

Reakcije na lijekove inducirane aspirinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima

Zrinjka Paštar^{1,3}, Gordana Štajminger², Jasna Lipozenčić³

¹Ministarstvo obrane Republike Hrvatske, Zagreb

²Poliklinika interne medicine „Dr. Gordana Štajminger“, Zagreb

³Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Preosjetljivost na aspirin (engl. *acetylsalicylic acid* – ASA) i nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) očituje se urtikarijom, angioedemom, astmom, rinosinusitisom, anafilaksijom i različitim kasnim kutanim i organspecifičnim reakcijama. Patomehanizam uključuje inhibiciju ciklooksigenaze-1 koja vodi do preusmjerenja metabolizma arahidonske kiseline prema 5–lipoksigenaznom putu, što rezultira povećanjem cisteinil–leukotriena u križno–reaktivnih reakcija te stvaranjem specifičnih imunoglobulina E na ASA ili NSAID–e. Također, postoji i tip IV imunosne reakcije. Postavljanje dijagnoze uključuje razumijevanje patomehanizma reakcije i potrebu za prevencijom i pravodobnim zbrinjavanjem bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI arahidonska kiselina; aspirin; nesteroidni protuupalni lijekovi; preosjetljivost na lijekove

Preosjetljivost, pseudoalergija, idiosinkrazija i netolerancija, sinonimi su za reakcije na lijekove, potaknute aspirinom (engl. *acetylsalicylic acid* – ASA) i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), premda je prema internacionalnim preporukama za nomenklaturu Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) iz 2001. godine izraz „hipersenzitivnost“ preporučeni termin.¹

EPIDEMIOLOGIJA

S obzirom na to da su ASA i NSAID-i najčešće primjenjivani lijekovi, očekuje se porast reakcija na ove lijekove.^{2–5} Čimbenici rizika za kožne reakcije su atopijska diateza, ženski spol, mlađa dob, pozitivna anamneza za kroničnu urtikariju i primjena NSAID-a za uklanjanje akutne boli.²

Naproxen, diklofenak i ibuprofen, nose veći rizik za anafilaksiju.⁶ Novije razvijeni ciklooksigenaza-2 selektivni (COX-2) inhibitori mogu biti odgovorni za preosjetljivost, a incidencija iznosi 0,008%.⁷ Prevalencija urtikarije i angioedema izazvanih NSAID-ima u općoj populaciji iznosi 0,1–0,3% i češće se pojavljuje u bolesnika koji uzimaju NSAID-e za liječenje akutne boli.^{8–10}

Prevalencija preosjetljivosti na NSAID-e u odraslih s astmom je 4,3–11%, a u provokacijskim testovima 21%.^{11,12} U atopičara, prevalencija se povećava s dobi; 21–30% bolesnika s kroničnom urtikarijom imat će egzacerbaciju ako su izloženi ASA i NSAID-ima.^{13–15} Preosjetljivost na ASA u općoj populaciji iznosi 0,5–1,9%.^{15,16}

U bolesnika s astmom i nazalnom polipozom prevalencija preosjetljivosti na ASA iznosi do 25,6%, a u

bolesnika s kroničnom urtikarijom 27–35%.^{17,18}

ASA je najčešći lijek koji izaziva preosjetljivost zahvaljujući križnim reakcijama; selektivna imedijatna preosjetljivost iznosi 16%; ASA je najčešće primjenjivani lijek nakon ibuprofena i dipirona.^{19,20}

Prevalencija odgođenih kožnih ili sustavnih reakcija na NSAID-e nije točno poznata, ali ozbiljne i za život ugrožavajuće reakcije (*erythema multiforme*, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakcije na lijekove s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) su rijetkost.^{7,21}

PATOGENEZA PREOSJETLJIVOSTI NA ASA I NSAID-e

Reakcije na kemijski različite NSAID-e (pseudoalergijske reakcije). Pseudoalergijske reakcije su, prema definiciji, reakcije s nespecifičnom, imunoglobulin (Ig) E-neovisnom degranulacijom mastocita i eozinofila, kod kojih simptomi nastaju nakon prvog uzimanja lijeka. Mehanizam je inhibicija COX-1 te ASA i NSAID-i koji križno reagiraju su oni koji inhibiraju COX-1 (tablica 1).^{2,22}

Premda se prema nekim studijama križne reakcije između ASA i visoko specifičnih COX-2 inhibitora ne događaju, ipak su opisane kožne reakcije i na visoko selektivne COX-2 inhibitore.^{2,23}

Stoga je mehanizam pseudoalergijskih reakcija vezan uz abnormalni metabolizam arahidonske kiseline (engl. *arachidonic acid* – AA).

Dva su puta kojim se metabolizira AA: preko lipooksigenaze i COX-a (slika 1).^{2,24} Metaboliti koji se produciraju u COX-putu u fiziološkim uvjetima su

