniej doniesień na temat reakcji swoistych dla innych organów czy systemowych postaci reakcji [78].

Rumień trwały (*Fixed drug eruption*, FDE) stanowi około 10% wszystkich reakcji na leki, a NLPZ należą do najczęstszych przyczyn FDE [79]. Wśród leków wywołujących FDE można wymienić: pyrazolony, piroksydam, fenylbutazon, paracetamol, aspirynę, kwas mefenamowy, diklofenak, indometacynę, ibuprofen, diflunisal, naproksen i nimesulid.

Istnieją doniesienia o krzyżowych reakcjach nadwrażliwości między piroksydamem, tenoksydamem i droksydamem [80], natomiast nie wykazano reaktywności krzyżowej między naproksenem i innymi pochodnymi kwasu propionowego [81].

Ciężkie pęcherzowe reakcje skórne

Zespół Stevens-Johnsona i zespół toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) występują rzadko, ale te poważne reakcje skórne są związane z wysoką śmiertelnością. Objawy pojawiają się od 1 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia [16]. Wydaje się, że lekami najczęściej powodującymi tego typu reakcję są oksykamy, ale reakcją taką wywołują również fenylbutazon i oxyfenbutazon [15,83].

Ostra uogólniona osutka krostowa (AGEP) jest rzadkim schorzeniem, ale istnieją doniesienia na temat AEGP spowodowanej przez NLPZ. Opisano też przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami systemowymi na celekoksyb i ibuprofen [84].

Osutka plamisto-grudkowa

Plamkowo-grudkowe (wysypkowe) wykwity skórne należą do najbardziej powszechnych opóźnionych objawów reakcji nadwrażliwości na NLPZ. Mogą być wywoływane przez: przezbuprofen, pyrazolony, flurbiprofen, diklofenak i celekoksyb. Wysypkowe reakcje na NLPZ mogą być wynikiem mechanizmu nadwrażliwości związanego z limfocytami T [85].

Śródmiąższowe zapalenie płuc

Kilka NLPZ, w tym sulindak, ibuprofen i naproxen, jest podejrzewanych o wywoływanie alergicznego zapalenia płuc [79,86]. Należy wnikliwie przeprowadzić rozpoznanie różnicowe. U większości pacjentów po przerwaniu podawania leku następuje poprawa, chociaż w ciężkich przypadkach konieczne może okazać się podanie glikokortykosteroidów.

Jałowe zapalenie opon mózgowych

Kilka z NLPZ, np. ibuprofen (najbardziej powszechny, szczególnie wśród pacjentów z chorobami tkanki łącznej), sulindak, naproksen, tolmetin, diklofenak, ketoprofen, piroksydam, indometacyna i ostatnio rofekoksyb i celekoksyb, jest łączonych z jałowym zapaleniem opon mózgowych [80,87].

Patomechanizm zapalenia opon mózgu wywołwanego przez NLPZ nie jest poznany, ale wiadomo, że nie jest on związany z hamowaniem prostaglandyn, ponieważ większość pacjentów toleruje inne leki hamujące cykllooksygenazy [87].

Zapalenie nerek

U niektórych starszych osób z prawidłową funkcją nerek NLPZ mogą wywoływać gwałtowne pogorszenie ich funkcji, związane prawdopodobnie z immunologicznym śródmiąższowym zapaleniem nerek. Kliniczne objawy ostrej niewydolności nerek, białkomocz i zespół nerczycowy pojawiają się zazwyczaj 2-3 tygodnie po rozpoczęciu podawania leku. NLPZ mogą również wywoływać glomerulopatie, w tym także nefropatię z minimalnymi zmianami, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych i stwardnienie rozsiane kłębuszków nerkowych [88]. Eozynofilia we krwi obwodowej występuje prawie u połowy pacjentów.

Istnieją doniesienia mówiące o tym, że zarówno tradycyjne jak i nowe COX-1- i COX-2-swoiste NLPZ (rofekoksyb, waldekoksyb) mogą powodować zapalenie nerek [89].

