

Meingerð og greiningarleiðir salílyfjaofnæmis og -óþols

Ágrip

Kristján
Dereksson¹

LÆKNANEMI

Björn Rúnar
Lúðvíksson²

SÉRFRÆÐINGUR Í ALMENNRI
LYFLÆKNISFRÆÐI OG
KLÍNÍSKRI ÓNÆMISFRÆÐI

Þekking á hliðarverkunum lyfja er stór þáttur í nútíma lækisfræði en talið er að um 25% allra hliðarverkana stafi af ræsingu ónæmiskerfisins. Ólíkt flestum öðrum hliðarverkunum eru ónæmisviðbrögð við lyfjum iðulega ófyrirséð og að litlu eða engu leyti tengd skammti lyfsins. Slík ræsing er ekki einungis háð gerð lyfsins heldur líka ýmsum umhverfisþáttum og erfðauppbyggingu einstaklingsins.

Ofnæmi er samkvæmt venju skipt í fjóra meginflokka Gell og Coombs. Slíkt ofnæmi byggir oftast á sértækri virkjun vissra frumna gegnum mótefnaviðtaka á yfirborði frumnanna en að auki getur ónæmiskerfið ræst ósértækt framhjá mótefnaviðtökum gegnum lyfhrif eða eftir óþekktum leiðum. Salílyf (Non-steroidal anti inflammatory drugs, bólgueyðandi gigtarlyf) geta valdið ofnæmiseinkennum bæði með sértækum og ósértækum hætti. Vegna umfangsmikillar notkunar og notagildis salílyfja í lækisfræði er því oft um mikið og erfitt vandamál að ræða.

Í þessari grein er fjallað ítarlega um orsakir og meingerð hinna mismunandi sjúkdómsmynda sem hljóttast af slíkum ónæmisviðbrögðum. Einnig er sérstaklega fjallað um helstu ástæður fyrir því að sumir einstaklingar með asma geta fengið alvarlega, tímabundna versnun á sínum sjúkdómi eftir töku salílyfja. Að endingu er gerð grein fyrir aðferðum sem í boði eru til greiningar salílyfjaofnæmis.

Inngangur

Hliðarverkanir af völdum lyfja eru almennt taldar vera mjög algengar, til dæmis sýndi rannsókn frá árinu 2003 tíðni hliðarverkana vegna lyfja vera 25% utan spítala (1). Talið er að um 25% hliðarverkana stafi af óæskilegri ræsingu einhverra af bólguferlum ónæmiskerfisins en einungis hluti þessara ferla geta með réttu kallast lyfjaofnæmi (2). Nákvæma tíðni ofnæmisviðbragða er erfitt að meta þar sem tilkynningar um slíkt hafa verið gloppóttar gegnum árin. Algengasta form lyfjaofnæmis eru húðútbrot og bandarísk rannsókn sýndi að 2,2% legudeildarsjúklinga á árunum 1975-82 höfðu fengið ofnæmisútbrot sem hægt var að tengja lyfjagjöf (3). Af þeim hóp höfðu um 5% einnig verið greind með ofsakláða (urticaria).

Ólíkt flestum öðrum hliðarverkunum eru ónæm-

ENGLISH SUMMARY

Dereksson K, Lúðvíksson BR

The diagnosis and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy and intolerance

Læknablaðið 2004; 90: 545-51

The knowledge of drug side-effects is an important part of modern medicine and it is thought that about 25% of all side effects are based on activation of the immune system. Unlike most other side effects, immune responses to drugs are usually unforeseen and minimally or not at all related to their dosage. Such activation is not only based on the pharmacological character of the drug but also various environmental factors and the individual's genetic makeup.

Allergy is traditionally categorized into the four groups of Gell and Coombs. Such allergy is usually based upon specific activation of certain cells through antibody receptors on the cell-surface but the immune system can also be activated unspecifically, irrespective of antibody receptors, through pharmacological actions or by unknown mechanisms. Non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) can cause allergic reactions either directly or indirectly. Because of the extensive usage and usefulness of NSAIDs in medicine, these allergic side effects cause a large and difficult problem within the health system.

This article discusses in depth the causes and pathology of the different disease forms caused by immune reactions to NSAIDs, with emphasis on describing why some people with asthma may feel a serious, temporary worsening of the disease after ingestion of NSAIDs. Finally, diagnostic approaches to NSAID allergies are discussed.

Keywords: NSAID intolerance, pseudoallergy, asthma, urticaria, diagnosis of drug allergy.

Correspondence: Björn Rúnar Lúðvíksson, bjornlud@landspitali.is

isviðbrögð við lyfjum iðulega ófyrirséð og að litlu eða engu leyti tengd skammti lyfsins. Slíkar hliðarverkanir koma ekki alltaf fyrir í lyfjaprófunum heldur einungis eftir að lyf eru komin á markað. Hliðarverkanirnar virðast ekki einungis háðar gerð lyfsins, heldur ráða þar umhverfisþættir og erfðauppbygging einstaklingsins einnig nokkru (4).

Óæskileg ónæmisviðbrögð af völdum lyfja má greina í þrjá megin flokka: sértækt ofnæmi, ósértæka ræsing á ónæmiskerfinu (óþol, gerviofnæmi, pseudoallergy) og sjálfsofnæmi af völdum lyfja. Í þessari grein verður fjallað um fyrstu tvo flokkana.