TABLICA 1. Klasifikacija NSAID-a prema selektivnosti za COX-izoenzime²

Selektivnost	Lijekovi
Slabi COX-inhibitori	acetaminofen (paracetamol), salsalat
COX-1/COX-2-inhibitori (neselektivni inhibitori)	piroksikam, indometacin, sulindak, tolmetin, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, meklofenamat, mefenamična kiselina, diflunisal, ketoprofen, diklofenak, ketoralak, etodolak, nabumeton, oksaprozin, flurbiprofen
COX-2 preferencijalni inhibitori	meloksikam, nimesulid
COX-2 selektivni inhibitori	celekoksib, rofekoksib, valdeoksib, etorikoksib, parekoksib

prostaglandin E₂, prostaciklin I₂ i tromboksani (TXA); u upalnim uvjetima su prostaglandini D₂ i F₂. Dvije su izoforme enzima COX: COX-1 je konstitucijski prisutna i COX-2 izoforma je inducirana u upalnim uvjetima. Lipooksigenazni put podrazumijeva metabolizam AA-e do leukotriena (LT) LTA₄ i daljnu hidroksilaciju do LTB₄ ili konverziju u Cis-LT-e kao što su LTC₄, LTD₄ i LTE₄ u prisutnosti LTC₄-sintetaze (LTC₄S). LT-i su sekundarni medijatori, „sporo reagirajuće tvari anafilaksije“, odgovorne za bronhalnu konstrikciju, povećanu vaskularnu propusnost, povećanu eksudaciju plazme i mukoznu hipersekreciju, aktivaciju eozinofila, povišenje PGD₂, degranulaciju mastocita i stoga su važni u patogenezi astme. Drugi produkti su hidroperoksieikozatetranoična kiselina i hidroksieikozatetranoična kiselina (HETE) koje imaju ulogu u biosintezi lipoksina. Lipoksini kao protuupalni medijatori su antagonisti LT-a.^{24,25}

Predložene su sljedeće hipoteze patogeneze preosjetljivosti na ASA i NSAID-e:

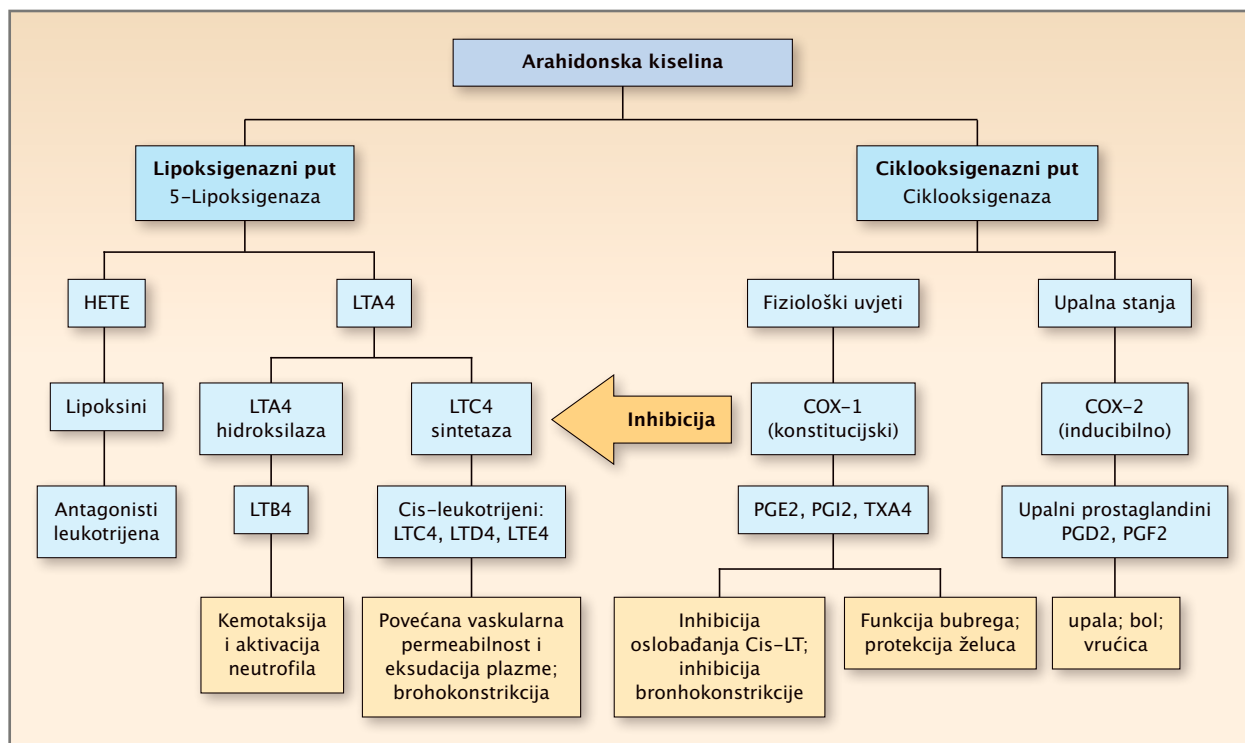
- a) COX-1 inhibicija dovodi do preusmjerenja metabolizma AA od produkcije protektivnih prosta-

noida prema lipooksigenaznom putu i produkciji Cis-LT-a.^{24,26}

- b) Promjena strukture COX-2 od strane ASA rezultira stvaranjem produkata lipooksigenaznog puta.^{24,26}
 c) Abnormalna regulacija lipooksigenaznog puta dovodi do razvoja astmatičnih napadaja u bolesnika s nepodnošenjem ASA: ASA-inducirana akumulacija 15-HETE u bolesnika s ASA-induciranom astmom uzrokuje poremećaj biosinteze lipoksina te posljedične povišene aktivnosti Cys-LT-a.²⁴

Nadalje, već povišene bazične vrijednosti Cys-LT-a značajke su svih puteva; i dalje dolazi do njihova povišenja nakon izlaganja ASA-i, što se može dokazati mjerenjem u urinu, sputumu i perifernoj krvi te izdahu osoba s ASA-induciranom astmom.^{24,26}

Dva su tipa Cys-LT receptora: tip I receptor (Cys-LTR1) i tip II (Cys-LTR2). Cys-LTR1 se može blokirati antagonistima kao što su montelukast, zafirlukast i pranlukast.²⁴ Cys-LTR2 je rezistentan na većinu Cys-LTR-antagonista. Oba se tipa receptora nalaze na eozinofilima, bazofilima,

