

# Nemszteroid gyulladáscsökkentők okozta adverz reakciók differenciáldiagnosztikája

*In vitro és in vivo módszerek*

Baló-Banga József Mátvás dr. ■ Schweitzer Katalin dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

**Bevezetés:** A nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek hatása a sejtmembrán ciklooxygenáz-1-es és -2-es izoenzimeinek gátlása mértékétől függ. Ugyanez határozza meg a lehetséges túlérzékenységi tüneteket, melyek 2 alapvető csoportba: a keresztintolerancia (nem immunközvetített) és a „valódi” túlérzékenység (immunközvetített) csoportjába sorolhatók. A nem kívánt reakciók klinikai fenotípusok alapján és az aszpirinre mutató *in vivo* reakciótól függően osztályozhatók.

**Célkitűzés:** Egy régen ismert, a specifikus immunglobulin-E (IgE) kimutatásán alapuló humorális és egy, a korai sejtes aktivációt mérő 20'-es citokin (interleukin [IL]-6)-felszabadulás detektálásán alapuló módszer találati arányainak összehasonlítását tűztük ki célul. A 2003 és 2013 közötti időszakban vizsgált betegek tüneteinek retrospektív esetelemzését végeztük el. A vizsgálatok tünetmentes állapotban, a lezajlott tünetek után 1 éven belül történtek.

**Módszer:** A fenti csoportokba tartozó különböző gyógyszer-specifikus IgE-szinteket az anamnézis szerint kiválasztott 55 esetből nyert szérumból ELISA-módszerrel határoztuk meg. Összehasonlításként kétlépcsős ELISA-tesztben 51 beteg és 9 toleráns kontroll mononukleáris sejtfrakciója által hasonló gyógyszerekre kialakult IL6-felszabadulást mértük. Az eredményeket az „új” klinikai klasszifikáció szerinti alcsoportokra vonatkoztattuk.

**Eredmények:** A két csoport között a tünetek megoszlásában nem volt lényeges különbség. Mindkét csoportban 9-9 nemszteroid gyulladáscsökkentő szert vizsgáltunk. A pozitívítások aránya közel a duplája (65,4% szemben 36,9%) volt az IL6-felszabadulással vizsgált csoportban, mint a specifikus-IgE-meghatározások csoportjában. Egyes készítmények nemgyógyszer-komponensei is váltottak ki IL6-felszabadulást, összhangban az *in vivo* próbákkal. A pozitív eredmények mindkét csoportban a keresztintoleráns és a szenzitivitáson alapuló kóresetekben is mutatkoztak.

**Következtetés:** Az egyes vagy többszöri specifikus szenzitivitáson alapuló esetek aránya meghaladta a keresztintolerancián alapuló esetekét. Az IL6-felszabadulás-vizsgálat érzékenyebbnek bizonyult. A készítmények hatóanyagán kívül az adalékok is okozhatnak mellékhatást.

Orv Hetil. 2018; 159(38): 1556–1566.

**Kulcsszavak:** NSAID-keresztintolerancia, NSAID-hiperszenzitivitás, COX1, COX2, gyógyszer-specifikus IgE, IL6-felszabadulás, provokációs próbák, tablettaadalékok

## The differential diagnosis of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs

*In vitro and in vivo methods*

**Introduction:** According to the present knowledge, the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) depends on the inhibitory ratio of cyclooxygenase (COX)-1 to COX-2 in the plasma membranes. In addition to cardiovascular and gastrointestinal side effects, there are adverse symptoms which can be divided into cross-intolerance (non-immune mediated) and single or multiple hypersensitive (immune mediated) reactions. Due to clinical phenotypes and to *in vivo* aspirin reactivity, adverse effects could be further classified.

**Aim:** The aim of these studies was a comparison of hit ratios obtained by a humoral serum test measuring specific immunglobulin E (IgE) against a rapid cellular test measuring interleukin (IL)-6 release from sensitized mononuclear cells due to various suspect NSAID after symptoms within one year. Retrospective case studies were performed in in- and out-patients of our teaching hospital in Budapest, between 2003 and 2013.

**Method:** Specific anti-NSAID IgE levels were determined by ELISA in 55 cases. The other matching group of patients consisted of 51 patients and 9 tolerant persons. Their separated cells' supernatants were checked for IL-6 release incubated for 20 minutes by NSAID dilutions including intraassay controls by two-step ELISA assay. Both groups have been stratified according to "new" clinical classification.

**Results:** Results have disclosed no significant differences among the distribution of clinical symptoms between the two groups. In both groups, 9 non-steroidal anti-inflammatory drugs were tested representing all frequently used compounds with COX-1 inhibitory potential. The overall positivity rate was nearly double (65.4% against 36.9%) within the group using IL-6 release assay against that with specific IgE as the diagnostic tool. In certain cases, non-drug components of commercial preparations prompted IL-6 release as well which was paralleled by *in vivo* test results. Positive *in vitro* tests were obtained in both groups with clinically cross-intolerant as well as single or multiple sensitized cases.

**Conclusion:** The rates of single or multiple sensitized cases exceeded in both groups that of cross-intolerant patients. In some phenotypes belonging to the latter categories, IgE type antibodies against acetylsalicylic acid could be detected as well. IL-6 release assay was the more sensitive test. In addition to pure drugs, other ingredients of medicines could also be responsible for adverse events.

**Keywords:** NSAID cross-intolerance, NSAID hypersensitivity, COX-1, COX-2, drug-specific IgE, IL-6 release, provocation tests, tablet additives

Baló-Banga JM, Schweitzer K. [The differential diagnosis of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *In vitro* and *in vivo* methods]. *Orv Hetil.* 2018; 159(38): 1556–1566.

(Beérkezett: 2018. április 21.; elfogadva: 2018. május 27.)

#### Rövidítések

Acet = paracetamol; AGEP = akut generalizált exanthemás pustulosis; ANO = angioneurotikus ödéma; ASA = acetilszalicilsav (aszpirin); CIU = krónikus idiopathiás urticaria; ConA = (Concanavalin A) poliklonális mitogén; Diclo = diklofenák; DRESS = (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) súlyos gyógyszerkiütés; EIA = ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimatis immunoassay; HSA = humánszérumalbumin; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladós vastagbélbetegség; Ibu = ibuprofén; Indo = indometacin; IgE = immunglobulin-E; LIA = lumineszcens immunoassay; Melox = meloxicám; Met = metamizol (= Algopyrin®); MPE = (maculopapulosus exanthema) gyógyszerkiütés; Nap = naproxén; NECD = NSAID által exacerbált cutan (kórkép) disease; NERD = NSAID által exacerbált respiratorikus (kórkép) disease; NIUA = NSAID indukálta urticaria/angioödéma; NSAID = (non-steroidal antiinflammatory drugs) nemszteroid antiinflammatorikus drog(ok); OD = optikai denzitás; PBMS = (peripheral blood mononuclear cell) perifériás vér mononukleáris sejtje; PBS = (phosphate buffered saline) pH-kontrollált fiziológiás sóoldat; PHA = (phytohaemagglutinin) poliklonális mitogén; RAST = radioallergosorbent-teszt; SDS = (sodium dodecyl sulfate) nátrium-lauril-szulfát; SDRIFE = (intertriginosus és flexuralis exanthema) szimmetrikus drog(hoz köthető) kiütés; SEM = (standard error of mean) középérték közepes hibája; sNIDR = egyetlen meghatározott NSAID indukálta késői drogreakció; sNIUA = egyetlen meghatározott NSAID indukálta urticaria/angioödéma; sNIUA-A = sNIUA csatlakozó anafilaxiával; U-A = urticaria-allergia

