

Hypersenzitivní reakce na neopioidní analgetika

J. Novák

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou považována za nejčastějšího původce lékových hypersenzitivních reakcí a patří mezi celosvětově nejčastěji předepisovaná léčiva.

Jsou děleny do šesti skupin: 1. salicyláty (kyselina acetylsalicylová, natrium-salicylát, 2. deriváty kyseliny fenylacetové (indometacin, diklofenac, aceklofenac), 3. oxikamy (piroxi-kam, meloxikam), 4. sulfonamidové deriváty (nimesulid), 5. koxiby (celecoxib, parecoxib, etorikoxib), 6. deriváty kyseliny propionové (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, kyselina tiaprofenová). Podle preference inhibice cyklooxygenázy (COX), resp. afinity ke COX-1/COX-2 dělíme COX inhibitory na 1. neselektivní (salicyláty, ibuprofen, indometacin, diclofenac), 2. preferenční COX 2 (nimesulid, meloxikam) a 3. selektivní COX2 (koxiby).

Mezi analgetika/antipyretika řadíme deriváty anilinu (paracetamol) a deriváty pyrazolonu (metamizol, propyfenazon).

Reakce na léky ze skupiny NSAID jsou obzvláště komplikované z důvodu různých mechanismů a zkřížené reaktivity. Je to dáno zejména alterací metabolismu kyseliny arachidonové inhibicí enzymu cyklooxygenáza 1 (COX-1). Existuje i skupina reakcí, u které se předpokládají IgE nebo T-lymfocyty mediované mechanismy.

Hypersenzitivní reakce na NSAID rozdělujeme do dvou základních skupin.

1. zkříženě reagující respondery (neimunologická podstata reakce, blokáce COX-1, v majoritním zastoupení).

NERD (NSAIDs-exacerbated respiratory disease), NECD (NSAIDs - exacerbated cutaneous disease), NIUAA (NSAIDs-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis), BRs (Blended reactions) a FDNIA (Food-dependent NSAID-induced anaphylaxis)

2. selektivní respondery (imunologická podstata reakce, doživotní kontraindikace užívání, v minoritním zastoupení, většinou tolerance paracetamolu, i když 7 % pacientů ho netoleruje).

SNIUAA (Single-NSAID- induced urticaria/angioedema and anaphylaxis), **SNIDHRs** (Single-NSAID- induced delayed hypersensitivity reactions), **NMSIR** (NSAIDs-multiple selective immediate reaction)

NERD (NSAIDs-exacerbated respiratory disease, Samterova trias) - pacienti v této skupině trpí na asthma bronchiale nebo chronickou rhinosinusitidou s nosní polypózou. Symptomy se dostavují za 30-180 minut od požití

NSAID projevující se zprvu nosními příznaky s progresí do symptomů z dolních dýchacích cest. Závislost na dávce, tolerance selektivních a preferenčních COX inhibitorů.

NECD (NSAIDs - exacerbated cutaneous disease) - postihuje pacienty se známou chronickou spontánní kopřivkou (CSU) s nebo bez angioedému. K rozvoji reakce dochází poměrně rychle v řádu minut, ale i několik hodin. Anafylaxe výjimečně, tolerance COX-2 inhibitorů.

NIUAA (NSAIDs-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis) - jedná se o nejčastější typ reakce, u dospělých vyskyt až v 60 %. Symptomy od kopřivky přes angioedém až po anafylaxi. U dětí zejména angioedém obličeje a rtů.

BRs (Blended reactions) - ne všechny reakce lze zařadit do třech předchozích, některé reakce mohou současně postihnout kožní a respirační systém, případně jiné orgány.

FDNIA (Food-dependent NSAID-induced anaphylaxis) - u pacientů s potravinovou alergií a s potraviny indukovanou anafylaxi může užití NSAID působit jako kofaktor rozvoje reakce.

SNIUAA (Single-NSAID- induced urticaria/angioedema and anaphylaxis) - tento typ reakce je nejméně častý, k rozvoji symptomů dochází během sekund až několika hodin od užití NSAID pouze z jedné dané skupiny, léky z nepříbuzných skupin jsou tolerovány. Mezi nejčastějšího viníka řadíme metamizol.

SNIDHRs (Single-NSAID- induced delayed hypersensitivity reactions) - v této skupině se vyskytují reakce charakteru opožděné kopřivky nebo makulopapulózního exantému až po závažné život ohrožující reakce typu toxické epidermální nekrolýzy. K reakci dochází obvykle za 24 hodin až po několika dnech či dokonce týdnů po užití NSAID z jedné skupiny.

NMSIR (NSAIDs-multiple selective immediate reaction) - vzácně může dojít k časné reakci na dvě nebo více NSAID z nepříbuzných skupin, většinou tolerance salicylátů.

Kazuistika

Pacientka odeslána ambulantním alergologem k second opinion look pro reakce po podání nesteroidních antirevmatik.