SLIKA 1A. Metaboliti arahidonske kiseline

COX=ciklooksigenaza, LT=leukotrijeni, PG=prostaglandini, TXA=tromboksani, Cis=cisteinil

mastocitima, monocitima i makrofagima. Stoga je, kod ASA-induciranog rinosinusitisa pojačana izražajnost Cys-LTR1 na upalnim leukocitima u nazalnoj biopsiji.²⁴ Alteracije u eikozanoidima nisu dominantne samo u ASA-om induciranoj astmi već i u ASA-om induciranoj urtikariji.^{24,27}

Reakcije na lijekove strukturno slične NSAID-ima (IgE-ovisni tip reakcije). U bolesnika koji reagiraju na ASA ili jedan NSAID ili na skupinu kemijski sličnih komponenti, radi se o specifičnoj o IgE-u ovisnoj imunskoj reakciji.^{24,28} Ove reakcije nastaju nakon prethodne ekspozicije ASA-i ili NSAID-u, premda su prethodno bile tolerirane.²⁴ Stoga i formirana specifična IgE-protutijela ne reagiraju križno s drugim NSAID-ima ili slabo križno reagiraju s drugim NSAID-ima iste kemijske skupine.^{24,29} Pozitivnim kožnim testom na suspektan lijek ili lijek koji potiče produkciju specifičnih IgE-protutijela može se naći u određenom broju bolesnika s nekrižnim tipom preosjetljivosti na pirazolone.^{30,31} Nadalje, postoje samo neka izvješća o dokazu specifičnih IgE-a na druge pojedinačne NSAID-e, te se rutinski ne primjenjuju *in vivo* ili *in vitro* testovi za određivanje specifičnih IgE-a.^{30,32,33} U bolesnika s preosjetljivošću na pirazolone postoji jaka asocijacija s HLA-DQ i HLA DR lokusima.^{30,34}

Pirazononi, paracetamol, ibuprofen, diklofenak i naproksen, najčešće induciraju ovaj tip reakcije.^{30,33,35,36} Klinički se očituju kao urtikarija, angioedem i anafilaksija.^{24,28,29}

Odgodene reakcije na NSAID-e. Odgođene reakcije na NSAID-e čine kožne i/ili sustavne reakcije koje nastaju najmanje 24 h nakon ekspozicije lijeku, najče-

šće nakon nekoliko dana ili tjedana, dok pri ponovnom uvođenju, simptomi mogu nastati i prije.³⁰ Mehanizam je tipa IV imunске reakcije.^{30,37,38}

GENSKA PODLOGA PREOSJETLJIVOSTI NA ASA

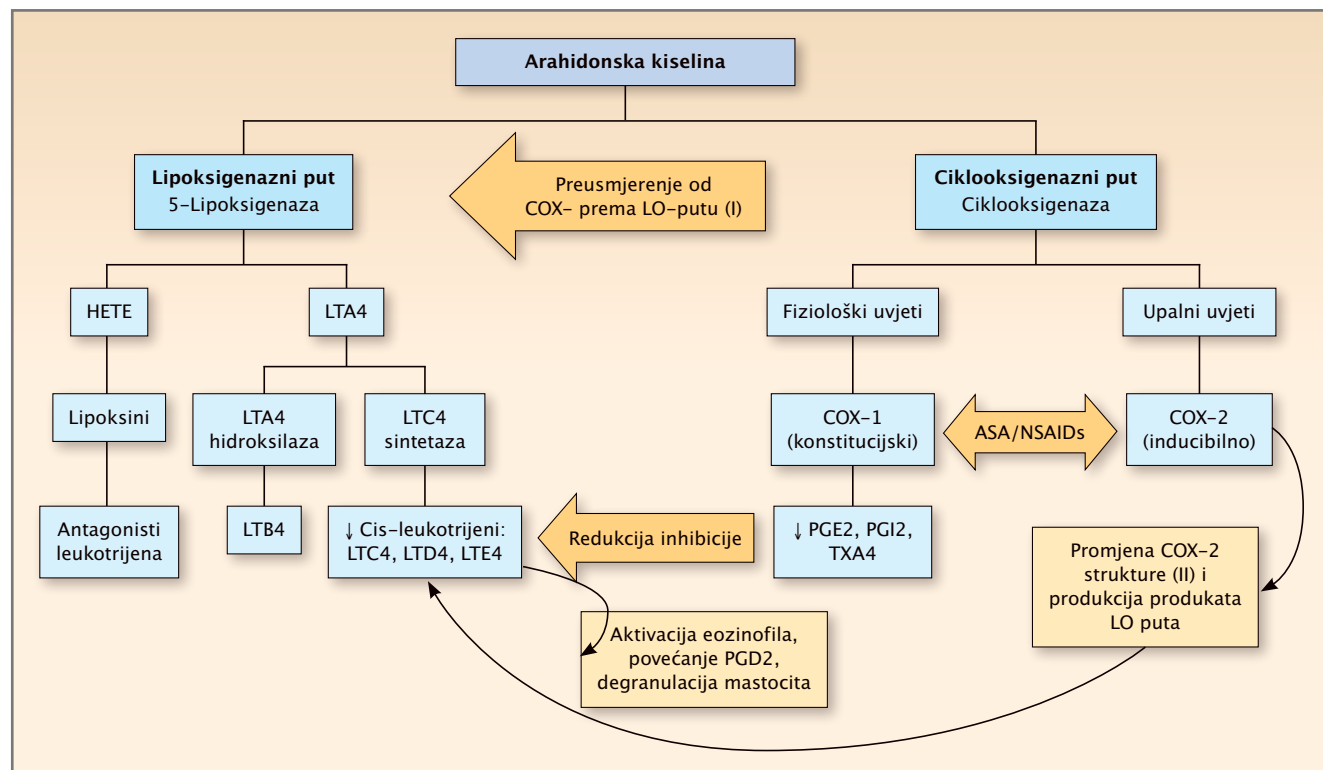
U aspirinom induciranoj astmi (AIA) i aspirinom induciranoj urtikariji/angioedemu (AIU) povećana je produkcija cis-LTR-a, kao dio pseudoalergijske reakcije. U AIA-i je nađena povećana izražajnost CYSLTR1, s polimorfizmom CYLSTR1 i CYSLTR2, dok je u AIU-u nađen polimorfizam ALOX5 promotora.³⁹ Prema HLA-studijama, DPB1*0301 je snažni genski biljeg za AIA, dok su HLA DRB1*1302 i DQB1*0609 biljezi za AIU. Nadalje, polimorfizam pojedinačnih nukleotida u promotorskoj regiji EP2, TBX21, COX-2, FcεRIβ, i TBXA2R, udruženi su s AIA-om, dok je polimorfizam FcεRIα povezan s AIU-om.^{20,39-44}