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Rannsóknastofnun, ónæmisfræðideild, Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Björn Rúnar Lúðvíksson, rannsóknastofnun, ónæmisfræðideild, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 5435800. bjornlud@landspitali.is

Lykilorð: salílyfjaofnæmi, lyfjaóþol, asmi, ofsakláði, greining lyfjaofnæmis.

Table I. Hypersensitivity reacts to drugs; Gell and Coombs classification

Type	Immune mechanism	Drug Example
I	Soluble antigen binds to IgE on mast cells and granulocytes causing them to exocytose preformed granules	Any drug may hypothetically have this effect
II	Cell-, or matrix-associated antigen serves as a target for IgG antibody and, subsequently, phagocytes and NK-Cells	Penicillin
III	Soluble antigen and corresponding IgG antibody creates immune complexes that activate the complement pathway	Streptokinase and some other foreign proteins
IV	Soluble or cell bound antigen activates antigen-specific T-cells that release chemokines and cytokines	Tuberculin, as per the Mantoux-test

The table shows the definitions of the four hypersensitivity types with an example of drugs causing allergy applicable to each of the four types. Based on Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (5) and on Coombs R, Gell PG (6).

Ofnæmisviðbrögðum er að öllu jöfnu síðan hægt að skipta í fjórar gerðir, samkvæmt flokkakerfi Gell og Coombs (sjá Table I (5, 6)). Fyrsti flokkurinn er háður sértækum IgE-mótefnum, annar flokkur byggist á frumdrepanni áhrifum, sá þriðji byggir á útfellingu ónæmisflækja og fjórði flokkurinn byggir á virkjun T-eitilfrumna (6).

Þótt þessi flokkun virðist skýr og afgerandi þá falla ofnæmisviðbrögð við lyfjum ekki alltaf vel að þessu kerfi. Sum lyf hafa áhrif framhjá venjulegum viðtökum og boðefnum og virkja þannig markfrumur sínar til ofnæmisviðbragða ósértækt (svokölluð „anaphylactoid“ viðbrögð). Sum tilvik byggjast á versnun á ástandi sem þegar er til staðar, til dæmis asma og langvinnum ofsakláða, og í mörgum tilvikum er ferli ofnæmisins lítið eða ekkert þekkt.

Öll lyf geta hugsanlega valdið ofnæmi en sum lyf eru gjarnari á það en önnur, bæði vegna þess hve oft þau eru notuð og vegna þess að þau eru betur fallin til þess að ræsa ofnæmisviðbrögð í útsettum einstaklingum. Sýklalyf eru stærsti einstaki flokkurinn í þessu sambandi (22% lyfjaofnæmis, (3)) en ofnæmi gegn salílyfjum (NSAID-lyfjum, bólgueyðandi gigtarlyfjum) er einnig áberandi vegna mikillar notkunar þeirra, viðkvæmni vissra sjúklingahópa og mismunandi birtingaforma ofnæmisins. Tilgangur þessarar greinar er að gefa skýra mynd af salílyfjaofnæmi og hugsanlegum leiðum til greiningar þess.

Virkni, gagnsemi og útbreiðsla salílyfja

Eiginleikar salícýlata hafa verið að nokkru kunn í þúsundir ára og fyrstu heimildir um notkun safu úr víðiberki til verkjastillingar eru frá Forn-Egyptum (7). Asetýlsalícýlsýra (aspirín) var fyrst búin til úr salícýlsýru af Felix Hoffmann árið 1897 og hefur síðan verið notað af milljónum einstaklinga sem bólgu-, hita- og verkjastillandi lyf. Undanfarin 40 ár eða svo hefur gildi þess sem blóðþynnunarlýf komið í ljós og

er það helsta notagildi þess í dag á Vesturlöndum og víðar (8). Síðan á sjöunda áratugnum hafa fjöldamörg mismunandi salílyf verið hönnuð og má skipta þeim í nokkrar fjölskyldur líkra lyfja og eru sum lyfjanna einungis áánleg gegn lyfseðli en önnur eru áánleg í lausasölu (9).

Salílyf hemja öll cýklóoxigenasa (COX) sem breytir arakídónsýru í forefni prostaglandína (PG), prostacyclíns (PGI₂) og þromboxans (TX). Til eru COX-1 og COX-2 ensím og eru COX-1 til staðar í öllum frumum en COX-2 finnast fyrst og fremst í frumum ræstum í bólguferli, svo sem makrófögum og granulócytum. Bæling COX-2 er ábyrg fyrir bólgu-, verkja-, og hitaminnkandi áhrifum lyfjanna en COX-1 bæling tengist blóðþynnandi áhrifum og einnig almennum hliðarverkunum salílyfja sem verða ekki tíundaðar frekar hér (7). Bent er á nýlega grein Porkels Jóhannessonar í Læknablaðinu til frekari fróðleiks um hliðarverkanir salílyfja (10).