Fájdalom- és lázcsillapítóként világszerte a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID). Ezek a többnyire reverzibilis COX1/COX2 gátlás révén fejtik ki a prosztaglandinszintézis

csökkentését a sejtmembránban. Az alkalmazás során ulcerogen és cardiovascularis komplikációk mellett többnyire allergia-intolerancia tünetek is jelentkezhetnek. A gyógyszerek kiváltotta adverz hatásakon belül az NSAID-csoport tagjai beteganyagunkban 30%-kal szerepeltek [1, 2]. Évekkel ezelőtt már megjelent legújabb felosztásuk [3], széles körű tüdőgyógyászati egyetértés mellett. A tapasztalatok alapján 2 főcsoport van: egyrészt a „keresztintolerancia-reakció” allergiás érzékenység nélkül, másrészt a kémiaileg független komponensek által indukált „klasszikus droghiperszenzitivitás”. Az utóbbi ba sorolhatók a kémiai hasonlóság által kiváltott valódi allergiás reakciók. Mindezek okozhatnak kiterjedt légúti problémákat, mint például az aszpirin indukálta rhinosinusitis és az asztma [4], vagy provokálhatnak bőrreakciókat, mint az urticaria/angioödéma, melyek generalizálódva az anafilaxiáig fokozódhatnak.

A bőrön rohamokban jelentkező krónikus idiopathiás urticaria (CIU) az esetek 24%-ában a szalicilátok által súlyosbodik [5]. A bazofilaktivációs teszt és nem a szérumspecifikus-IgE-vizsgálat javasolt e betegcsoport *in vitro* diagnosztikájában [6]. Ezen betegek genetikailag különböztek az aszpirin indukálta asztmásoktól is.

Másrészt a páciensek zöménél a „valódi hiperszenzitivitás” és hasonlóan más adverz bőrtünet is megnyilvánulhat csak 1-1 NSAID-ra, mely aztán képes kiváltódni egyéb vegyileg rokon drogok által, főként amelyek COX1/COX2 gátlási indexe magas. Az idézett besorolás és osztályozás ezeken a tényezőkön alapul (1. táblázat).

A reakcióidő és a klinikai azonnali, korai és késleltetett fenotípusok elkülönítése igen fontos ezért az anamnézis felvételekor [7].

1. táblázat | Az NSAID\*-hiperszenzitivitási reakciók újabb osztályozása\*\*

NSAID által ismételt provokált légúti megbetegedés (NERD)	<i>Keresztintolerancia</i>
NSAID által ismételt provokált tünetek a bőrön (NECD)	<i>Keresztintolerancia</i>
NSAID indukálta urticaria/angioödéma (NIUA)	<i>Keresztintolerancia</i>
Egyes NSAID-vegyület(ek) indukálta urticaria (U)/angioödéma (A) (sNIUA)	Keresztreaktivitás kémiai hasonlóság esetén
Egyes NSAID-vegyület(ek) indukálta U-A csatlakozó anafilaxiával (sNIUA-A)	Keresztreaktivitás kémiai hasonlóság esetén
Egyes NSAID-vegyület(ek) indukálta késői reakciók (sNIDR)	Keresztreaktivitás kémiai hasonlóság esetén

\*Nemszteroid gyulladáscsökkentő drogok

\*\*Kowalski ML és mtsai [3] nyomán

2. táblázat | A gyógyszer-túlérzékenységi reakciók főbb klinikai megjelenési formái a bőrön, a tüdőben és a vérképzésben

Generalizált urticaria ± ANO	<i>Stevens–Johnson-szindróma</i>
Anafilaxiás tünetegyüttes	Purpurák ± thrombopenia
<i>Generalizált maculopapulosis exanthema (MPE &gt;40%)</i>	Asztmás roham, generalizált viszketéssel ± ANO
<i>Generalizált maculopapulosis exanthema (MPE &lt;40%)</i>	Hólyagos, majd ulceráló nyálkahártya-eltérések
<i>Lokalizált/szóródott fix exanthema</i>	Generalizált pruritus eosinophiliával
Erythema multiforme	<i>Erythema annulare centrifugum/E. nodosum</i>
<i>Toxikus epidermalis necrolysis (TEN)</i>	<i>Flexuralis kivörösödés (SDRIFE*)</i>
Apró elemű körülírt urticaria	<i>AGEP**-szindróma</i>
Lokalizált angioneurotikus ödéma (ANO)	<i>DRESS***-szindróma</i>
Körülírt apró hólyagos bőrkiütés	

A *dólt* betűvel szedett klinikai fenotípusok a „nem azonnali”, illetve a késői manifesztációk közé sorolhatók (1. táblázat sNIDR-csoportja).

\*SDRIFE = (intertriginosus és flexuralis exanthema) szimmetrikus drog(hoz köthető) kiütés

\*\*AGEP = akut generalizált exanthemás pustulosis

\*\*\*DRESS = (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) súlyos gyógyszerkiütés

A nem azonnali urticaria és/vagy az angioneurotikus ödéma (sNIUA) ugyanúgy, mint az anafilaxiás (sNIUA-A) és az egyéb exanthemák is kiválthatók a szenzitivált T-sejtek által specifikus-IgE-ellenanyagok hiányában is.

Általános az egyetértés abban, hogy a valódi hiperszenzitiv csoport azon fenotípusai, melyek a 2. táblázat *dólt* betűvel szedett soraiban láthatók, késleltetett reakciójúak, azaz sNIDR-ként szerepelnek az 1. táblázatban. A reakciók hátterének tisztázása (tesztelése) kötelező. A jelen koncepció [2, 6] arany standardként preferálja az *in vivo* módszereket a betegek vizsgálatára. Ezek a Prick-

tesztek, az intradermalis tesztek [8] mind a korai, mind a késői leolvasással és a provokációs tesztek [9]. Azonban komoly megszorítások is vannak. Ilyen a beteg anafilaxiás kórtörténete, bár nincsenek validált adatok annak súlyossága és a bőrtesztek szisztémás adverz hatásának kiváltódása között. Megállapították, hogy a pirazonok kivételével egyetlen további NSAID-on belüli kémiai csoport sem ajánlható rutinbőrpróbára a hiányzó standardizáció miatt [8]. Megpróbáltuk ezt a hiányosságot pótolni, és más drogokhoz hasonlóan javasoltuk a  $10^{-3}$  M koncentrációjú, frissen készített gyógyszeroldatok széles skálájával elvégezni az intradermalis próbát. Eddig az NSAID-okon belül az ASA-val, diklofenákkal (ecetsavszármazékok), a pirazonokkal (enolsavszármazékok) és ibuprofennel (propionsavszármazék) történtek vizsgálatok [10]. Az aspirin orális provokációs tesztelését validálták eddig, és ezt javasolták elvégezni akkor is, ha más NSAID került gyanúba kiváltóként, hogy megerősítse vagy kizárja a COX1-függő keresztreaktivitás miatt a NECD vagy a NIUA fennállását (1. táblázat). Ezek a diagnózisok akkor merülnek fel, ha csupán akár enyhe tünetet okoz mind az ASA, mind az egyéb, tőle kémiaileg eltérő NSAID-ok (az anamnézis függvényében).

A fokozatosan egy nap alatt 10 mg-ról 500 mg-ra lépcsőzetesen emelt dózisban beadott ASA szoros megfigyelés mellett az elfogadott protokoll [9]. Az utolsó alkalmazást követően 4 órán belüli bőr- vagy általános tünet jelzi a pozitívítást. Más, orálisan tesztelt NSAID-okról csak szórványos adatok olvashatók [11].

Az ASA-val és szalicilsavval végzett epikután teszt a kontakt-csalánkiütést jelzi a „korai urticaria” diagnosztikus szériában – de a megszokottól eltérő időkben (20'–70'–24 h) történő leolvasással. Nagy sorozatban végzett fotopatch tesztek 9,2%-ban mutattak pozitívítást az össz-NSAID vonatkozásában [12].