KLINIČKA MANIFESTACIJA I DIJAGNOZA

Ovisno o vremenu pojave simptoma, kliničkoj manifestaciji, bolestima u asocijaciji te patogenezi, postoji nekoliko podtipova preosjetljivosti na ASA-u i NSAID-e (tablica 2).^{45,46}

1. Križno-reaktivni tip preosjetljivosti na NSAID-e.
a) NSAID-ima inducirani rinitis/astma (ASA-om egzacerbirana respiracijska bolest (engl. ASA-exacerbated respiratory disease – AERD)). ASA-om i NSAID-ima induciranu preosjetljivost u bolesnika s

SLIKA 1B. Patogenetski mehanizam AA metabolizma



COX=ciklooksigenaza, LT=leukotrijeni, PG=prostaglandini, TXA=tromboksani, Cis=cisteinil, ASA=acetilsalicilna kiselina, NSAID=nesteroidni protuupalni lijekovi

„astmatskim trijasom“ (Widalov ili Samterov sindrom uključuje: rinosinusitis, nazalnu i bilateralnu paranasalnu polipozu i astmu; bolest najčešće počinje kao rinitis u sklopu virusne infekcije; rinitis perzistira dulje vrijeme i dovodi do rekurentnoga sinusitisa i polipoze; astma i preosjetljivost na ASA-u tipično se razviju nakon nekoliko mjeseci ili godina).^{22,24,30,47,48} Naziv ASA-om egzacerbirana respiracijska bolest (AERD) predložen je kako bi se naglasilo da osnovni problem i etiologija nije preosjetljivost na lijek već podležća kronična upalna respiracijska bolest koja je egzacerbirana ASA-om ili NSAID-ima.⁴⁸ Mehanizam je inhibicija COX-1. U bolesnika s AERD-om, izloženost ASA-i ili NSAID-u uzrokuje unutar 30–120 minuta nazalnu kongestiju, rinoreju, dispneju i astmu.⁴⁹ Dva su tipa astme: kronična astma koja egzacerbira nakon uzimanja ASA-e i akutna astma koja se razvija unutar nekoliko sati.

U 20% bolesnika radi se o blagoj ASA-om induciranoj astmi, u 30% o srednje teškoj, koja se kontrolira inhalacijskim kortikosteroidima i u 50% o kroničnoj o kortikosteroidima ovisnoj astmi.^{18,24,50,51}

Respiracijski su simptomi najčešće praćeni urtikarijom i/ili angioedemom te okularnim i gastrointestinalnim simptomima.

Dijagnoza. Dijagnoza preosjetljivosti na ASA-u temelji se na anamnezi o reakciji na ASA-u i/ili NSAID-e.

a) *Provokacijski testovi s NSAID-om/ASA-om.* Oralni provokacijski test smatra se zlatnim standardom, premda se osjetljivost oralnih, inhalacijskih i nazalnih provokacijskih testova (89%, 77–90% i 80–86,7%) ne razlikuje bitno.^{52,54–56}

b) *In vitro dijagnoza.* In vitro testovi (sulfidoleukotrienski test, test aktivacije bazofila i 15-HETE-generacijski test) nisu u rutinskoj primjeni za potvrdu preosjetljivosti na ASA-u u bolesnika s AERD-om.^{53,57–60}

b) **NSAID-ima egzacerbirana urtikarija/angioedem.** U nekih bolesnika s autoimunom kroničnom urtikarijom izloženost ASA-i i NSAID-u, može egzacerbirati podležću bolest i izazvati urtikariju s angioedemom ili bez angioedema.^{18,61}

Mehanizam je inhibicija COX-1. Urtikarija i/ili angioedem nastaju 1–4 h nakon ingestije lijeka, premda su opisane i rane (15 minuta nakon ingestije) i kasne reakcije (do 24 h), a regrediraju nakon nekoliko sati do nekoliko dana. Ovisno o aktivnosti podležće autoimunske kronične urtikarije preosjetljivost na NSAID-e, s vremenom može i nestati.⁶² Jedan dio bolesnika razvije, uz kožne, i respiracijske simptome.