Salílyf eru í gríðarlega víðtækri notkun (11) og má nefna því til stuðnings að á Íslandi var notkun þeirra 66 dagskammtar á 1000 íbúa árið 2001 (12). Ofan á þá tölu bætast síðan 18 dagskammtar af sérhæfðum COX-2 lyfjum sem Íslendingar nota mest Norðurlandabúa samkvæmt grein sem birtist í júní 2003 í Læknablaðinu (13). Sjúklingar með gigt af öllum gerðum taka slík lyf þar sem þau minnka einkenni bólgu og verkja en auk þess eru þau hitalækkandi og eru notuð eftir minniháttar aðgerðir, svo sem tanntöku, við höfuðverk og tíðaverkjum (9). Aspirín hefur svo að auki þann mikla kost að það hemur myndun þromboxans í blóðflögum óafturkræft í skömmtum sem eru einn hundradasti af þeim styrk sem þarf til verkja- eða bólgustillingar (12). Þessi áhrif aspiríns á þromboxan minnka samloðun blóðflagna og hættu á segamyndun í æðum en auka einnig blæðingartíma (9).

Bakgrunnur salílyfjaofnæmis

Salílyf eru sem heild nokkuð mismunandi að sameindagerð og það ólík að sjaldgæft er að tvö mismunandi lyf geti tengst sama sértæka IgE-mótefninu. Þetta er gagnstætt til dæmis beta-laktamlyfjum sem hafa að talsverðum hluta sömu sameindagerð (4). Krossofnæmi er verulegt vandamál í salílyfjaofnæmi, þar sem salílyf virkja líka ónæmissvarið óháð sértækum IgE-mótefnum. Svo virðist sem áhrif salílyfja til myndunar ósértæks ofnæmis séu aðallega tengd hömlun COX-1 ensímsins, líkt og aðrar hliðarverkanir lyfjanna (14, 15) IgE-miðlað ofnæmi (sjá töflu I) gegn salílyfjum er sambærilegt öðru IgE-miðlaðu ofnæmi og byggir á myndun sértækra mótefna gegn lyfinu sem bindast því og viðtökum á vissum ónæmisfrumum (sjá síðar).

Í raun má deila um hvort öll þau áhrif sem hafa verið titluð salílyfjaofnæmi í klínískri vinnu teljist ofnæmisáhrif fremur en „rökréttar og fyrirsjánleg-

ar“ hliðarverkanir salílyfjanna, enda eru þessi áhrif réttar nefnd gerviofnæmi (pseudoallergy). Þannig er til dæmis eitt af algengari ofnæmisviðbrögðunum nefnt salílyfjaofurnæmi (NSAID-hypersensitivity) sem getur komið fram sem versnun asma og almennir öndunarerfiðleikar eftir töku salílyfja og byggist hún aðallega á lyfhrifum salílyfjanna (sjá síðar). Önnur áhrif, eins og til dæmis hin svokallaða bráðaofnæmislíka svörun (anaphylactoid reaction), sem lýsir sér oft sem húðútbrot og kláði, hefur sömu klínisku mynd og klassísk Gell og Coombs ofnæmis-svör, þó svo hún byggir ekki á nákvæmlega sama ferli og hefðbundin ofnæmissvör (15).

Finnsk rannsókn frá 1999 fann að 5,7% einstaklinga fá hliðarverkanir af einhverjum toga vegna salílyfja (16). Almennu eru ofnæmisáhrif talin orsök 6-10% allra hliðarverkana lyfja en líklegt má telja að það hlutfall sé nokkuð hærra fyrir salílyf sem sést til dæmis á því að 1,2% allra einstaklinga fá öndunarerfiðleika eftir töku salílyfja samkvæmt áður-nefndri rannsókn frá Finnlandi (16). Mjög margar mismunandi birtingarmyndir salílyfjaofnæmis hafa verið skráðar en svo virðist sem versnun asma, húðútbrot og kláði séu algengustu einkenni salílyfjaofnæmis (17, 18).

Birtingarmyndir salílyfjaofnæmis

I. Versnun asma vegna salílyfja

Versnun asma eftir töku salílyfja er sérstök sjúkdómsmynd salílyfjaofnæmis. Einkenni sjúkdómsins eru gjarnan kölluð „Samter's triad“ eftir þeim Samter og Beers sem stuðluðu að víðtækri vitneskju um þau á sjöunda áratug síðustu aldar (19). Þessi þrennd inniheldur sepa í nefholi, asma og versnun asma eftir töku salílyfja. Nú nýlega var langvarandi nef- og skútábólga (rhinosinusitis) bætt við þennan hóp (20).

Náttúrulega sjúkdómsferlið er ekki háð töku salílyfja en þau geta þó líklega valdið hröðun ferlisins. Algengast er að fólk finni fyrst fyrir einkennunum um þritugt, yfirleitt eru fyrstu einkenni nefholsbólga sem bregst lítt við lyfjum og er óháð öðrum þáttum, svo sem árstíma. Tveimur árum síðar, að meðaltali, koma fram asmaeinkenni og um fjórum árum síðar, að meðaltali, koma fram separ í nefholi, skútábólga (sinusitis) með miklu magni eosinofla í vefnum, lyktarskynstap og ofurnæmi fyrir salílyfjum. Í sumum tilfellum er þó stutt á milli fyrstu einkenna og salílyfjaofnæmisins. Öfugt línulegt samband virðist vera milli aldurs við fyrstu einkenni og alvarleika asmans. Við töku salílyfja hjá einstaklingum sem sýna einkenni „Samter's triad“ koma fljótleiga (innan tveggja tíma) fram einhver eða öll eftirtalinn einkenna (auk nokkurra sjaldgæfari): öndunarerfiðleikar (með falli á FEV1)(88% heildartilvika), nefrennsli og nefstíflur (42%), ofsakláði og/eða roði á húð (20%), hornhimnuóþægindi