Az elmúlt 60 évben sok olyan vérvizsgálatról számoltak be, amelynél az volt a cél, hogy a beteget/orvosát tehermentesítsék a súlyos allergiás reakció provokálásától. Az aspirin-specifikus IgE-t kimutatták egy valószínű sNIUA-esetben [13]. Egy aktuális publikáció ugyanakkor elveti a gyógyszer-specifikus-IgE-meghatározás alkalmazását a különböző megjelenésű NSAID-hiperszenzitivitás eseteiben, és feltételezi a metabolitok mint kórokozó tényezők szerepét [14].

Munkacsoportunk korábban összehasonlította a gyógyszer-specifikus-IgE-szinteket, mérve a betegszérumok kötődését a drog-HSA-diszkekhez. Magas specificitás, de csupán 18,2% szenzitivitás volt igazolható, az orális provokációval szemben. Az aspirin kivételével vizsgáltuk a pirazonokat is, valamint 5 különböző antibiotikumot [15] a hiperszenzitiv és kontrollesetekben, de nincsenek konkrét kiértékelések az egyes gyógyszerekre.

A sejteken történő vizsgálatokat nehéz kivitelezni, ezek napokat vesznek igénybe, és drágák. Nyfeler és Pichler 78% érzékenységet és 85% specificitást talált a lym-

3. táblázat | A két különböző módszerrel kapott negatív és pozitív eredmények relatív gyakoriságai

Definíció 1	Eredmény 1	Specifikus IgE (%) n = 119	Definíció 2	Eredmény 2	IL6-felszabadulás (%) n = 87
<0,35 OD	Negatív	34,4/41	Egyik koncentrátumnál sincs felszabadulás	Negatív	34,3/30
1. osztály >0,35<0,75 OD	Gyengén + szürkezóna	28,6/34	Egyetlen csúcs, kivéve a 0,15 µmol-t	Gyengén pozitív	16,1/14
2. osztály >0,7<3,5 OD	Pozitív	29,4/35	>1 csúcs, vagy csúcs 0,15 µmol-nál	Pozitív	35,8/31
3. osztály > 3,15 OD	Erősen pozitív	5,0/6	>1 csúcs, beleértve a 0,15 µmol-nál lévő	Erősen pozitív	12,7/11
~0,35 OD	Nem definiált határérték	2,5/3	Bármely koncentrációnál 0–50% közötti felszabadulás	Nem definiált határérték	0/1

Definíció 1: Széleskörűen elfogadott RAST-osztályozás [26–27], kivéve a fluoreszcens enzim immunoassay (FEIA [32]) eredményeit. Definíció 2: Munkacsoportunk régebbi eredményei [1, 2] alapján került meghatározásra. A bal oldali 3 oszlop az „A” csoportot, a jobb oldali 3 oszlop az „B” csoportot reprezentálja. A 6. oszlop eredményei nem tartalmazzák a 9 kontrollszemély 16 negatív tesztjét (melyeket a vizsgált gyógyszerek *in vivo* tolerálásával igazoltunk), mivel az „A” csoportban nem voltak toleráns negatív kontrollok.

IgE = immunglobulin-E; IL6 = interleukin-6; OD = optikai denzitás

phocytatranszformációs teszt (LTT) alkalmazásakor 102 betegnél, és feltételezték, hogy pseudoallergia („keresztintolerancia”) volt felelős az NSAID többszörös fals pozitívitásáért [16].

Előző munkánkban a betegek mononukleáris sejtjein 20 perc alatt provokáltuk az IL6-felszabadulást, 4 emelkedő standard koncentrációjú gyógyszerhígítással. Az oldószer szintjéhez képest +50% fölötti kibocsátás szignifikánsan korrelált a betegnek a gyógyszer kiváltotta allergiás történetével és a később végzett *in vivo* tesztekkel. A teszt szenzitivitása 85,4%, míg a specificitás 82,4% volt [1, 2]. A 98, adverz gyógyszerreakció után jelentkező beteg esetében 58-nak volt pozitív az anamnézise egy vagy több NSAID-ra. A betegcsoportban a vizsgálatok 30%-át, a kontrollcsoportban a 27%-át adták az e csoportba tartozó gyógyszerek.

Célunk az volt, hogy összehasonlítsunk két független *in vitro* diagnosztikus tesztet betegeinken:

a) gyógyszer-specifikus IgE-ELISA meghatározást a szérumból és

b) 20 perces „korai” T-sejt-aktivációra bekövetkező IL-6-felszabadulást. Azon esetekben, amelyekben *in vivo* tesztre lehetőség volt, a vizsgálatokat összevetettük a fenti *in vitro* eredményekkel.

## Páciensek és metodikák

Retrospektív felmérést végeztünk a 2003 és 2013 közötti időszakra vonatkozóan oktatókórházunkban ambuláns (irányított) és a tünetekkel régebben ápolat kórházi betegeinken.

A vizsgálatok a helyi Etikai Bizottság engedélyével, a betegek írásos hozzájárulása mellett történtek. A tüneteket vagy láttuk, vagy a beteg elmondása alapján következtettünk rájuk. A tesztelt NSAID-ot a beteg anamné-

ziséhez, illetve tüneteikhez kapcsolódva választottuk. A tünetek és a vizsgálatok között eltelt idő nem haladta meg az 1 évet. Két csoportot alakítottunk ki a különböző *in vitro* technikák összehasonlítására. Néhány esetben mindkét technikát alkalmaztuk.

## „A” csoport

56 betegen történt a vizsgálat (36 nő, átlagéletkor: 46,6 év; 20 férfi, átlagéletkor: 59 év). A betegek szérumspecifikus-IgE-vizsgálata az allergiás eseményt követően 1–6 hónap között történt tünetmentes állapotban a különböző NSAID-ok humánszérum-albuminhoz kötött tesztlapocskáival: ASA, ibuprofén, paracetamol, diklofenák, indometacin, pirazonok (metamizol) és oxikám hatóanyagokkal (122 teszt). A vizsgálathoz a Hycor cég (Edinburgh, Egyesült Királyság) EIA manuális tesztjét alkalmaztuk az előírás szerint.

A pozitívitás küszöbértéke 0,35 OD-egység volt. A „szürkezóna” 0,7 OD-egységnél végződött, e fölött „valódi pozitívítást” [2 R(AST) E(egységet)] diagnosztizáltunk, míg >3,5 OD „erős pozitívítást” jelzést [3 RE-t] kapott (3. táblázat). 14 esetben az össz-IgE-t is előre meghatároztuk. 13 esetben *in vivo* vizsgálatok is történtek az *in vitro* tesztekkel azonos anyagokkal.

## „B” csoport

51 betegen történt a vizsgálat (45 nő, átlagéletkor: 44,3 év; 6 férfi, átlagéletkor: 50,3 év). Ezt 9 kontrollszeméllyel (4 nő és 5 férfi) egészítettük ki, akik a vizsgált anyagokat biztosan tolerálták. Ebben a kontrollcsoportban az átlagéletkor 50,3 év volt.

A betegektől a Ficoll-Paque™ (Amersham Bioscience, Buckinghamshire, Egyesült Királyság) szeparált mono-

nukleáris sejtek aktivációját IL6-felszabadulás-tesztel mértük [1, 2]. A vizsgált NSAID-vegyületek mindegyikével 4 standard  $\mu\text{mol}$ -os hígítást készítettünk (1,5; 2,5; 3,5; 5,0), negatív kontrollként PBS oldatot, pozitív kontrollként PHA-P-t (168  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) vagy ConA oldatot (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) használtunk. A szeparált, mosott sejteket ( $1,1 \times 10^6/\text{ml}$ ) 450  $\mu\text{l}$ -es frakciókban + 50  $\mu\text{l}$  gyógyszerhígítás vagy kontroll adása után 20'-ig 37 °C-on inkubáltuk, majd a reakciót jeges vízfürdőbe helyezéssel és centrifugálással állítottuk le. A 2. lépésben a sejtmentes felülúszókból történt a felszabadult IL6 meghatározása. Összesen 91 sorozatot = 546 mintát mértünk meg.