Dijagnoza. a) *Kožni testovi s NSAID-ima* nisu indicirani.

b) *Provokacijski testovi.* Provokacijski test je zlatni

TABLICA 2. Klasifikacija preosjetljivosti na ASA-e i NSAID-e prema vremenu nastanka reakcije, tipu reakcije na jedan ili više lijekova, kliničkoj manifestaciji, patogenezi te povezanosti s podležćim bolestima

Vrijeme nastanka reakcije	Tip reakcije	Klinička manifestacija	Podležće bolesti	Mehanizam
Akutne	1. križno–reaktivne			
	1a. rinitis/astma inducirani NSAID-ima (AERD: ASA–egzacerbirana respiracijska bolest)	1a. rinitis/astma	1a. „astmatski trijas“ (astma, rinosinusitis, nazalni i paranasalni polipi)	1a. COX–1 inhibicija
	1b. NSAID–ima egzacerbirana urtikarija/angioedem	1b. urtikarija/angioedem	1b. autoimunska kronična urtikarija	1b. COX–1 inhibicija
	2. multiplim NSAID–ima inducirana urtikarija/angioedem	2. urtikarija/angioedem	2. najčešće ne	2. COX–1 inhibicija
	3. jednim NSAID–om inducirane reakcije	3. urtikarija/angioedem/anafilaksija	3. atopija, alergija na hranu i lijekove	3. IgE–tip reakcija
	4. jednim NSAID–om inducirana anafilaksija	4. anafilaksija	4. najčešće ne	4. IgE– tip reakcija
	5. jednim NSAID–om inducirana reakcija/križna reakcija (miješani oblik)	5. urtikarija/angioedem, otežano disanje, rinoreja	5. pozitivna ili negativna anamneza za astmu, rinitis ili urtikariju	5. oba tipa reakcije
Odgodene	inducirane jednim ili s više lijekova	FDE, kontaktni i fotokontaktni dermatitis, SJS, TEN, generalizirana egzantematozna pustuloza, makulopapularni egzantem, pneumonitis, aseptički meningitis, nefritis	najčešće ne	IV–tip imunološke reakcije

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi, FDE – fixed drug eruption, SJS – Stevens–Johnsonov sindrom, TEN – toksična epidermalna nekroliza (TEN), COX – ciklooksigenaza.^{24,30,33,35,36,45,46}

standard i to 1–2 tjedna nakon regresije kožnih promjena.^{54,63}

c) *In vitro* testiranje. Nema rutinskih testova za kožni tip preosjetljivosti na NSAID-e.^{27,64}

2. Urtikarija/angioedem inducirani s više NSAID-a. Urtikarija i angioedem potaknuti su različitim NSAID-ima u bolesnika bez pozitivne anamneze za podležuću kroničnu kožnu i/ili respiracijsku bolest. Mehanizam je inhibicija COX-1.⁶⁵

Najčešće kliničke manifestacije su urtikarija i angioedem lica, koji nastaju unutar nekoliko minuta do 24 h nakon uzimanja lijeka.⁶⁶

Premda nema podležuću kroničnu kožnu bolest, 37% ovih bolesnika može u budućnosti razviti kroničnu urtikariju.^{30,67}

Dijagnoza. Dijagnoza se temelji na pozitivnoj anamnezi na reakcije na više NSAID-a u inače zdravih ljudi. S obzirom na to da se ne radi o alergijskoj preosjetljivosti, kožni testovi s NSAID-ima nisu relevantni i ne bi trebali biti izvođeni ako je pouzdana anamneza o križnoj reaktivnosti. Nadalje, kožni testovi mogu biti korisni u diferencijalnoj dijagnozi ako je anamneza nesigurna,

posebno ako postoji sumnja na reakciju na jedan lijek. Premda dijagnoza može biti potvrđena oralnim provokacijskim testom, indikacije za provokaciju i dijagnostička važnost provokacijskih testova u ovih bolesnika nisu poznati.³⁰ Dijagnostička vrijednost *in vitro* testova je nepoznata. Oralni provokacijski test je indiciran za potvrdu ili isključenje sigurnosti alternativnog lijeka.

3. Reakcije inducirane jednim NSAID-om. Urtikarija, angioedem i/ili anafilaksija, uzrokovani su jednim NSAID-om ili skupinom kemijski sličnih tvari. Razlikovanje jednim NSAID-om uzrokovane reakcije od križnih reakcija preosjetljivosti važno je, jer jedan NSAID može biti zamijenjen NSAID-om druge kemijske strukture, a još uvijek sličnoga protuupalnog učinka (tablica 3).^{20,32,68–81}

Osim preosjetljivosti na pirazolone, u najviše su studija prikazi slučajeva induciranih reakcija jednim NSAID-om. Nema podležućih bolesti, premda u 30% slučajeva kronična urtikarija može prethoditi nekoliko godina, a prevalencija atopijskog dermatitisa u bolesnika s preosjetljivošću i na pirazolone jest 78%, na druge NSAID-e 86%.^{32,61} Reakcije na ASA-u pojavljuju se u 16% slučajeva.¹⁹

TABLICA 3. Selektivna imedijatna hipersenzitivnost na ASA i NSAID-e^{20,32,68–81}