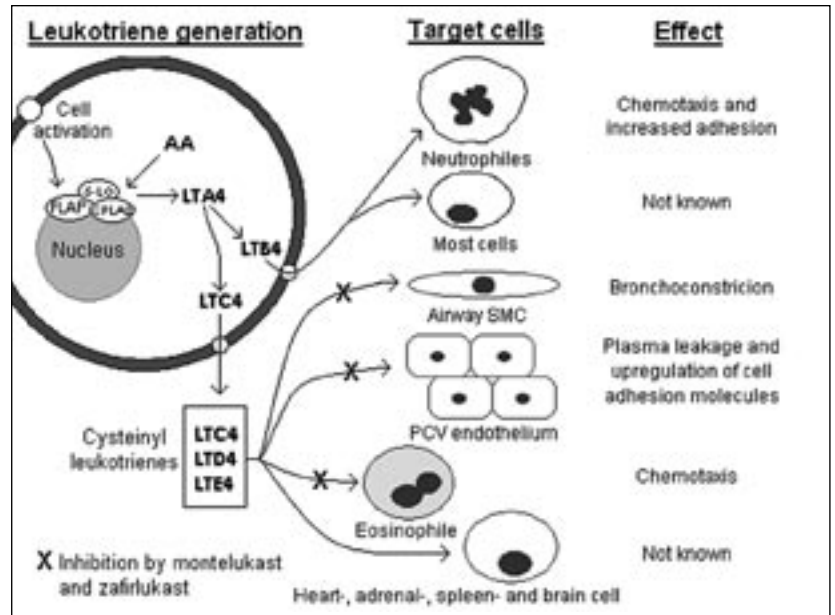


Figure 1. The generation of leukotrienes by inflammatory cells as well as their target cells and asthma related effects.

This diagram shows how the cell is first activated by some type of mechanism, i.e. IgE molecules. This causes an intracellular cascade of effects that bring together FLAP, 5-LO and CPLA2 on the nuclear membrane. Together they convert arachidonic acid into LTA4 that is itself converted into either LTB4 or LTC4. LTC4 can then be further augmented to produce LTD4 or LTE4.

Prostaglandins synthesis (not shown) occurs by a similar mechanism. Nuclear membrane-bound cyclooxygenase enzymes and CPLA2 create prostaglandin H2 from arachidonic acid. Prostaglandin H2 is further converted into prostaglandin D, E or F, prostacyclin or thromboxane, resulting in various biological effects.

FLAP: 5-Lipoxygenase-Activated Protein. 5-LO: 5-Lipoxygenase. CPLA2: Cytosolic Phospholipase A2. AA: Arachidonic Acid. LT: Leukotriene. SMC: Smooth Muscle Cell. PCV: Post-Capillary Venule.

Redrawn from Funk, CD. Science. 2001 (28).

ýmiss konar (15%), ofsabjúgur (8%) og ofnæmislíkt (anaphylactoid) lost með blóðþrýstingsfalli og meðvitundarleysi (6%).(21)

Sjúkdómnum hafa verið gefin ýmis nöfn, meðal annars aspirin-induced asthma, aspirin-sensitive asthma, aspirin hypersensitivity og aspirin-exacerbated-respiratory-disease (AERD) og verður það nafn notað hér. Talið er að AERD hrjái 9-20% fullorðinna asmasjúklinga en sjúkdómurinn er líklegast vangreindur (22, 23). Einungis mjög lítt hluti asmaveikra barna þjást af AERD og þau börn hafa þá yfirleitt slæman undirliggjandi asma (21). Flest salílyf geta valdið AERD, en aspirín er algengasti skaðvaldurinn. Frumorsök sjúkdómsins er enn að miklu leyti ókunn en talað hefur verið um samspil erfða og umhverfis, svo sem veirusýkingar, sem líklegustu hvata heilkennisins (2).

Sameindafræði AERD er farin að skýrast nokkuð og fullvíst þykir að hömlun salílyfja á COX-1 sé frumorsök þeirrar versnunar sem verður hjá einstaklingunum (25, 26). Hömlunin veldur því að

mikil minnkun verður á framleiðslu prostaglandína í frumum líkamans, meðal annars í öndunarvegi. PGE₂ er eitt af prostaglandínunum og það hemur að hluta myndun LTA₄ (leukotriene A₄) sem svo verður að LTB₄, C₄-D₄ og -E₄ í vissum frumum, svo sem monócýtum og granúlócýtum. Bæði prostaglandín og leukótrien hafa arakídónsýru sem forstig og svo virðist sem lokun myndunarleiðar prostaglandíns valdi yfirflæðiáhrifum yfir í leukótrien, með tilheyrandi aukningu þess.