Néhány esetben a gyógyszerformula (tabletta, dráze vagy kapszula) járulékos anyagait, mint a nátrium-lauril-szulfátot (SDS) és a színező vas-oxidokat (sárga, vörös, barna) is teszteltük.

Az inkubációt követően a sejtmentes felülúszót -70 °C-on tároltuk. A második lépésben ELISA-módszerrel, enzimjelzett monoklonális antitest alkalmazásával (Diagnosticum Rt., Budapest, Magyarország) meghatároztuk a felszabadult IL6-ot. A pozitívitás küszöbértékének a negatív kontrollhoz képest +50%-nál magasabb értéket tekintettük, mind a pozitív kontrollok (PHA-P, illetve ConA), mind a standard hígítás bármelyikének esetében. E csoport 16 esetében összes IgE-t is mértünk, és 18 esetben *in vivo* tesztelés is történt.

### *In vivo* metodikák

*Epikután tesztek:* ASA, ibuprofén, diklofenák és meloxicám 5–10% (w/w) tiszta anyagaival történtek, melyeket fehér vazelinben kevertünk el. Az ASA és a szalicilsav (Brial cég, Greven, Németország) esetében 20'–40', 70', majd 24 óra után történtek a leolvasások. A többi említett gyógyszer „háziilag készített” antigénjeinek tesztelésekor 20'–40', valamint 48 és 72 óra elteltével olvastuk le az eredményeket. A tesztek applikálása Curatoderm™ (Brial cég, Greven, Németország) lapokon történt. A pozitív eredmények kontakturticaria vagy ekcémareakció formájában mutatkoztak, melyek erősségét a nemzetközi konszenzus alapján 1 ± 4+ osztályokba soroltuk.

*Intradermalis vizsgálatok:*  $10^{-3}$  M töménységű tiszta, steril fiziológiás sóban oldott anyagokat „háziilag” készítettünk. Ezek 20–40  $\mu\text{l}$  mennyiségeit tuberkulinfecskendőkből juttattuk a bőrbe. Az észlelt reakciót összehasonlítottuk  $10^{-4}$  M hisztamin – mint pozitív – és steril PBS oldat mint negatív kontrollal. A pozitívitás küszöbe, ha a 20' alatt kialakult urtica >3 mm átmérőjű és/vagy ha a kifejlődött erythema >25  $\text{mm}^2$  volt, és/vagy a késői papula 24 óra alatt >3 mm (d) volt [9].

*Orális provokáció* „egyes vak-” módszerrel 1/4 vagy 1/2 tablettát egyszeri beadásával történt reggel 8 és 9 óra között. Ezt követően szoros megfigyelést végeztünk 4 órán át, majd 24 órán keresztül telefonkapcsolatot tartottunk a beteggel. ASA-val a provokációt a nemzetközi ajánlások szerint végeztük. Pozitívnak tekintettük, ha

bőr- vagy légzési tünetek jelentkeztek, vagy a vitális paraméterek (vérnyomás, pulzusszám) >20% eltérést mutattak a szoros megfigyelési periódusban.

### Eredmények

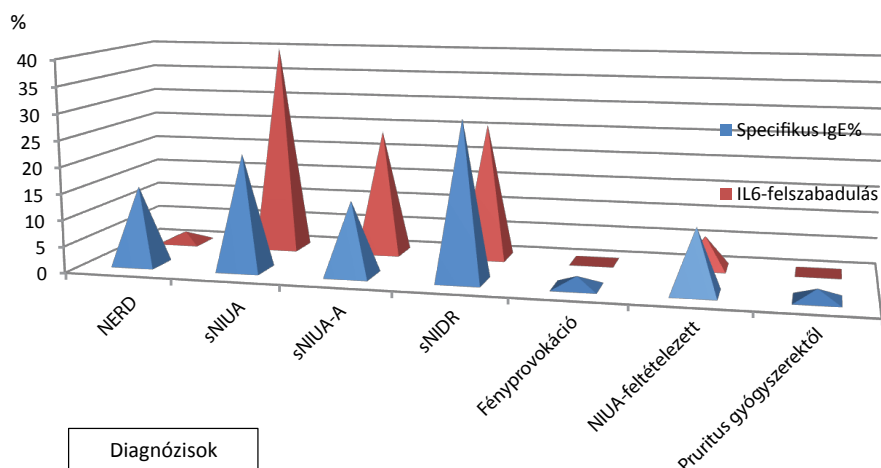
A betegek besorolását az új osztályozás szerint az 1. táblázat mutatja. Mindkét tesztcsoportban az esetek többsége az egyszeri NSAID indukálta urticaria/angioödéma (sNIUA) és a sNIUA-A frakciókba volt besorolható, kisebb mértékben a késleltetett reakciótípushoz (sNIDR) tartoztak.

Ezek alapján a 2 tesztszéria összehasonlíthatónak bizonyult (1. ábra). Az időbeli lefolyás szerint az „A” csoport betegeinek 67%-a, míg a „B” csoportéinak 73%-a tartozott az „azonnali-korai” reagálók közé. A vizsgált NSAID-ok vonatkozásában a 2 csoport ugyancsak hasonló mintát mutatott bizonyos különbségekkel (2/A és 2/B ábra). Az IgE-csoportban 35%-kal több vizsgálat történt ASA-val, míg 43%-kal kevesebb volt a Diclo-val végzett meghatározások száma, mint az IL6-felszabadulással vizsgált „B” csoportban. A tesztelések tervét minden esetben a betegtől felvett anamnézisen kívül az „alternatív” kezelés lehetősége biztosításának szem előtt tartása is motiválta. Két különálló kategória – a légzési tünetek dominanciája (NERD) és a multivalens NSAID indukálta U-A – az „A” csoportban fordult elő a legtöbbször (9 és 7 eset). A NERD-betegekben csak az ASA volt pozitív; 4/9 validált és 1/9 „szürkezóna  $\delta$ ” (3. táblázat, 2. oszlop) eset volt. Ezen alcsoport 2 beteg típusos Samter-triászban szenvedett [17]. Az „A” csoport NIUA (NECD)-be sorolt betegei közül csak egy volt validáltan pozitív (2RE) ASA-ra és Diclo-ra is. A további 6 esetben 13 negatív, valamint 1 „szürkezóna  $\delta$ ” eredmény fordult elő különböző tesztelt NSAID-ra; ASA, Diclo, Ibu, Met, Acet. Ugyanakkor 3 pozitív provokációt is kaptunk a negatív IgE-eredmények ellenére.

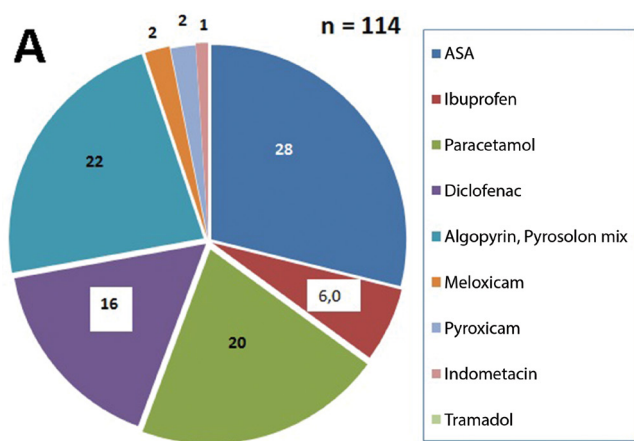
Az „A” csoportban a sNIUA-alcsoport esetei 14/30 (47%) pozitív specifikus-IgE-eredményt adtak, a Meloxszal tesztelt egyetlen eset pozitív volt. Ezt követte az Ibu (2/3), az ASA (5/9), a Met (4/8) és az Acet, valamint a Diclo (mindkettő 1/3 arányú) pozitívítása.