Lijekovi	Karakteristike
Pirazoloni: – najčešće inkriminirani lijekovi: dipiron (metamizol) i propifenazon; – drugi: fenilbutazon, oksifenilbutazon, antipirin, aminoantipirin.	• za dipiron: identificirani su različiti metaboliti, ali nisu identificirani specifični IgE-i za ove strukture; 68,69 osjetljivost iznosi 41% • test aktivacije bazofila u dijagnozi selektivne rane preosjetljivosti daje početne zadovoljavajuće rezultate
Derivati propioničke kiseline: – ibuprofen, naproksen, ketoprofen	• involvirani i u križnoj i selektivnoj preosjetljivosti²⁰ • pozitivni kožni ili provokacijski test; specifični IgE nisu identificirani^{70–72}
ASA	• inducira i selektivnu i križnu reakciju⁷³ • specifična IgE–protutijela nađena su u nekim prikazima slučajeva i negativiziraju se s vremenom³²
Fenilacetički derivati: – diklofenak, aceklofenak	anafilaksija; IgE–imunosna reakcija s tolerancijom drugih NSAID-a
Nimesulid	rana selektivna reakcija nije objavljena ³²
Indolacetički derivati: – Indometacin, sulindak, etodolak	rana selektivna reakcija nije objavljena ³²
Derivati antraniličke kiseline: – glafenin, mefenamička kiselina, meklofenamat, flulenamička kiselina	ozbiljna reakcija preosjetljivosti na glafenin ^{74,75} i anafilaktična reakcija na glafenin s križnom reakcijom na meklofenamat i mefenamičku kiselinu ^{32,76}
Derivati enoličke kiseline: – piroksikam, meloksikam, tenoksikam	• često involvirani u različitim tipovima kasnih reakcija • indukcija selektivnih ranih reakcija je najčešća; anafilaktična reakcija na meloksikam objavljena je bez pravog dokaza za IgE–mehanizam⁷⁷
Nabumeton	ozbiljna rana reakcija na nabumeton bez dokaza o specifičnim IgE–ima
Paracetamol	• selektivna reakcija na paracetamol je objavljena^{78–80} • dobro je toleriran u bolesnika s križnom reaktivnošću na NSAID-e, premda se križna reaktivnost može razviti na druge NSAID-e i to ponajviše ovisno o dozi³²
Inhibitori ciklooksigenaze–2: – celekoksib, refekoksib, kotrimoksizol	• rana preosjetljivost na celekoksib • odgođene reakcije i rane reakcije su moguće • prikaz slučajeva ozbiljne anafilaktične reakcije, koji je reproduciran u kontroliranom provokacijskom testu s dobrom tolerancijom na refekoksib i kotrimoksazol⁸¹

Mehanizam je IgE-om uvjetovan tip imunosne reakcije. Generalizirana urtikarija i/ili angioedem nastaju unutar nekoliko minuta nakon primjene lijeka. Nadalje, opisani su mukozni (laringealni) angioedem i anafilaksija.^{33,35} Anafilaksija je opisana u 18–30% bolesnika preosjetljivih na pirazolone (npr. metamizole).^{33,35} Drugi simptomi su generalizirani pruritus, rinitis i bronhospazam.

Dijagnoza. a) *Kožno testiranje.* Kožno je testiranje potrebno učiniti odmah nakon regresije kliničke slike i nakon prekida antialergijske terapije, jer se navodi da s vremenom nastaje progresivni gubitak osjetljivosti kožnih testova.³³ Nadalje, postoji znatna razlika u specifičnosti i osjetljivosti s obzirom na različite NSAID-e. Kožni ubodni test i intradermalni testovi s različitim razrjeđenjima noraminofenazona, propifenazona ili aminofenazona primjenjuju se kod pirazolonske preosjetljivosti.^{33,35,82}

b) *Provokacijski testovi.* Primjenjuju se radi isključenja križnoga tipa reakcije preosjetljivosti i za potvrdu sigurnosti alternativnog lijeka. Provokacijski test suspektnim lijekom je kontroverzan i nosi rizik anafilaktične reakcije.

c) *Mjerenje specifičnih IgE-protutijela u serumu.* Za većinu NSAID-a nema podataka o osjetljivosti i specifičnosti rezultata. Testovi stanične aktivacije dokazali su osjetljivost mjerenjem noraminofenazonom inducirane izražajnosti CD63 na bazofilima kod preosjetljivosti na pirazon.^{83,84}

4. Odgođene reakcije na NSAID-e. Odgođene reakcije na NSAID-e podrazumijevaju kožne i/ili sustavne reakcije koje zahvaćaju i druge organske sustave i razvijaju se

nakon više od 24 h nakon ekspozicije lijeku. Imunosni je mehanizam tipa IV imunosne reakcije.^{30,37,38}

Simptomi nastaju nekoliko dana ili tjedana nakon uvođenja lijeka, a pri ponovnom uvođenju lijeka i prije. Kožne manifestacije su makulopapulozni egzantemi, „fixed drug eruptions“ (FDE), kontakti i fotokontakti dermatitis i bulozne kožne reakcije.⁸⁵ Rjeđe manifestacije su pneumonitis, aseptički meningitis, nefritis i DRESS.⁸⁵

Makulopapulozni su egzantemi najčešći. Pirazoloni, ibuprofen, diklofenak i celekoksib, najčešći su uzroci.

FDE čini 10% svih reakcija na lijekove, a NSAID-i su najčešći uzrok FDE-a.⁸⁶ Pirazoloni, piroksikam, fenilbutazon, paracetamol, aspirin, mefenamička kiselina, diklofenak, indometacin, ibuprofen, diflunisal, naproksen i nimesulid su udruženi s FDE-om.

Kontakti i fotokontakti dermatitis najčešće su uzrokovani diklofenakom, indometacinom, flurbiprofenom, bufeksamakom, etofenamatom, flufenamičkom kiselinom, ibuprofenom, ketoprofenom i tiaprofeničkom kiselinom, dok je križna reakcija opisana između nekih sličnih kemijskih struktura.^{87–89} Bolesnici preosjetljivi na topični pripravak mogu razviti ozbiljnu kožnu sustavnu reakciju pri sustavnoj primjeni istoga lijeka, a klinički se očituje kao sustavni kontakti dermatitis.³⁰

Bulozne kožne, ozbiljne, i za život opasne reakcije su SJS, TEN i akutna generalizirana egzantemska pustuloza.