Kontaktowe i kontaktowo-fotoalergiczne zapalenie skóry

NLPZ mogą wywoływać kontaktowe i kontaktowo-fotoalergiczne zapalenie skóry, któremu towarzyszy świąd. Diklofenak, indometacyna, flurbiprofen, etofenam, kwas flufenamowy, ibuprofen, ketoprofen i kwas tiaprofenowy często powodują te dermatozy; zaobserwowano również przypadki reakcji krzyżowej między niektórymi chemicznie pokrewnymi NLPZ [90]. Stosowany miejscowo ketoprofen jest często przyczyną powstawania kontaktowo-fotoalergicznego zapalenia skóry, przy czym częstotliwość występowania tego schorzenia wynosi od 0,008 do 0,023 na 1000 aplikacji [91]. U pacjentów uczulonych na lek stosowany miejscowo mogą nastąpić poważne reakcje skórne w przypadku systemowego stosowania tego samego leku, co odpowiada obrazowi klinicznemu zwanemu systemowym kontaktowym zapaleniem skóry.

Choroby stanowiące podłoże nadwrażliwości

Nieznane.

Rozpoznanie

Rozpoznanie opóźnionej reakcji na NLPZ opiera się na obrazie klinicznym, na który składają się nawracające objawy związane z przyjmowaniem leku, morfologia i lokalizacja zmian skórnych i/lub zmiany w innych organach. Testy płatkowe (naskórkowe) z podejrzewany lekiem są pro-

stym i bezpiecznym sposobem rozpoznawania reakcji typu opóźnionego, chociaż nie zostały one dobrze znormalizowane, a ich czułość i specyficzność są nadal nieznanymi [92]. W przypadku podejrzenia fotoalergii zaleca się wykonanie testów z użyciem płatków przeznaczonych specjalnie do tego celu [93]. Do rozpoznawania różnicowego bardziej złożonych reakcji przydatne mogą być biopsja skóry i ocena histopatologiczna.

W badaniach *in vitro* można posłużyć się testem transformacji limfocytów (LTT) w celu zbadania proliferacyjnej odpowiedzi limfocytów T na lek. Jednak dla większości leków brak jest walidacji LTT [94].

Prowokacja, realizowana z pomocą testu prowokacji doustnej z zastosowaniem danego leku, jest złotym standardem w rozpoznawaniu nadwrażliwości na leki, ale jest przeciwwskazana u pacjentów z poważnymi uogólnionymi reakcjami [95].

Postępowanie w przypadku opóźnionych reakcji na NLPZ

Zalecane jest natychmiastowe przerwanie kuracji lekiem, co może obniżyć ryzyko zgonu. Leczenie objawowe polega na podawaniu ogólnoustrojowo kortykosteroidów i środków przeciwhistaminowych.

Pacjenci z SJS/TEN powinni być leczeni w oddziałach intensywnej opieki medycznej, mogących zapewnić typową

Algorytm stopniowanego podejścia do diagnostyki nadwrażliwości na NLPZ

Historia	Wczesna (<24 godzin)			Opóźniona (>24 godzin)
Rodzaj (czas) reakcji				
Objawy	Oddechowe	Skórne	Anafilaktyczne i/lub skórne	Różne, przeważnie skórne
Choroba przewlekła stanowiąca podłoże	Astma/CRS	Przewlekła pokrzywka/Brak	Zazwyczaj brak	Brak, albo różne
Historia reakcji krzyżowych	Reakcja na inne inhibitory COX		Reakcja na jeden lek	Różne reakcje
Procedury diagnostyczne	↓			↓
Testy skórne	Nie		SPT/IDT	Testy płatkowe albo odczyt IDT po 24/48 godz.
<i>In vitro</i>	BAT/ASPI Test		sIgE/BAT	LAT
Potwierdzenie przez prowokację	Doustna/inhalacyjna/donosowa		Doustna - dozwolona jeśli test skórny ujemny	Doustna - dozwolona u wybranych pacjentów
Alternatywny lek, prowokacja	Tak		Tak - zachować ostrożność	Tak - zachować ostrożność

Kolorem niebieskim (linia przerywana) oznaczono procedury o ograniczonej ważności i do stosowania dla określonych NLPZ.