A „B” csoportban a NERD csak 1 esetben fordult elő. Nála az ASA-t nem vizsgáltuk, de az anamnesztikus adatokkal alátámaszthatóan Diclo-pozitív volt. NIUA itt 3 esetben fordult elő; az urticaria + ANO együttes előfordulásával, az utóbbi egyöntetűen a periorbitalis régióban. Mind a 7 teszteredmény pozitív volt a különböző NSAID-okkal. A betegek egyike (23 éves férfi) polivalens allergiában szenvedett, különböző ételek, pollenek és poratka vonatkozásában.

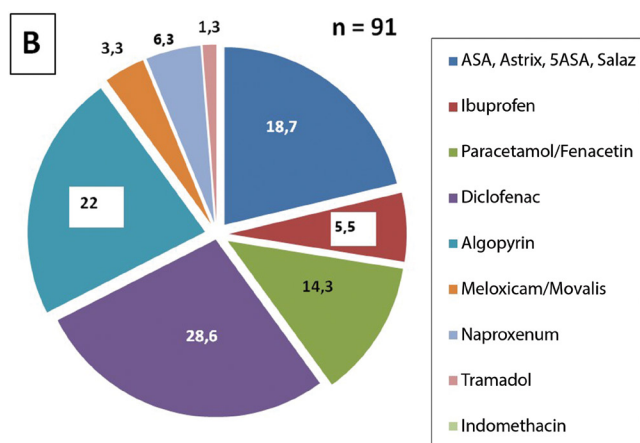
A „B”/sNIUA-alcsoportban 24/32 (75%) pozitív IL6-felszabadulás-eredményt regisztráltunk. A legnagyobb találati arányt a Nap (2/2) adta, majd a Met (8/10), az ASA (5/7) és a Diclo (4/8), a Melox (1/2) és az Ibu (1/2) következett. Megemlítjük, hogy 2 teszt



1. ábra | A különböző módszerekkel („A” csoport: gyógyszer-specifikus IgE; „B” csoport: celluláris IL6-kibocsátás a felülúszóba) tesztelt betegek besorolása a nemzetközileg elfogadott klinikai fenotípuscsoportokba (lásd még 1. táblázat)



2/A ábra | Az „A” csoportban tesztelt gyógyszerek százalékos megoszlása



2/B ábra | A „B” csoportban tesztelt gyógyszerek százalékos megoszlása

Ibu-val „álnegatív” lehetett, összehasonlítva a később elévített pozitív intradermalis eredménnyel. A legalacsonyabb találati arányt az Acet (1/4) és a tramexánsav (0/1) adta.

Az „A” csoport sNIDr-frakciójában 18 beteg szerepelt, közülük 9-nél kaptunk pozitív eredményt 13/34 (38%) tesztben. A megoszlásokat tekintve a 13-ból 4-4 pozitívitas esett ASA-ra és Met-re, 3/13-nál az Acet és 2/13-nál a Diclo volt pozitív. Ibu-val negatív teszt eredmény született.

A „B” csoport sNIDr-alcsoportjában 13 betegnél 19 vizsgálatot értékeltünk. Ezek közül 10 reagált pozitív tesztekkel egy álpozitivitás mellett (a provokáció negatív lett). A tesztek közül 13 volt pozitív, és 7/13 (54%) egyetlen NSAID-ra reagált, míg 3 betegnél pozitív tesztet észleltünk 2-2 kémiailag különböző droggal. További 3 beteg 6 (kizárólag) negatív eredményt szolgáltatott. A Diclo-, Acet- és Met-pozitivitások egyenlően gyakoribbak voltak, míg az ASA- és Ibu-pozitivitások egyenlően ritkábbak. A sNIDr-csoportok betegeinek leggyakoribb fenotípusai a MPE-k, fix gyógyszerkiütések, vasculitisek és purpurák voltak, ritkábban DRESS, késői fellépésű urticaria, prurigo és SDRIFE is előfordult.

### Az össz-IgE-szintek összehasonlítása

Az „A” csoportban szignifikánsan magasabb össz-IgE- (363 kU/l ± 83 SEM), míg a „B” csoportban az átlagot tekintve (89,7 kU/l ± 28,3 SEM) normál-IgE-szint volt (p = 0,0067). A szignifikáns különbség ellenére mindkét csoportban több erősen pozitív specifikus-IgE-érték is előfordult a pollenek, az ételantigének, de legfőképpen egyes antibiotikumok tesztelésekor.

### A humorális (specifikus IgE) és celluláris (PBMS IL6-felszabadulás) tesztek összehasonlítása

A továbbiakban megkíséreltük felállítani azon kritériumokat, melyek szerint a 2 teszt negativitásait, illetve pozitivitásait össze lehetett hasonlítani (3. táblázat).

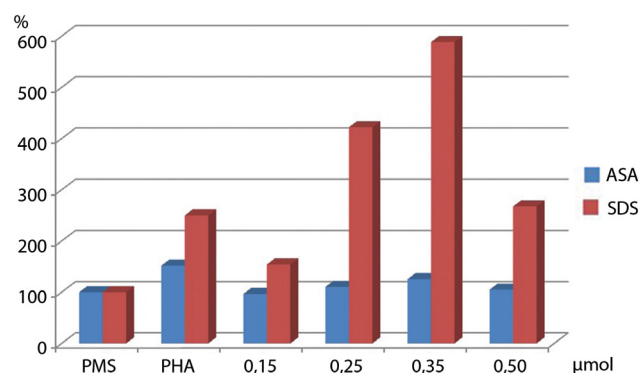
Közel hasonló volt a negatív eredmények aránya a két csoportban (34,1% és 34,3%). Az összehasonlítás alapját képező definíciókat az „A” csoportra vonatkozóan a 3. táblázat első oszlopában, míg a „B” csoportra a 4-es oszlopban adtuk meg. A pozitív eredmények összességükben jelentősen különböztek; a „B” csoportban nem volt „szürkezóna”. A pozitív tartomány 22%-kal, az „erősen pozitívnak” minősített eredmények több mint kétszer gyakoribbnak adódtak a „B” csoportban.

A negatív, a „szürkezónás” (1 + RE) és a nem definiált eredmények összege a 65,5%-át adta az összes specifikus-IgE-tesztnek (2 + 3 + 6 sorok). A „B” csoportban a gyengén pozitív eredmények (csak 1-1 NSAID-koncentrációban mutató IL6-kibocsátás) klinikailag is pozitívak voltak. Ez 64,3% pozitív tesztet eredményezett (3 + 4 + 5 sorok).