Leukótrienlosun í öndunarvegi veldur síðan asmaeinkennum: samdrætti sléttvöðva í berkjum, aukinni slímseytrun, bjúgmyndun og kallar að auki á eosinofíla sem svo auka enn asmaeinkennin (27) (sjá mynd 1(28)). PGE₂ minnkar einnig losun histamíns og tryptasa úr mastfrumum og basófilum. Histamín veldur staðbundinni bólgusvörun, til dæmis í öndunarvegi, og almennum ofnæmisviðbrögðum og tryptasi er próteasi sem endurmyndar og breytir uppsetningu millifrumuvefja, svo sem gerist í bandvef lungna í asma sjúklingum. Þannig er talið að leukótrienin valdi helstu einkennum neðri öndunarvegs en histamín og leukótrien valdi saman helstu einkennum efri öndunarvegs (24). Þessar kenningar eru studdar af klínískri gagnsemi leukótrienhamla (svo sem montelukast) við asma- versnun í AERD sjúklingum (29) og gagnsemi þess að nota andhistamínlyf og leukótrienhamla saman, við almennum ofnæmiseinkennum í efri öndunarvegi (30).

Ástæða þess að einungis hluti asma sjúkra sýnir sterk viðbrögð við salílyfjunum er margþætt en líklegast er það að stórum hluta vegna breytileika í COX-1-ensímum sjálfum en ekki vegna aukins blóðstyrks salílyfjanna, enda sýna rannsóknir að hann er sá sami og hjá heilbrigðum (31). Þannig er talið að COX-1 ensímin í AERD sjúklingum hindrist hraðar, meira og/eða lengur en hjá meðalmanni auk þess sem þau valda ef til vill minni myndun PGE₂ að staðaldri (24). Einnig eru til rannsóknir sem sýna aukna verkun leukótriena á frumur öndunarvegs AERD sjúklinga auk þess sem CysLT₁-viðtakinn er tjáður í meira magni, en verkun histamíns virðist óbreytt (32, 33). Að auki mynda AERD sjúklingar meira LTC₄, -D₄ og -E₄ en heilbrigðir, óháð töku salílyfja, og líklega er það stór, undirliggjandi þáttur í bæði langvinnu og bráðu ferli sjúkdómsins (34). Nýjar rannsóknir hafa að auki sýnt að myndun 15-HETE, sem er hýdroxýleruð afleiða arakídónsýru, er verulega aukin í AERD sjúklingum miðað við heilbrigða. 15-HETE er myndað af blóðflögum, neutrófilum og eosínófilum og veldur meðal annars frumutogi (chemotaxis) á granúlócýta og aukinni virkni þeirra í vefjum, til dæmis í berkjum (35).

Þar sem versnunin byggist á COX-1 hömlun er óþolið algert milli mismunandi salílyfja og því nauðsyn fyrir sjúklinginn að forðast öll hefðbundin

salílyf. Sýnt hefur verið fram á öryggi þess að nota sérhæfða COX-2 hemla, svo sem rofecoxib og celecoxib (36), og meirihluti sjúklinga sýnir engin eða lítil viðbrögð við venjulegum (≤ 1000 mg) skömmtum af parasetamóli (37). Parasetamól telst formlega vera salílyf, en verkun þess á COX-1 er mjög lítil. Parasetamól virðist fremur virka gegnum nýupp-götvaðan viðtaka, COX-3, sem er splæsingarafurð út frá mRNA COX-1 (38).

II. Húðeinkenni vegna salílyfja

Útbrot og ofsakláði eru algeng ofnæmisviðbrögð við ýmsum lyfjum. Sýklalyf, krampalyf og salílyf eru algengustu orsakavaldarnir og eru salílyfin stærsti einstaki flokkurinn (39). Talið er að 20% einstaklinga fái ofsakláða einhvern tímann á ævinni og 19% þess hóps fær ofsakláða vegna lyfja, eða um 4% allra einstaklinga (18).

Útbrot og ofsakláði geta komið fram eftir nokkrum mismunandi leiðum, en svo virðist sem lokastig meinferlisins sé alltaf það sama: losun histamíns, leukótriena og fleiri boðefna í húð sem valda æðavíkkun, áreiti á taugaenda og staðbundinni bólgu. Því þarf ekki að koma á óvart að salílyfin séu einn helsti valdur slíkra viðbragða þar sem þau koma beint inn í ferli leukótriena og histamíns, eins og kom fram hér að ofan. Algengi húðeinkenna af völdum salílyfja hefur verið metið um 0,3%-1% hjá almenningi (40). Konur fá oftast einkenni en karlar auk þess sem salílyfjanotkun er yfirleitt meiri hjá konum en körlum (39).

Mörgum mismunandi húðeinkennum hefur verið lýst. Algengust eru einfaldur ofsakláði og/eða ofsabjúgur (sem kemur fyrst fram kringum augun) en einnig eru mörg dæmi um mislingalík (morbilliform) útbrot, blettabólu (maculopapular) útbrot, regnbogaroða (erythema multiforme), snertihúðbólgu (contact dermatitis), hnútarós (erythema nodosum) og æðabólgur. Nokkur dæmi eru um alvarlegri einkenni, svo sem Steven-Johnson heilkenni og Lyell heilkenni (Toxic epidermal necrolysis) (39).

Meinferli útbrotu eftir töku salílyfja eru af þrennum toga: versnun langvarandi ofsakláða, IgE-ofnæmissvörun og ofnæmislík svörun.