Dijagnoza. Dijagnoza odgođenih reakcija osniva se na kliničkoj slici, epikutanom testu, biopsiji, patohistologiji te limfocitnom transformacijskom testu.^{90–92} Oralni provokacijski test je zlatni standard, ali je kontraindiciran u bolesnika s ozbiljnim generaliziranim reakcijama.⁹³

SLIKA 2. Postupnik za postavljanje dijagnoze preosjetljivosti na ASA-u i NSAID-e.

Anamneza				
Vrijeme reakcije	Akutna			Odgođena
Simptomi	respiracijski	kutani	anafilaksija i/ili kutani	raznoliki/najčešće kutani
Podležeće kronične bolesti	astma/CRS	kronična urtikarija/ne	najčešće ne	ne ili raznoliki
Anamneza o križnoj reaktivnosti	reakcije na druge COX–inhibitore		reakcija na jedan lijek	raznolika
Dijagnostički postupak		↓	↓	↓
Kožno testiranje	ne		SPT/IDT	epikutani test i/ili IDT odčitavanje nakon 24/48 h
In vitro	BAT/ASPI test		slgE/BAT	LAT
Potvrda provokacijskim testom	oralni/inhalacijski/intranazalni		oralni provokacijski test – mogući u slučaju negativnoga kožnog testa	oralni provokacijski test u određenih/selecioniranih bolesnika
Provokacija alternativnim lijekom	da		da – s oprezom	da – s oprezom

– Procedure s ograničenom opravdanošću i valjanošću te jedino za određene NSAID-e

CRS – kronični rinosinusitis; SPT – ubodni kožni test, engl. *Skin prick test*; IDT – intradermal test; LAT – test aktivacije limfocita; BAT – test aktivacije bazofila; ASPI test – test identifikacije ASA-senzitivnih bolesnika (engl. *Aspirin-Sensitive Patient Identification Test*). U bolesnika s anamnezom ozbiljne sustavne reakcije, provokacijski test inkriminiranim lijekom je kontraindiciran. Slika preuzeta od Kowalski i sur.³⁰

POSTUPNIK ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PREOSJETLJIVOSTI NA ASA-e I NSAID-e

S obzirom na različite mehanizme odgovorne za preosjetljivost na ASA i NSAID-e Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) i Europska mreža za alergije na lijekove (engl. *European Network for Drug Allergy* – ENDA), u suradnji s Europskom globalnom mrežom za alergije i astmu (engl. *Global Allergy and Asthma European Network* – GA2LEN) i Europskom mrežom za preosjetljivost na aspirin i nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *European Network on Hypersensitivity to Aspirin and nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* – HANNA) izradile su smjernice za dijagnostiku preosjetljivosti na ASA i NSAID-e. Preporuke EAACI/ENDA i GA2LEN/HANNA za postavljanje dijagnoze preosjetljivosti na ASA i NSAID-e prikazane su na slici 2.³⁰

ZAKLJUČAK

Preosjetljivost na aspirin (engl. *acetylsalicylic acid* – ASA) i nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) očituje se urtikarijom, angioedemom, astmom, rinosinusitisom, anafilaksijom i različitim kasnim kutanim i organspecifičnim reakcijama. Dijagnoza, obrada i liječenje preosjetljivosti na ASA-u i NSAID-e ovise o potvrđenom ili suspektom mehanizmu. Kožni testovi (kožni ubodni test/intradermalni test) i *in vitro* testiranje rezervirano je samo za suspektu IgE-om uvjetovanu reakciju (nekrižne reakcije). Dijagnoza preosjetljivosti na ASA-u i NSAID-e treba biti potvrđena provokacijskim testom suspektim lijekom. Sigurnost alternativnoga lijeka treba biti potvrđena oralnim provokacijskim testom. Nakon postavljanja i potvrde dijagnoze preosjetljivosti na NSAID, potrebno je osigurati njegovu eliminaciju, a bolesnik treba dobiti pisane informacije o alternativnom lijeku.

Hypersensitivity reactions to aspirin and nonsteroid anti-inflammatory drugs

SUMMARY Aspirin (ASA) and nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) hypersensitivity manifestations include urticaria, angioedema, asthma, rhinosinusitis, anaphylaxis and a variety of late cutaneous and organ-specific reactions. Pathological mechanisms include the inhibition of cyclooxygenase-1 that leads to the shunting of arachidonic acid metabolism towards the 5-lipoxygenase pathway. It results in increased levels of cysteinyl leukotrienes in cross-reactive patients and formation of specific immunoglobulin E antibodies to ASA or a single NSAID. There are also type IV reactions of hypersensitivity. The understanding of the pathological mechanisms is necessary for diagnosis, prevention and management of such reactions.

KEY WORDS anti-inflammatory agents, non-steroidal; arachidonic acid; aspirin; drug hypersensitivity

LITERATURA

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813–24.
2. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(9):599–607.
3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309–16.
4. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1033–40.
5. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985–1996). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(1):27–32.
6. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):182–8.
7. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf*. 2006;29(8):687–96.
8. Settipane GA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med*. 1983;74(6A):102–9.
9. Strom BL, Carson JL, Morse ML, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1987;30(10):1142–8.
10. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy*. 1980;35(2):149–54.
11. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, et al. Prevalence of

- asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*. 2003;58(10):1064–6.
12. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328(7437):434.
13. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(1):101–6.
14. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10(5):277–9.
15. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. *Drug Allergy*. Uppsala: Pharmacia & Upjohn; 1999.
16. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597–601.
17. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 2007;86(7):396–9.
18. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol*. 2004;31(5):376–82.
19. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, ed. *Allergy. Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998:1225–1234.
20. Blanca M, Donña I, Torres M, et al. Non steroids anti-inflammatory drugs (NSAIDs) intolerance versus allergy: patterns of response and drug involved. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):S239.
21. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2234–40.