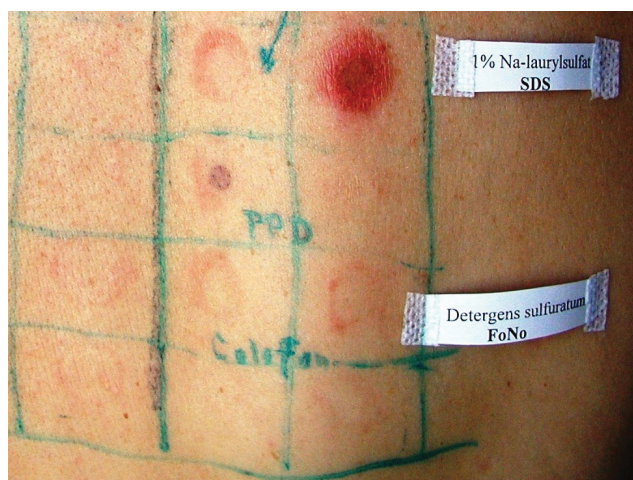
Míg az „A” csoportban a leggyakrabban tesztelt szer az ASA volt, 55,2% validáltan pozitív eredménnyel (2–3-as RAST-osztályba sorolva), addig a többi drog csak 25%-tól (Diclo, Oxikám) 33%-ig (Ibu) adott pozitív eredményt az összes klinikai alcsoportot tekintve. Az Acet és a Met (pirazolonszármazékok) 30,4%-ban, illetve 30,3%-ban adott pozitív eredményt. A „B” csoportban a legfrekvenciáltabb gyógyszer a Diclo volt 41% pozitív eredménnyel, majd ezt követte számban az Algopyrin® = Met 83,3%, illetve az ASA 76,5% pozitivitással. A Mel-ox 50-50%-ban adott pozitív és negatív eredményt alacsony esetszám mellett.

### Az NSAID-tabletták hatóanyagától különböző egyéb alkotórészei

Néhány váratlan negatív celluláris eredmény mellett a gyógyszerformula más alkotórészei – például a nátrium-lauril-szulfát (SDS) egyes ASA-tabletták részeként vagy a Fe<sup>+++</sup>-oxidok mint a Diclo-tabletták színezőanyagai – is pozitív vizsgálati eredményt adtak. Ezt a 3. ábrán mutatjuk be. Két független és időben elkülönülő vizsgálat eredményei láthatók. Miközben a hirtelen fellépő purpura az Aspirin Protect®-et szedő 65 éves nőbeteg lábszá-



3. ábra | Az allergiát kiváltó haptén hatása a PBMS IL6-kibocsátására. Az Aspirin Protect®-et szedő betegnél nem az ASA, hanem a tablettaadalék SDS volt felelős a tünetekért



4. ábra | A 3. ábrán mutatott vizsgálat után elvégzett epikután tesztes eredménye 65 éves nőbetegünkön. Poliszzenzibilizáció volt igazolható, a legerősebben az 1% SDS okozott 4+ pozitív reakciót. A nyíl a metil-izotiazolidin (0,1%) helyére irányul. A Detergens Sulfuratam® (FoNo) gyógyszeriparokészítmény szintén tartalmaz SDS-t

Colofon = kolofónium

rán huzamosan fennállt, az IL6-felszabadulás-teszt eredménye ASA-val negatív volt. A tablettát kihagyva a purpura 1–2 nap alatt eltűnt. Négy hónappal később sejtjeit SDS-sel inkubáltuk (ez nem közölt mennyiségben jelen lévő komponense az elhúzódó felszívódású és gyomorkímélő tablettának), és erősen pozitív eredményt kaptunk. Az epikután teszt eredménye ezt *in vivo* is megerősítette (4. ábra). A beteg ezután egy SDS-t nem tartalmazó ASA-készítményt kezdett szedni, és tünetmentes maradt. A 3 értékű vas-oxidok mint tablettaszínezők azonos molsúlyúak, a különböző színek (sárga, piros, barna) a részecskék méretétől és alakjától függenek. Négy nőbeteget vizsgáltunk a „B” csoportból feltételezett Diclo-allergia miatt (sárga tabletták), akik közül 3-nál negatív eredményt kaptunk. A 3-ból 2-nél a klinikai tünetek az anafilaxia 2–3. stádiumának feleltek meg, és ezek a betegek sürgősségi osztályra kerültek. További 2 beteg kiterjedt urticaria és ANO tüneteit mutatta. A sárga Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> tesztelése mind a 4 esetben pozitív volt, valamint 1 esetben a barna vas-oxid is. Két beteget a vörös vas-oxiddal is vizsgáltunk, de az eredmény negatív volt.

### *In vivo-in vitro összehasonlítások*

Az „A” csoport 16 betegénél 7 bőrpróbát és 9 provokációs tesztet hajtottunk végre. Az észlelt 11 pozitív reakcióból 1 epikután, 2 intradermalis és 8 provokáció volt pozitív. A legtöbb pozitív teszt ASA-val [8] történt, a Diclo és az Ibu 2-2 esetben volt pozitív. A „B” csoport betegein 21 *in vivo* parallel vizsgálatot végeztünk. A 8 pozitív eredmény 1 epikután és 7 provokációból tevődött össze. Itt az ASA, a Diclo és az Ibu 2-2 esetben volt pozitív, az Acet és a Met 1-1 esetben. További 13 teszt 8 NSAID-toleráns kontrollszemélyen negatív volt. Egyet-



5. ábra | Többszörösen pozitív rátevési próba (leolvasás 48 órára); a Diclo (acetecetsavszármazék) és az Ibu (arilpropionsavszármazék) is pozitív lett a régebben lezajlott nem azonnali, de akcelerált klinikai reakciók után egy 64 éves nőbetegen



6. ábra | A tünetek fellángolása az 5% ASA- és 10% szalicilsav-rátevési próba következtében 20–70'-cel az anyagok felhelyezése után. A beteg enyhe, de folyamatos bőrtüneteket észlelt, miközben Pentasa® kellett szednie IBD miatt

len kontrollnál 125 mg, tablettában adott Met tünetmentes volt, míg 250 mg enyhe tüneteket okozott a megfigyelési perióduson belül. Az 5. ábra pozitív rátevési próbát mutat, vegyileg különböző NSAID-dal. A 6. ábrán szóródott vörös foltok láthatók annak a betegnek a nyakán (20–70'-re), akinek a hátára ASA- és szalicilsavtapaszt helyeztünk. A beteg közben huzamosan Pentasa®-kezelésben részesült.

## Megbeszélés

Munkacsoportunk régebbi eredménye szerint az NSAID adverz reakciókon belül az azonnali-korai típusok az elhúzódó késői reakciókhoz képest 6 : 4 arányú túlsúlyban voltak [11]. Tünettani alapon nemrég új csoportosítást alkottak (1. táblázat). Eredményeink rámutatnak arra, hogy a valódi túlérzékenységen alapuló fenotípusok

(sNIUA, sNIUA-A és sNIDR) a különböző NSAID-készítményeknél meghaladták a feltételezeten pseudoallergián alapuló „keresztintolerancia”-esetek gyakoriságát. A NECD és a NIUA magasabb reprezentációja az „A” csoportban a „B” csoporttal szemben jól tükrözi vizsgálataink tervezésének stratégiáját a gyorsan kialakuló respiratorikus és urticariás eseteknél. Ezt mutatja még az összes-IgE-átlagok szignifikáns különbsége is a 2 csoportban. Kiemelnénk, hogy a NERD-alcsoportban a specifikus-IgE-tesztek 5/9 esetben negatív és 4/9-ben validálható ( $\geq 2$ -es RAST-osztály) erősségű pozitivitást mutattak az ASA-val. Ezen betegek közül egy Samter-triász- [17] eset IgE-pozitív volt, miközben a beteg 200 mg-ig tolerálta az ASA-t, emelkedő dózisokban beadva osztályos körülmények között. Másik, e csoportba sorolt betegünk már 100 mg ASA-nál tüneteket mutatott, korábban nem ismert szenzibilizációval a háttérben, miközben a specifikus IgE-je negatív volt. Ez a beteg ugyanezt a mennyiséget jól tolerálta, ha 50 mg-os részletekben adtuk 3 órás időközökben. Mindkét beteg úgy döntött, hogy folytatja az ASA-kezelést a jelzett dózissal, és később jelentős javulást észlelt asztmás, rhinconjunctivitiszes tüneteikben. Javasolható tehát a szoros egyéni követés [18]. Az utóbbi egyetlen esetről (9 közül) csak egy validálhatóan pozitív (2 RE) eredményt kaptunk (Acet), valamint 2 „szürkezónás” (1-1 RE) értéket Diclo- és Met-tesztekkel. Itt jegyezzük meg, hogy az utóbbi szerek az akut és a krónikus gerincfájdalomban is elsőként választandók [19]. Ebben az alcsoportban az összes további *in vitro* eredmény negatív volt. Adataink alátámasztották, hogy sem a frakcionált provokáció, sem az egyes betegek szérumában található NSAID-specifikus IgE nem volt használható a NERD diagnózisának felállításakor. A „B” csoportban egyetlen beteget tudtunk a NERD-alcsoportba helyezni, akinél több gyógyszer bevétele váltott ki fulladásos rohamokat. A betegnél Diclo-val kaptunk gyenge pozitivitást, és a Met bevételel tolerálta. Nála a negatív anamnézis alapján nem indítottunk ASA-val vizsgálatot. A közelmúltban közölt cikkben a NERD-csoport heterogenitását hangsúlyozták, valamint azt, hogy csak orális, bronchialis vagy nasalis provokáció ASA-val való pozitivitása fogadható el a diagnózis felállításakor, függetlenül az anamnézistől. A szerzők elvetik mind a bőrpróbákat, mind az *in vitro* metodikákat a gyanúba fogott gyógyszerekkel [4]. Véleményünk szerint ez az álláspont nem fogadható el.