III. Versnun langvarandi ofsakláða

Langvarandi ofsakláði (chronic urticaria) er skilgreindur sem útbrot með kláða daglega eða nær daglega í sex vikur eða lengur. Einstaklingar geta þjáðst af sjúkdómnum ævilangt, með hléum. Algengi sjúkdómsins er um 0,1-3% á Vesturlöndum og hann er oftast af óþekktum uppruna, en sjálfsöfnæmi er í þeim tilvikum talin líklegasta frumorsökun (41).

Sterk tengsl eru milli salílyfjanotkunar og versunar langvarandi ofsakláða. 70% einstaklinga með langvarandi ofsakláða sem hafa virk einkenni fá

versnun einkenna eftir töku salílyfja en um 6% þeirra sem hafa óvirk einkenni (42). Meinferlið tengist helst mastfrumum og losun þeirra á histamíni í húð ásamt fleiri efnum, svo sem kínínnum, leukótríennum og taugapeptíðum (41). Í þessu ferli valda salílyfin minnkun framleiðslu PGE2 og aukningu í myndun leukótríena og histamíns. Í móttækilegum einstaklingum leiðir þetta til einkenna ofsakláða eða veldur versnun á einkennum sem voru fyrir. Einkennin koma fram frá 15 mínútum uppí 24 klukkustundum eftir salílyfjaáreiti, vara mislengi og eru oft misslæm eftir magni salílyfjanna og virkni þeirra gagnvart COX-1 ensíminu (40).

Sértækir COX-2 hamlar, sem og parasetamól, virka yfirleitt vel á þá einstaklinga með langvarandi ofsakláða sem þurfa að taka einhver verkja- og bólgulyf en þó eru fleiri dæmi um krossofnæmi milli slíkra lyfja og salílyfja heldur en eru hjá AERD sjúklingum. Þetta tengist ef til vill mismunandi COX-2 viðtökum í húð og í öndunarvegi. H1-viðtakahamlar og leukótríenhamlar geta slegið á einkennin auk stera, en langvarandi ofsakláði er oft tormeðhöndlaður (39).

IV. IgE-ofnæmissvörun vegna salílyfja

Ein af birtingarmyndum IgE ofnæmissvörunar er húðútbrot. Slík svörun er háð sameindabyggingu eins ákveðins salílyfs og kemur ekki fram gegn öðru salílyfi nema bygging þess sé nær sams konar. Þá binst salílyfjasameind fyrst einhverju prótíni í blóði (ferli sem nefnist „haptization“) og síðan sértæku mótefni af IgE gerð á yfirborði mastfruma, basófila eða eosínófila. Í fyrsta sinn sem slíkt gerist verður svokölluð næming líkamans fyrir þeirri sameind og þá oftast án þess að einstaklingur finni fyrir nokkrum óþægindum. Mjög fáir einstaklingar næmast á þennan hátt, en þeir sem gera það eru oft næmir í marga mánuði eða jafnvel ár. Við næstu inntöku sama salílyfs í næmum einstaklingi eru mun fleiri sértækar IgE sameindir gegn salílyfinu til staðar í blóði og vefjum. Ef nokkrar IgE-sameindir ná að krosstengja nokkrar salílyfjasameindir ræsast frumurnar og losa tilbúna innanfrumubólur (endosome) sem innihalda meðal annars histamín, tryptasa, IL-4, TNF- α , og leukótrien (5).

Viðbrögðin geta verið í smáum stíl og valdið minniháttar einkennum, svo sem staðbundnum útbrotum eða óþægindum í meltingarvegi en einnig er möguleiki á viðtækum útbrotum, ofsakláða, ofsabjúg eða ofnæmislosti sem getur leitt til dauða. Lesa má nánar um lífshættuleg IgE-miðluð ofnæmissviðbrögð í tveimur greinum í Læknablaðinu frá árinu 2002 (43, 44). Salílyf virðast vera mismunandi líkleg til þess að valda IgE-ofnæmissvörun. Lyfin díklófenac, íbúprófen og nabúmeton auk salílyfsins própýphenazón virðast valda slíku oftast en önnur (45).

V. Ofnæmislik útbrot vegna salílyfja og fleiri einkenni

Þessi flokkur byggir á sömu forsendum og bæði versnun asma og versnun langvarandi ofsakláða, það er virkni salílyfja til að bæla COX-1 ferli og auka þannig myndun histamíns, leukótríena og ef til vill fleiri efna sem geta valdið húðeinkennum af ýmsum gerðum og ofsabjúg samanber upptalningu hér að ofan. Þannig er fullkomið krossofnæmi milli salílyfjategunda, líkt og í AERD og langvarandi ofsakláða en COX-2-hamlar og parasetamól þolast yfirleitt vel hjá þessum einstaklingum. Þó er æskilegt að sérfræðingur í ónæmissjúkdómum ráðleggi einstaklingum um slíkt. Tíðni þessara einkenna er talin um 0,3% hjá almenningi (46) en hún er minni hjá börnum líkt og í AERD sem bendir til þess að næmin sé bæði háð áunnum og erfðafræðilegum þáttum og komi einungis fram eftir einhvers konar ræsingu (til dæmis sýkingu).