Algorytm stopniowanego podejścia do rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ

CRS – przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych; SPT – testy punktowe; IDT – testy śródskórne; LAT – testy aktywacji limfocytów; BAT – testy aktywacji basofili; ASPI Test – Test Identyfikacji Pacjentów z Nadwrażliwością na Aspirynę

*Dla pacjentów z przebytą ostrą reakcją systemową, test prowokacji z lekiem wywołującym reakcję jest przeciwwskazany.

Tabela III. Zalecenia EAACI/ENDA i GA²LEN/HANNA dotyczące rozpoznawania i postępowania w nadwrażliwości na NLPZ

1. Proces diagnostyczny i postępowanie powinny być różne, zależnie od potwierdzonego lub spodziewanego mechanizmu reakcji.
2. Testy skórne (SPT/IDT) oraz testy *in vitro* powinny ograniczać się do podejrzewanych IgE-zależnych reakcji (reaktywność niekrzyżowa).
3. Rozpoznanie nadwrażliwości należy potwierdzić testem prowokacji, o ile jest to uzasadnione.
4. Bezpieczeństwo stosowania alternatywnego leku należy potwierdzić testem ekspozycji doustnej.
5. Po rozpoznaniu należy unikać stosowania leku powodującego uczulenie.
6. Postępowanie powinno obejmować poinformowanie pacjenta na piśmie o dopuszczalnych do stosowania alternatywnych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych.

opiekę wymaganą w przypadku pacjentów z oparzeniami. Nie ma swoistego leczenia farmakologicznego, a stosowanie kortykosteroidów, plazmaferezy, immunoglobulin czy leków immunosupresyjnych jest nadal kwestią sporną [96]. Niedawno doniesiono o terapii anty-TNF- α z użyciem infliksimabu jako jednym ze sposobów leczenia TEN [97].

Nadwrażliwość na NLPZ u dzieci

Reakcje nadwrażliwości na NLPZ u dzieci, chociaż są podawane rzadziej niż u dorosłych, zajmują drugie miejsce wśród reakcji nadwrażliwości zgłaszanych przez samych pacjentów, a NLPZ są w grupie pierwszych trzech lekarstw najczęściej wywołujących niekorzystne reakcje u dzieci [98]. Podawana częstość występowania nadwrażliwości na NLPZ wśród dzieci wynosi ok. 0,3% [5,8], a częstotliwość występowania nadwrażliwości na aspirynę wśród dzieci cierpiących na astmę oceniana na podstawie testów prowokacji – ok. 5% [8].

Wszystkie objawy nadwrażliwości na NLPZ, opisane u dorosłych, można zaobserwować również u dzieci. Odosobniony obrzęk naczynioruchowy oczodołu jest szczególnie częsty u dzieci w wieku szkolnym, nastolatków i młodych dorosłych [99]. Wydaje się, że jest on w tych populacjach związany z atopią [71].

Badania diagnostyczne

Konieczność niezawodnego rozpoznania nadwrażliwości na NLPZ u dzieci jest szczególnie oczywista, ponieważ większość nowych swoistych inhibitorów COX-2 powszechnie stosowanych jako zamienniki u dorosłych z nadwrażliwością na NLPZ, nie jest zarejestrowana dla stosowania u dzieci i nie są one wytwarzane w postaci roztworów [99]. Niewiele jest badań na temat tolerancji ich bezpiecznego stosowania u dzieci, dlatego należy prowadzić dalsze prace poświęcone temu tematowi.