Nynější onemocnění: na jaře 2019 při procházce se psem se poprvé objevil erytém s otokem v obličeji a poměrně rozsáhlým kopřivkovým výsevem na kůži, polykání bez omezení, dechové potíže nebyly přítomny, pro dané potíže proběhlo vyšetření na LSPP, zaléčena parenterálně aplikovaným bisulepinem (Dithiaden) a calciem gluconicem, symptomy odezněly do cca 15 hodin od vzniku, trigger nejasný. Následně se začaly dostavovat kožní výsevy s angioedémy v souvislosti s užíváním NSAID (konkrétně po ibuprofenu), kdy do cca 20-30 minut od podání se objevilo celotělové svědění s rozvojem otoku obličeje,

nosu, jazyka (bez postižení polykání), rtů, uší a očních víček doprovázené intenzivně svědícím urtikarielním výsevem po celém těle s nosní obstrukcí. Stejná reakce byla po užití metamizolu v kapkách (Algifen) včetně časového intervalu, menší reakce s delší časovou latencí (2-3 hodiny od požití) byly po podání paracetamolu, nimesulidu a metamizolu v tabletách. Po aplikaci diklofenaku (Almiral) parenterálně /intravenózně/ identická reakce do 20-30 minut.

Nicméně i bez souvislosti s užitím NSAID/analgetik se dostavovaly ataky svědění s kopřivkovými výsevy po různých částech těla s dobrou reakcí na nesesedativní antihistaminika (nsAH, bilastin), ataky 2x týdně, většího rozsahu (např. ventrální části stehen), trvající celý den, trigger nevystopován, tak jako nebyla přítomna vazba na potraviny či menses. V srpnu 2022 při stomatologickém ošetření aplikována lokální anestézie (LA, mesocain), za cca 12-24 hodin od její aplikace se objevil otok rtu a levé části nosu, reexpozice 2/2023 LA (mesocain) bez reakce.

Z anamnestických údajů: očkování v dětství bez komplikací, atopický ekzém v období 1. stupně základní školy, v dětství nebyl zvýšený sklon k infekcím či zánětům. Psoriasis vulgaris. Pylová a potravinová alergie nepřítomna. Doposud nepodstoupila chirurgickou operaci, kuřačka od cca 16 let, aktuálně IQOS (10 denně), alkohol příležitostně, bez klinických projevů histaminové intolerance. Pracující v potravinářském průmyslu jako obchodní zástupce, s chemikáliemi nebo toxickými látkami do kontaktu nepřicházela, žijící v suchém bytě, se psem, při kontaktu bez alergických projevů. V rodinné anamnéze u matky reakce po podání ATB PNC řady, bližší informace však nebyly k dispozici, otec zdravý. Pacientka bez trvalé medikace, doplňky neužívala.

Při fyzikálním vyšetření bez patologického nálezu, kůže bez výsevu až na tetuáže na levé horní a pravé dolní končetině.

Z vyšetření provedených cestou ambulantního alergologa - spiometrické vyšetření včetně FENO (frakčně exhalovaný oxid dusnatý, díky kterému je možné stanovit míru alergického zánětu v dýchacích cestách) s fyziologickými nálezy, laboratorní testy bez odchylek.

Z našich provedených laboratorních testů - elektroforeogram séra bez průkazu paraproteinu, normální obraz. Renální a „jaterní“ funkce bez alterace, euglykémie, euthyreosa, aTPO negativní. Hemogram bez modifikace, FW

méně než 2. Anamnestické protilátky proti EBV, negativní proti CMV. ASLO nízké. Komplement bez konzumpce, hladina C1 inhibitoru včetně funkce fyziologická, MBL bez deficitu, funkční dráhy komplementu fyziologické, markery zánětu a atopie nízké, bazální hladina tryptázy nezvýšená, kryoglobuliny negativní, cirkulující imunokomplexy nezvýšené. Orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky (RF, ANA screening, ENA screening, ANCA, ASCA, tTg) negativní. Respirační vzplanutí granulocytů bez snížení. Specifické IgE na diclofenac, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, paracetamol, piroxicam, pyrazolon vše s negativitou, tak jako funkční testy (test aktivace bazofilů) s paracetamolem, diclofenacem, ibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou.

Abychom mohli pacientce nabídnout bezpečný alternativní lék ze skupiny NSAID, po podepsání informovaného souhlasu proveden vícedenní (4 denní) stupňovitý provokační test s alternativním NSAID s předpokladem jeho tolerance (celecoxibum 100 mg) včetně pozdní observace (72 hodin po skončení provokačního testu), bez projevů hypersenzitivní reakce, tj. pacientka lék tolerovala.

Na základě zejména anamnestických údajů se jedná pravděpodobně o HDR-NSAID (hypersensitivity drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs), fenotyp NIUA (NSAIDs induced urticaria, angioedema), nicméně u pacientky nelze vyloučit i koincidenci CSU (chronic spontaneous urticaria), tímto by pak reakce po HDR-NSAID odpovídala fenotypu NECD (NSAIDs exacerbated cutaneous disease).

U pacientky platí přísný zákaz užívání derivátů anilinu (paracetamol), derivátů pyrazolonu (metamizol, propyfenazon), neselektivních COX (salicyláty, ibuprofen, indometacin, diclofenac, aceklofenac) a preferenčních COX 2 inhibitorů (nimesilud, meloxicam, piroxicam)!! Po provedení vícedenního stupňovitého provokačního testu ověřena tolerance celecoxibu, dané léčivo užívat racionálně (ne dlouhodobě, ne v maximálních dávkách)!, v případě že by se objevila jeho intolerance (poučena o příznacích), bude nás kontaktovat s domluvou o dalším postupu. Ze stran suspekce na CSU podána nsAH (bilastin) s parciálním klinickým efektem, proto domluveno vyšetření dermatologem vzhledem k suspekci na CSU typ I s tím, že pokud by i přes navýšení nsAH na maximální dávku nevedlo ke dostatečné klinické odpovědi, byla by ke zvážení anti-IgE terapie /omalizumab/.