Ekki er vitað hvers vegna sumir eru næmir fyrir húðofnæmisáhrifum salílyfja en aðrir ekki, en líklegast eru svipaðar ástæður þar að baki og má finna í AERD (39). Einnig er athyglisvert að AERD og ofnæmislik húðeinkenni fara sjaldan saman í einum einstaklingi (47).

Ofnæmislik einkenni vegna salílyfja einskorðast síður en svo við húðina og öndunarfærin. Þau einkenni sem nefnd eru við IgE-ofnæmissvörun hér að ofan geta öll komið fram samkvæmt COX- hemjunarkenningunni sem rætt hefur verið um í þessari grein. Þannig getur ósértæk losun áhrifafrumna (effector cells) á boðefnum sínum, svo sem histamíni, jafnvel valdið lífshættulegu ofnæmislosti og dauða. Slík viðbrögð krefjast engrar næmingar, samanber IgE-ofnæmissvörun, heldur geta þau orðið nokkrum mínútum eftir töku fyrstu salílyfjatöflunnar. Slíkt er sem betur fer mjög sjaldgæft miðað við þann gríðarlega fjölda sem tekur inn salílyf einhvern tímann á ævinni.

Önnur einkenni salílyfjaofnæmis eru mun sjaldgæfari. Dæmi eru um krampa hjá annars heilbrigðum einstaklingi eftir töku salílyfsins indómetasíns (48). Einnig eru nokkur dæmi um heilahimnubólgu sem komið hefur fram hjá einstaklingum sem taka salílyf yfir langt tímabil. Þessi ferli eru óútskýrð en kunna að tengjast ónæmisflækjum (immune-complexes) í miðtaugakerfinu eða þá óeðlilegri eitilfrumusvörun (23, 49). Einnig eru dæmi um salílyfjaofnæmistengd lungnaeinkenni óskyld asma, svo sem ofnæmislungnabólgu (hypersensitivity pneumonitis, allergic alveolitis). Þau ferli eru líklega margbreytilegt sambland af flokki I, II og IV ofnæmissviðbragða. Aspirín virðist ekki geta valdið ofangreindum, sjaldgæfari einkennum en skráð eru dæmi um slíkt við töku margra annarra salílyfja. Krossofnæmi á sér ekki stað (23).

Greiningar salilyfjaofnæmis

Greining salilyfjaofnæmis er nokkrum vandkvæðum háð. Fyrir það fyrsta er ekki til nein hættulaus greiningaraðferð sem framkvæmd er *in vivo* og í öðru lagi eru flestar *in vitro* greiningaraðferðir verulega takmarkaðar bæði í sértækni og næmni.

Oft er saga sterkasti greiningarþátturinn og er hún í mörgum tilvikum látin duga sem greining. Líkamsskoðun er svo einnig stór greiningarþáttur, til dæmis með tilliti til sepa í nefholi, útbrotu eða asma-einkenna.

Greining IgE-miðlaðs salilyfjaofnæmis er möguleg *in vitro*. Hægt er að notast við ýmis sameindafræðileg próf, svo sem mælingu magns sértæks IgE eða aukningu í magni leukótríena í blóðvökva eftir viðbót salilyfs (50).

Notkun húðprófs er sértæk og næm leið til þess að prófa IgE-miðlað ofnæmi. Staðreyndin er þó sú að ekkert húðpróf er til á almennum markaði fyrir salilyfjaofnæmi af neinu lagi. Stundum er þörf á að framkvæma áreitispóf, þar sem einstaklingur grunaður um ofnæmi fær ofnæmisvaka (í þessu tilviki salilyf) til inntöku eða þá hann andar að sér lofti blönduðu ofnæmisvakanum og fylgst er með viðbrögðunum. Hjá AERD sjúklingum er prófið jákvætt ef FEV1 (magn útandaðs lofts á einni sekúndu í upphafi kröftugs útblásturs) fellur um að minnsta kosti 15% frá grunngildi þess einstaklings. Einnig má greina hækkun leukótríena í blóði og hækkun LTE4 í þvagi umfram það sem sést hjá þeim sem ekki hafa gerviofnæmi fyrir salilyfjum (51).

Greining annars gerviofnæmis, svo sem útbrotu og ofsabjúgs, er einnig hægt að gera með áreitispófi og einkenni sem fylgja lyfjatökunni metin. Einnig er hægt að meta magn leukótríena líkt og í asma-versnun.

Pótt áreitispóf séu gagnleg til greiningar eru þau undantekningarlaust óþægileg fyrir einstakling með ofnæmi og stundum lífshættuleg þar sem þeir sem eru mjög næmir fyrir áhrifum lyfjanna geta farið í ofnæmislost. Slík próf á því eingöngu að framkvæma á spítölum eða í nánd við nauðsynlegan bráðabúnað og af læknum með sérþekkingu á slíkum prófunum (39).

Af þessari stuttu útlistun á greiningarprófum má ráða það að nokkur þörf er á að finna næmt og sértækt próf sem jafnframt er hættulaust. Slík próf þyrftu að vera framkvæmd á blóði *in vitro* en ekki á einstaklingnum sjálfum.