Algorytm rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ

Za powstawanie nadwrażliwości na NLPZ może być odpowiedzialnych kilka różnych mechanizmów (zarówno immunologicznych, jak i nieimmunologicznych), dlatego też nie jest możliwe, przy obecnym stanie wiedzy, przedstawienie prostego i uniwersalnego algorytmu rozpoznawania i potwierdzania trafności rozpoznania leku powodującego nadwrażliwość. Można jednak zaproponować uproszczony algorytm stopniowego podejścia do rozpoznawania nad-

wrażliwości na NLPZ, w którym wykorzystywane są historia choroby (wywiad), badania *in vitro*, a także testy prowokacji z użyciem podejrzewanego lub alternatywnego leku (ryc. 1).

W przypadku pacjentów skierowanych z powodu zgłoszonej w wywiadzie nadwrażliwości na NLPZ, wnikliwą analizę historii nadwrażliwości należy rozpocząć od przeglądu klinicznego obrazu objawów i czasu wystąpienia reakcji. Należy również poddać analizie historię reakcji krzyżowych z innymi NLPZ czy ich tolerowania, a także obecność przewlekłych chorób stanowiących podłoże rozpoznawanej nadwrażliwości.

Decyzje o zastosowaniu procedur diagnostycznych (badania skórne, badania *in vitro* czy testy prowokacji z podejrzewanym/alternatywnym lekiem) powinny opierać się na wynikach powyższych badań klinicznych i zależeć od spodziewanego rodzaju nadwrażliwości. Brak standaryzacji i ograniczona liczba dostępnych kontrolowanych badań nie pozwalają na zalecanie określonych testów skórnych czy *in vitro*. Grupa EAACI/GA²LEN podkreśla potrzebę wykonania testów prowokacji z lekami w celu uzyskania rozpoznania niebudzącego wątpliwości. Po otrzymaniu dodatniego wyniku testu nadwrażliwości na NLPZ należy pacjentowi zalecić leki alternatywne, a tolerancję na te leki alternatywne należy potwierdzić, stosując test doustnej prowokacji. Ostatecznym wynikiem opisanych działań diagnostycznych powinno być dostarczenie pacjentowi pisemnych informacji, łącznie z wykazem leków niedozwolonych i alternatywnych. Podstawowe zalecenia, dotyczące rozpoznawania nadwrażliwości i postępowania z pacjentami z udokumentowanymi lub zgłaszanymi w wywiadzie przypadkami reakcji na NLPZ są podane w tabeli III.

Podziękowania

Członkowie GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) finansowani z Szóstego Ramowego Projektu Badawczego Unii Europejskiej (6th EU Framework Program), nr kontraktu FOOD-CT-2004-506378. Następujący członkowie European Network of Drug Allergy, the EAACI interest group on drug hypersensitivity przedstawili swoje uwagi i podpisali manuskrypt: Werner Aberer (Austria), Andreas Bircher (Szwajcaria), Beatrice Bilo (Włochy), Patrizia Bonadon-na (Włochy), Josefina Cernadas (Portugalia), Martine Grosber (Niemcy), Violeta Kvedariene (Litwa), Werner Pichler (Szwajcaria), Claude Ponvert (Francja), Johannes Ring (Niemcy), Maria Luisa Sanz (Hiszpania), Francesca Saretta (Włochy), Ingrid Terreehorst (Holandia), Stefan Woehrl (Austria).

Piśmiennictwo

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
2. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson N, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER & Lemanske RF editors. *Middleton's Allergy 7th Edition*. London: Mosby Elsevier, 2009: 1227-1243.
3. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-180.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-316.
5. Settupane RA, Constantine HP, Settupane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980; 35: 149-154.
6. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-1601.
7. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U i wsp. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58: 1064-1066.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434.
9. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007; 86: 396-399.
10. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004; 31: 376-382.
11. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1033-1040.
12. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N i wsp. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 27-32.
13. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcantara M, Castillo R i wsp. Challengebased clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 182-188.
14. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 713-716.
15. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006; 29: 687-696.
16. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003; 30: 2234-2240.
17. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-983.
18. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474-478.
19. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-69.
20. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 145-155.
21. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-436.
22. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 147-175.
23. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 574-579.
24. Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, Terada M, Koya T, Kondoh A i wsp. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology* 2005; 10: 477-484.
25. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P. Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2003; 6: 246-250.
26. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 420-425.
27. Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics*. Tokyo, Berlin Heidelberg, New York: Springer, 2009: 349-372.
28. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118.
29. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settupane RA i wsp. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172-174.
30. 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.
31. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 406-410.
32. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1615-1622.
33. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1785-1791.
34. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric 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.

35. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I, Esparza R i wsp. The flowcytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1448-1457.
36. 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.
37. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosate-traenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1108-1116.
38. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, Bienkiewicz B, Cieslak M, Grzegorzczak J i wsp. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPISTest). *Allergy* 2005; 60: 1139-1145.
39. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D i wsp. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005; 42: 127-131.
40. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-284.
41. Settupane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 480-485.
42. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006; 5: 399-406.
43. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM i wsp. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 115-120.
44. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11-19.
45. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 155-163.
46. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H i wsp. Longterm treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008; 63: 1228-1234.
47. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1385-1391.
48. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol* 2008; 22: 197-203.
49. 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.
50. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 174-178.
51. Isik SR, Karakaya G, Celikel S, Demir AU, Kalyoncu AF. Association between asthma, rhinitis and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 299-306.
52. Asero R. Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 226-230.
53. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-1006.
54. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005; 15: 164-167.
55. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1577-1582.
56. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 554-558.
57. Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201-204.
58. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 189-198.
59. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 997-1001.
60. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM i wsp. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
61. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 156-157.
62. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-685.
63. Asero R. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1095-1098.
64. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy* 1981; 36: 381-384.
65. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 293-297.
66. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1153-1158.
67. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 347-352.
68. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F i wsp. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 882-888.

69. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 508-511.
70. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1355-1363.
71. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 101-106.
72. del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 2000; 55: 412-413.
73. Rubio M, Herrero T, De Barrio M. Alergia a pirazonas. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 104-106.
74. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I i wsp. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003; 58: 312-317.
75. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G i wsp. 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.
76. Pichler WJ. Drug hypersensitivity. *Karger*, 2007: 176-187.
77. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 989-999.
78. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Risk of skin reactions when using ibuprofen-based medicines. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 837-848.
79. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001; 145: 667-668.
80. Gastaminza G, Echechipia S, Navarro JA, Fernandez de Corres L. Fixed drug eruption from piroxicam. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 43-44.
81. Gonzalo MA, Alvarado MI, Fernandez L, Rosendo R, Gonzalez G. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1291-1292.
82. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN i wsp. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35-44.
83. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous hypersensitivity reactions to inhibitors of cyclooxygenase-2. Results of 307 oral provocation tests and review of the literature. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007; 19: 44-49.
84. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH i wsp. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and antituberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 521-525.
85. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 80-90.
86. Weber JC, Essigman WK. Pulmonary alveolitis and NSAIDs – fact or fiction? *Br J Rheumatol* 1986; 25: 5-6.
87. Ashwath ML, Katner HP. Recurrent aseptic meningitis due to different non-steroidal anti-inflammatory drugs including rofecoxib. *Postgrad Med J* 2003; 79: 295-296.
88. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 203-210.
89. Esteve JB, Launay-Vacher V, Brocheriou I, Grimaldi A, Izzedine H. COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005; 63: 385-389.
90. Pigatto PD, Mozzanica N, Bigardi AS, Legori A, Valsecchi R, Cusano F i wsp. Topical NSAID allergic contact dermatitis. Italian experience. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 39-41.
91. Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000; 22: 339-349.
92. Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 352-353.
93. Hasan T, Jansen CT. Photopatch test reactivity: effect of photoallergen concentration and UVA dosaging. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 383-386.
94. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-820.
95. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J i wsp. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
96. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 543-549.
97. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF α treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 923-924.
98. Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T i wsp. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 172-177.
99. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 376-380.