A NIUA és az atópiás állapot összefüggése is felmerült. NSAID-keresztreagáló egyének bizonyos alcsoportjában periorbitalis ANO és kimutatható háziporalka-szenzibilizáció állt fenn, tehát az atópiás alkat extrinsic típusa, emelkedett IgE-vel [20]. Ezt a tünetegyüttest gyermekeken és felnőtteken is leírták, és „izolált periorbitalis ödémának” (IPO) nevezték, kiemelve, hogy nem azonos a CIU-val. Az európai „véleményformálók” ezt nem fogadták el [21]. Részletezett eredményeink azt mutatják, hogy a NERD-dal ellentétben a NIUA felmerülése esetén a specifikus-IgE-tesztek mint diagnosztikai



eszközök nem használhatók. Érdekes ugyanakkor, hogy a celluláris IL6-felszabadulás-tesztek többszörös szenzibilizáltságot tükröztek [22], ami más jellegű volt, mint az „A” csoport sNIUA-alcsoportjában tapasztalt eredmény. A „B” csoport ugyanezen alcsoportjában az *in vitro* tesztek 25–80%-a volt pozitív, a különböző NSAID-okkal eltérő mértékben.

A legmagasabb pozitív arányokat a Nap-, az Ibu- és az ASA-vizsgálatok adták, ami korrelációt mutatott ezen NSAID-ok COX<sub>1</sub>/COX<sub>2</sub> gátlási arányával (ASA ~500, naproxén ~5–6 és ibuprofén ~3–4) [23].

A többszörös szenzibilizáció, vagyis >1 pozitív teszteredmény kémiai rokon NSAID-oknál az A csoportban 23%, míg a B csoportban 42% volt, a celluláris vizsgálatok 2× magasabb pozitív indexének megfelelően. Pichler és mtsai szerint ez megmagyarázható a p-i (pharmacological interaction) koncepció alapján [24]. Ezért ezek az eredmények nem a keresztintolerancia következményei, az NSAID-specifikus T-sejtek magas számával függnek össze, valamint időben csökkenő tendenciát mutatnak. Így nem meglepő, hogy többszörös NSAID-hiperszenzitivitás lehetséges aszpirin (ASA)-allergia nélkül is [25]. Saját A csoportbeli sNIUA-eseteink 2/3-ánál kaptunk biztosan pozitív eredményt ASA-ra, míg a B csoportban az anamnézis szerinti tesztelésknél 4/8 eset volt pozitív. Úgy látszik tehát, hogy az IL6-felszabadulás-alapú tesztelés nem segít a NIUA és a sNIUA klinikai alcsoportok elválasztásakor.

A Diclo- és Melox-teszteléssel kapott több negatív eredmény tükrözheti ezek alacsonyabb COX1/COX2 gátlási potenciálját [4], amit ma már valamennyi NSAID-ra meghatároztak [23].

A sNIDR-fenotípusok mutatták a legtöbb, egyetlen drog okozta pozitív teszteredményt mindkét vizsgálati csoportban. Az „A” csoportban 4/18 beteg volt pozitív kémiai nem hasonló drogokkal. A „B” csoportban 2/13 betegnél kaptunk hasonló eredményt (2-2 pozitívítást). Mindkét tesztcsoportban a leggyakoribb társulás a Met (pirazolonszármazék) és az Acet (p-aminofenol-származék) között jött létre.

A mononukleáris sejtekben preformált IL6 „korai” kibocsátását mitogének és ismert összetételű vegyi allergének, így gyógyszerek és Ni<sup>++</sup>-ionok hatására korábban leírtuk [1, 2]. Ez a legkorábbi celluláris fázisa lehet a különböző allergiás reakcióknak. Az IL6 citokin szinte azonnal kiválasztódik a sejtek preformált raktáraiból, és kötődik szolúbilis, valamint sejtmembránhoz kapcsolt receptoraihoz. A sejtmembránokon belül az ubiquiter gp130-receptorral is összekapcsolódik, így „funkcionálisreceptor-komplex” jön létre, amely beindítja a „transzszignalizáció” jelenségét, így az immunválasz aktiválódhat. Az antigénprezentáló monocyták aktiválásához csatlakozva a T-sejtes proliferáció is megindul [26]. Azt is leírtuk, hogy többszörös antigénkoncentrációk szükségesek a klinikai fenotípusnak megfelelő szenzitivált állapot kimutatásához [1, 2]. A súlyosabb vagy nagyobb testfelszínre terjedő kiütések esetében a legkisebb vagy

>1 teszt koncentrációnál jelent meg a háttérhez képest >50% IL6-kibocsátás. A 3. táblázatban bemutatott „reakcióerőségek” is ezen alapultak.

A szérumspecifikus-IgE-szintek szerint ugyancsak osztálybesorolás végezhető; valamennyi lépcsőfok 10×-es növekményt jelez, tehát az 1–4 RE erősségek exponenciális fokozódást jelentenek. Általános az egyetértés, hogy csak a 2 RE vagy az ennél magasabb osztály tekinthető szignifikánsnak vagy pozitívnek. Az ez alatti besorolásban a 0-s érték biztosan negatív, az 1 RE osztály pedig „szűrkezőnát” jelez [27]. Sipka az összefoglalójában az ELISA-tesztek korlátait meghaladó módon a LIA-vizsgálatok által elérhető szélesebb tartományban már az OD-alapú osztályok helyett a pontosabb kU/l alapú specifikus-IgE-értékeket adja meg, így az osztályok száma a „6-os” értéknél végződik. A 4–5–6-os lépcsőfokok egyaránt a „nagyon magas” jelzővel szerepelnek [28].

Ez volt az alapja a specifikus-IgE-vizsgálatok 3. táblázat szerinti csoportbesorolásának. Így tudtuk a két módszert objektíven összehasonlítani.