22. Settipane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Bio-med Pharmacother*. 1988;42(8):493–8.
23. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2004;292(24):3017–23.
24. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):13–21.
25. Chavis C, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chané P. Lipoxins and other arachidonate derived mediators in bronchial asthma. *Thorax*. 2000;55 Suppl 2:S38–41.
26. Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma: clinical aspects, pathogenesis and management. *Drugs*. 2004;64(21):2417–32.
27. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):771–5.
28. Blanca M, Perez E, Garcia JJ, et al. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy*. 1989;62(4):295–8.
29. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):189–98.
30. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66(7):818–29.
31. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy*. 1981;36(6):381–4.
32. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):293–7.
33. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and *in vitro* testing. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20(6):347–52.

34. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28(9):1153-8.
35. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschtscher K, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):882-8.
36. 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(12):1355-63.
37. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity. Basel: Karger; 2007:176-187.
38. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-99.
39. Kim SH, Ye YM, Lee SK, Park HS. Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria/angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(4):266-70.
40. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, et al. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(5):574-7.
41. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):406-10.
42. Choi JH, Kim SH, Bae JS, et al. Lack of an association between a newly identified promoter polymorphism (-1702G > A) of the leukotriene C4 synthase gene and aspirin-intolerant asthma in a Korean population. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208(1):49-56.
43. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):936-42.
44. Van Sambeek R, Stevenson DD, Baldasaro M, et al. 5' flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase does not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):72-6.
45. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF, eds. *Middleton's Allergy*. 7th ed. London: Mosby Elsevier; 2009:1227-1243.
46. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(3):177-80.
47. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83.
48. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):474-8.
49. 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(3):432-6.
50. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med*. 1988;9(4):567-76.
51. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):161-6.
52. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):420-5.
53. Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, eds. *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics*. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2009:349-372.
54. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62(10):1111-8.
55. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(2):172-4.
56. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):581-6.
57. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E2 on this release from peripheral blood leukocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):1615-22.
58. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leukocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(12):1785-91.
59. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, et al. The flow cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1448-57.
60. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1108-16.
61. Asero R. Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(3):226-30.
62. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):174-8.
63. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1001-6.
64. Zemkowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1577-82.
65. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(6):554-8.
66. Quirarte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):678-85.
67. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1095-8.
68. Schiebel HM, Gries O, Schuppel R, Schulze P. Identification of conjugated metabolites of pyrazolone drugs in human urine by pyrolysis-mass spectrometry. *J Anal Appl Pyrolysis*. 1987;10(4):267-81.
69. Schneider CH, Kasper MF, de Weck AL, Rolli H, Angst BD. Diagnosis of antibody-mediated drug allergy: pyrazolinone and pyrazolidinedione cross-reactivity relationships. *Allergy*. 1987;42(8):597-603.
70. González de Olano D, González Mancebo E, Gándolfo Cano M, Menéndez Baltanás A, Trujillo Trujillo MJ. Flare-up-Like phenomenon in a skin prick test after oral challenge with ibuprofen. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):414-5.
71. Klotz MM, Smith LJ. A case of anaphylaxis to naproxen. *Allergy*. 2005;60(2):260-1.
72. Mou SS, Punaro L, Antón J, Luckett PM. Severe systemic hypersensitivity reaction to ibuprofen: a presentation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):171-2.
73. Roberts LJ II, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. London: McGraw-Hill; 2001:687-731.
74. Stricker BH, de Groot RR, Wilson JH. Anaphylaxis to glafenine. *Lancet*. 1990;336(8720):943-4.
75. Stricker BH, de Groot RR, Wilson JH. Glafenine-associated anaphylaxis as a cause of hospital admission in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(4):367-71.
76. Fernandez-Rivas M, de la Hoz B, Cuevas M, Davila I, Quirce S, Losada E. Hypersensitivity reactions to anthranilic acid derivatives. *Ann Allergy*. 1993;71(6):515-8.
77. Bavbek S, Erkekol FO, Dursun B, Misirligil Z. Meloxicam-associated anaphylactic reaction. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16(5):317-20.
78. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(6 Pt 1):508-11.
79. Grant JA, Weiler JM. A report of a rare immediate reaction after ingestion of acetaminophen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(3):227-9.
80. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1366-9.
81. Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P. Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):633-4.
82. del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy*. 2000;55(4):412-3.
83. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metazolol allergic patients. *Allergy*. 2003;58(4):312-7.
84. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1217-24.
85. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Risk of skin reactions when using ibuprofen-based medicines. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(5):837-48.
86. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol*. 2001;145(4):667-8.
87. Gastaminza G, Echechipia S, Navarro JA, Fernández de Corrés L. Fixed drug eruption from piroxicam. *Contact Dermatitis*. 1993;28(1):43-4.
88. Gonzalo MA, Alvarado MI, Fernández L, Rosendo R, González G. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. *Br J Dermatol*. 2001;144(6):1291-2.
89. Pigatto PD, Mozzanica N, Bigardi AS, et al. Topical NSAID allergic contact dermatitis. Italian experience. *Contact Dermatitis*. 1993;29(1):39-41.
90. Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis*. 2002;46(6):352-3.
91. Hasan T, Jansen CT. Photopatch test reactivity: effect of photolabile concentration and UVA dosing. *Contact Dermatitis*. 1996;34(6):383-6.
92. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809-20.
93. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-63.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Zrinjka Paštar, dr. med.

Ministarstvo obrane Republike Hrvatske, Zagreb i Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

E-mail: zpastar@hi.htnet.hr

Telefon: +385 1 2368 931