Nú er í gangi rannsókn greinarhöfunda ásamt Ingu Skaftadóttur líffræðingi á rannsóknarstofnun ónæmisfræðideildar sem miðar að því að þróa sértækt og næmt *in vitro* próf fyrir salilyfjaofnæmi. Markmið rannsóknarinnar er að athuga hvort nota megi útlit og hegðun frumna við virkjun með ofnæmisvaka til greiningar á ofnæmi.

Ef rannsóknirnar reynast gagnlegar fyrir salilyf er það von okkar að sambærilegar aðferðir mætti nota til greiningar á hvers konar ofnæmi þar sem *in vivo* rannsóknir eru ófullnægjandi kostur, til dæmis til greiningar á skuggaefnaofnæmi.

Þakkir

Höfundar vilja þakka Ingu Skaftadóttur, líffræðingi fyrir aðstoð við rannsóknarvinnu. Einnig fá Brynja Jónsdóttir, læknanemi, og dr. Alda Möller, matvælafræðingur, þakkir fyrir yfirlestur textans.

Heimildir

- Ghandi TKG, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
- The Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. *Annals of Allergy*. Vol 83, Dec 1999. <http://jcaai.org/param/Drugs>
- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,238 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-63.
- Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S548-59.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Allergy and Hypersensitivity. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing 2001: 471-500.
- Coombs R, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Gell P, Coombs RR, Lachman PJ, editors. *Clinical aspects of immunology*. Oxford UK. Blackwell Scientific Publications; 1975; 761.
- Cabral LDR, Hoffman B. NSAIDS and COX-2 Inhibitors. Internet On-line Medical Monographseries 1999; VOL. 9, NUM 3. <http://webcampus.med.mcphu.edu/cme/medicine/nsaids/introduc.htm>
- Stevenson DD. Drug hypersensitivity: adverse reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18 (4).
- Sérlyfjaskrá Lyfjastofnunar Íslands. www.lyfjastofnun.is
- Jóhannesson P. Aspirín. Acetylsalicýlsýra og önnur salilyf. *Læknablaðið* 2000; 86: 755-68.
- Committee E. Sales of analgesics and opioids (ACT-group MO1A, NO2A and NO2B) 2001. Health Statistics in the Nordic Countries. NOMESCO Publication 2002:168-9. Tilvitnun frá Þjóðleifsson B (12).
- Þjóðleifsson B. Ný og gömul gigtarlyf. Áhætta og ávinningur. *Læknablaðið* 2003; 89: 849-56.
- Sigfússon E. Lyfjamál 115: Læknar COX? Gífurleg aukning kostnaðar vegna bólgueyðandi lyfja og gigtarlyfja. *Læknablaðið* 2003; 89: 545.
- Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 137-48.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and (sic) management. *J Allergy Clin Immunol* 2003 May; 111: 913-21.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999 Aug; 28: 717-22.
- Faich GA. Adverse drug-reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 65: 448-453.
- Nettis E, Pannofino A, D'aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Brit J Derm* 2003; 148: 501-6.
- Samter M, Beers RF Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40: 281-93.
- Fahrenheit JM. Natural History and Clinical Features of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Clin Rev All Imm* 2003; 24: 113-24.
- 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: 432-6.

22. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega, N, Carillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactive studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 93-296.
23. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Am Clin Allergy Immunol* 1998; 18: 773-98.
24. Stevenson DD, Zuraw BL. Pathogenesis of Aspirin-Exacerbated-Respiratory-Disease. *Clin Rev All Imm* 2003; 24: 169-88.
25. Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma (editorial). *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1442.
26. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137: 847-54.
27. Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 193-200.
28. Funk, CD. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* 2001; 294: 1871-5.
29. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
30. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Allerg Immunol* 2004; 36: 67-70, 72.
31. Dahlen B, Boreus LO, Anderson P, Andersson R, Zetterstrom O. Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects. *Allergy* 1994; 49: 43-9.
32. Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, Crea AE, Spur BW, et al. Asthmatic airways have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE₄, as compared with normal airways, but not to LTC₄, LTD₄, methacholine, and histamine. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1112.
33. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1493-9.
34. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E₄ concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1025-9.
35. Kowalski ML, Ptasinska A, Bienkiewicz B, Pawliczak R, DuBuske L. Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 505-12.
36. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.
37. Settipane RA, Stevenson DD. Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 26-33.
38. Chandrasekharan NV, Hu Dai, Lamar Turepu Roos K, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926-31.
39. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 125-36.
40. Grattan CEH. Aspirin Sensitivity and Urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 123-7.
41. Greaves MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-72.
42. Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: Studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 135.
43. Björnsdóttir US, Sigurðardóttir SP, Lúðvíksson BR. Ofnæmislost – meingerð, algengi og meðferð. *Læknablaðið* 2002; 88: 551-9.
44. Gíslason D. Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð. *Læknablaðið* 2002; 88: 547-8.
45. 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: 1355-63.
46. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiol Rev Allergy* 1980; 35:149-54.
47. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and (sic) treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-22.
48. Sanchez-Hernandez MC, Delgado J, Navarro AM, Orta JC, Hernandez M, Conde J. Seizures induced by NSAID. *Allergy* 1999; 54: 90-1.
49. Greenberg GN. Recurrent sulindac-induced aseptic meningitis in a patient tolerant to the other NSAIDs. *South Med J* 1988; 81: 1463-4.
50. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 607-14.
51. Bochenek G, Niz Ankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 562-5.