A hozzávetőleg 2×-es pozitív arány az IL6-felszabadulás-tesztek javára e módszer alkalmazhatóságát jelzi az NSAID indukálta adverz reakciók vizsgálatában. Nincs szükség napokig fenntartott steril sejt kultúrára, és lényegesen rövidebb idő alatt (1–2 nap) eredmény kapható, ahogyan az ELISA-alapú specifikus-IgE-vizsgálatoknál is. Az utóbbiak mérsékelt érzékenysége ugyanakkor nem zárja ki a klinikai fenotípusok IgE-függését vagy a bőrpróbák használhatóságát [29]. Nemrég Steiner és mtsai jelentős számú olyan közleményre hivatkoztak, amelyek a korai típusú, NSAID kiváltotta reakciók hátterének tisztázását elvetették, minthogy ezek a vizsgálatok „nem álltak rendelkezésre” [30]. Egy régebbi közlés a pirazolonderivatú propifenazon esetében ugyanakkor hangsúlyozta az IgE-vizsgálat magas diagnosztikus értékét [31].

Eredményeink – legalább részben – feloldhatják a fenti ellentmondást. Fontos annak leszögezése, hogy a modern automata analizátorok sokkal kevésbé érzékenyek az NSAID-specifikus IgE-szintek detektálásában, mint a „rég” ELISA-alapú módszerek.

Kiemelnénk még azt a felismerésünket, hogy a hiperszenzitivitás kimutatása az NSAID-ok hatóanyagától független tablettá „komponenseire” tovább szélesítheti látókörünket a fájdalomcsillapító és antithromboticus drogokra kialakuló adverz reakciók vonatkozásában.

Tanulmányunkban nem tudtunk valamennyi vizsgált betegnél ASA-érzékenységi tesztet végezni, másrészt hiányoznak az összehasonlító vizsgálatok az egyes keresztintoleranciás betegcsoportok *in vivo* ASA-reaktivitási „küszöb”értékeit illetően. A provokációs vizsgálatok tervszerű alkalmazása komoly apparátust igényel, és veszélyes [32]. Anyagunkban az alacsony esetszám és reagensek hiányában nem tértünk ki a szelektív COX2-gátlók okozta reakciók elemzésére sem. Egy betegünk az „A” csoport sNIUA-alcsoportjában – akinél a nimeszu-

lid pozitív provokációt okozott – pozitív késői bőrpróbákat mutatott különböző szulfonamidvegyületekre, melyek e csoport tagjaival közeli kémiai rokonságot mutatnak. A későbbi klinikai kutatások célja lehet a szelektív COX1-gátlók intoleranciareakcióinak és a többszörös, COX1-re és COX2-re létrejövő allergiaszindrómának a biztos elkülönítése.

## Következtetés

A T-sejt rövid inkubációt követő IL6-fel szabadulás meghatározás, mint módszer, ajánlható az *in vivo* vizsgálat helyettesítésére vagy kiegészítésére az NSAID kiváltotta adverz reakciót követően. A szérumspecifikus-IgE meghatározás korlátozott a magas fals negativitás és a kizárólag hatóanyagra szorító mérési lehetőség miatt. Az *in vivo* próbák alkalmazását a terápiás cél kell, hogy meghatározza, a laboros, az allergológus és a beteg szoros együttműködése szükséges.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* B.-B. J. M.: A betegek és a kontrollszemélyek kezelése, az allergológiai munkaterv, valamint az *in vivo* vizsgálatok végzése és szervezése, a cikk megírása. S. K.: Az *in vitro* vizsgálatok kivitelezése és az anyag rendszerezése, statisztikai feldolgozása, egyes ábrák elkészítése és a cikk írásában való részvétel. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- Baló-Banga JM, Schweitzer K, Lakatos S, et al. A novel rapid (20-minute) IL-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various clinical forms of drug induced skin injuries. *World Allergy Organ J.* 2015; 8: 1.
- Baló-Banga JM, Schweitzer K. A novel rapid il-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various forms of drug induced skin injuries. [Gyors, *in vitro*, vérszöveteken végzett IL-6-alapú diagnosztikus teszt bőrtünetekkel jelentkező gyógyszerreakciókban.] *LAM* 2013; 23: 435–441. [Hungarian]
- 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.
- Makowska J, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: diagnostic approach in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 47.
- Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol.* 1975; 93: 135–144.
- Hsieh CW, Lee JW, Liao EC, et al. A disease marker for aspirin-induced chronic urticaria. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 12591–12603.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–437.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systematically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/Ga<sub>2</sub>Len guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111–1118.
- Baló-Banga JM, Vajda A. Attempts to standardize intradermal drug tests based on molecular mass and on clinical phenotypes. Some pitfalls or exceptions? *Clin Transl Allergy* 2014; 4(Suppl 3): P102.
- Réthy LA, Baló-Banga JM. The allergic and other side effects of non-steroid anti-inflammatory drugs and gold salts. [Nem-szteroid gyulladáscsökkentők és az arany sók allergiás és egyéb mellékhatásai.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 1943–1949. [Hungarian]
- Przybilla B, Ring J, Schwab U, et al. Photosensitizing properties of nonsteroidal antirheumatic drugs in the photopatch test. *Hautarzt* 1987; 38: 18–25.
- Blanca M, Perez E, Garcia JJ, et al. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 1989; 62: 295–298.
- Bolze S, Bromet N, Gay-Feutry C, et al. Development of an *in vitro* screening model for the biosynthesis of acyl glucuronide metabolites and the assessments of their reactivity toward human serum albumin. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30: 404–413.
- Baló-Banga JM, Németh G, Jacobsen HJ. Comparative studies on drug specific IgE, lymphocyte chromatin activation and oral challenge tests in drug allergic subjects. [Gyógyszert specifikus IgE, kromatinaktiváció és orális provokáció összehasonlító vizsgálata gyógyszerallergiásokon. *Magy Belorv Arch.* 1994; 47: 395–398. [Hungarian]
- Nyfelner B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175–181.
- Samter M, Beers RF Jr. Intolerance of aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968; 68: 975–983.
- Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, et al. Individual monitoring of aspirin desensitization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 316–321.
- Illés ST. Low back pain: when and what to do. [A derékfájás: mikor és mit tegyünk.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1315–1320. [Hungarian]
- Quiralte J, Ávila-Castellano R, Cimbollek S. A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: new patients, new challenges. *Allergy* 2014; 69: 814–816.
- Kowalski ML, Makowska J. Reply: To PMID 24117484. *Allergy* 2014; 69: 815–816.
- Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24: 533–543.
- Brune K, Partignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105–118.
- Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol.* 2011; 38: 216–221.
- Pérez-Sánchez N, Bogas G, Cornejo-García JA, et al. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 524–525.
- McLoughlin RM, Jenkins BJ, Grail D, et al. IL-6 trans-signaling via STAT3 directs T cell infiltration in acute inflammation. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 2005; 102: 9589–9594.
- Sanz ML, Prieto I, García BE, et al. Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1996; 6: 152–161.

- [28] Sipka S. Short history of laboratory diagnostics of allergy in Hungary, current possibilities and future perspectives. [Az allergia laboratóriumi diagnosztikájának rövid hazai története, a jelen lehetőségei és a jövő perspektívája.] Orv Hetil. 2015; 156: 1275–1280. [Hungarian]
- [29] Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, et al. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78: 1–13.
- [30] Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions. Potential and limitations. Front Pharmacol. 2016; 7: 171.
- [31] Himly M, Jahn-Scdhmid B, Pittertschatscher K, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 882–888.
- [32] Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM. *In vitro* diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010; 20: 103–109.
- [33] Wiedow O, Brasch J, Christophers E. Oral exposure testing in non-aspirin-induced analgesic intolerance. Hautarzt 1996; 47: 901–908.

(Baló-Banga József Mátyás dr.,  
Budapest, Podmaniczky u. 109–111.; 1062  
e-mail: balmat05@freemail.hu)

*„Demissos animo et tacitos vitare memento:  
quod flumen placidum est, forsan latet altius unda.”  
(Csendes, alázatos embereket törekedj kikerülni:  
van folyam is, mely csendes színnel rejti a sodrást.)*

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága:** edit.budai@akademai.hu  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**