

Donosowa prowokacja aspiryną lizynową

Nasal lysine aspirin challenge

Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Test prowokacji kwasem acetylosalicylowym (aspiryną) u osób z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez ten lek jest wartościową metodą potwierdzenia rozpoznania schorzenia. Test prowokacji donosowej aspiryną lizynową cechuje się stosunkowo wysoką swoistością i dobrym profilem bezpieczeństwa. Sposób przeprowadzenia prowokacji z podaniem jednorazowej dawki aspiryny lizynowej jest wzorowany na procedurze donosowej próby prowokacji alergenem.

SŁOWA KLUCZOWE

nadwrażliwość na aspirynę, prowokacja donosowa, aspiryna lizynowa.

ABSTRACT

The acetylsalicylic acid (aspirin) challenge test in patients suffering from airway disease exacerbated by this drug represents a valuable method of confirming the diagnosis of this syndrome. The nasal provocation challenge with lysine aspirin is characterized by a relatively high specificity and a good safety profile. The methodology of the challenge with a single dose of lysine aspirin is similar to the procedure of nasal allergen challenge.

KEY WORDS

aspirin hypersensitivity, nasal challenge, lysine aspirin.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: maciej.kupczyk@umed.lodz.pl

WPROWADZENIE

Obraz kliniczny nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy (aspiryna – ASA) i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) obejmuje chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez ASA (*aspirin exacerbated respiratory disease – A-ERD, non-steroid anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease – N-ERD*) (astma aspirynowa, przewlekłe zapalenie zatok z nawracającymi polipami nosa) oraz pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy indukowany przez ASA lub inne NLPZ (*NSAID-induced urticaria angioedema – NIUA*). Próba prowokacji ASA lub innym NLPZ stanowi podstawę potwierdzenia rozpoznania choroby. Schemat prowokacji doustnej jest również stosowany w celu doboru alternatywnego leku dobrze tolerowanego przez pacjenta. Donosowa prowokacja aspiryną lizynową (Lys-ASA) stanowi jedną z dostępnych metod ekspozycji na badany lek w diagnostyce nadwrażliwości na ASA. W zależności od metody podania wyróżnia się doustne, wziewne, dożylnie i donosowe próby prowokacyjne. W Polsce najczęściej wykorzystuje się protokoły prowokacji doustnej ASA przeprowadzanej metodą ślepej próby z użyciem placebo, z oceną objawów klinicznych i wydolności układu oddechowego. W niektórych krajach stosuje się wziewną (dooskrzelową) prowokację Lys-ASA wg schematów zbliżonych do wziewnej prowokacji metacholiną. Alternatywą jest test prowokacji donosowej, którego czułość wynosi ok. 80–86%, swoistość 92–96%, a wartość predykcyjna ujemna 78–89% [1]. Według wielu autorów prowokacja donosowa Lys-ASA jest w praktyce łatwiejsza do wykonania i mniej czasochłonna. Wskazuje się również na wysokie bezpieczeństwo tej metody ekspozycji na ASA, praktycznie bez ryzyka wystąpienia reakcji uogólnionej. Ekspozycja błony śluzowej nosa na Lys-ASA u chorych z nadwrażliwością na ASA prowadzi do nasilenia przewlekłego zapalenia eozynofilowego z napływem eozynofilów i wzrostem produkcji prozapalnych mediatorów (m.in. leukotrienów cysteinylowych, eozynofilowego białka kationowego, tryptazy i licznych cytokin prozapalnych) uwolnionych z komórek efektorowych.

WSKAZANIA DO WYKONANIA DONOSOWEJ PRÓBY PROWOKACJI ASPIRYNĄ LIZYNOWĄ

Według standardów test prowokacji donosowej Lys-ASA zaleca się pacjentom [1, 2]:

- z dominującymi objawami nadwrażliwości na ASA ze strony górnych dróg oddechowych,
- u których testy doustne lub wziewne (dooskrzelowe) są przeciwwskazane ze względu na cięższy przebieg astmy.

SPOSÓB PRZEPROWADZENIA DONOSOWEJ PRÓBY PROWOKACJI Z ASPIRYNĄ LIZYNOWĄ

Schemat przeprowadzenia testu przedstawili Samoliński i Krzych-Fałta w artykule „Donosowa próba prowokacyjna z alergenem” na rycinie 1 [3].

Wymogi procedury dotyczące przygotowania pacjenta do badania, w tym okresu karencji leków (tab. 1 w: [3]), aklimatyzacji do warunków otoczenia oraz techniki aplikacji leku są takie same jak w przypadku próby prowokacji donosowej alergenem.

Analogicznie do próby prowokacji donosowej alergenem dokonuje się wyjściowej oceny każdego z subiektywnych objawów klinicznych w skali wizualno-analogowej (*visual analogue scale – VAS*; 1–100) lub za pomocą skali punktowej (0–3) (tab. 2 [3]) oraz oceny drożności nosa za pomocą przynajmniej jednego obiektywnego badania czynnościowego górnych dróg oddechowych (patrz tekst o donosowej próbie prowokacji z alergenem, DPPA). Pomocniczo wskazana jest także ocena czynnościowa dolnych dróg oddechowych (spirometria podstawowa, bez testu bronchodylatoryjnego) przed rozpoczęciem badania i po aplikacji Lys-ASA. Następnie podaje się do obu nozdrzy za pomocą atomizera roztwór płynu kontrolnego (0,9-procentowy roztwór NaCl lub rozpuszczalnik dla Lys-ASA). Po upływie 15 minut powtarza się ocenę kliniczną i czynnościową. Po upływie kolejnych 15 minut do obu nozdrzy za pomocą atomizera aplikuje się jednorazową dawkę 16 mg Lys-ASA (AspisolTM; Bayer, Leverkusen, Niemcy), rozpuszczalnej postaci kwasu acetylosalicylowego [1]. Postać ta cechuje się pH zbliżonym do obojętnego, nie ma miejscowego działania drażniącego. U pacjentów z ciężkimi objawami nadwrażliwości na ASA w wywiadzie lub do celów badań naukowych możliwe jest też zastosowanie schematu prowokacji dawkami wzrastającymi. Pierwsze wystandaryzowane metody ekspozycji polegały na podaniu za pomocą mikropipetki 80 µl roztworu Lys-ASA o stężeniu 180 mg/ml na dolne małżowiny nosowe obu przewodów nosowych.

Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia próby są schorzenia, które mogą wpłynąć na wyniki pomiaru drożności nosa, np. duże polipy nosa lub perforacja przegrody, zabiegi chirurgiczne, a ponadto infekcja wirusowa układu oddechowego w wywiadzie (4–6 tygodni).

INTERPRETACJA WYNIKU

Na podstawie różnych doniesień w próbie prowokacji donosowej Lys-ASA za istotne nasilenie objawów uważa się wzrost o co najmniej 10–30% (w skali VAS lub w skali punktowej) w porównaniu z prowokacją placebo. Brak jednoznacznego punktu odcięcia uzasadnia konieczność wykonania dodatkowo badań czynnościowych.

Wynik prowokacji uznaje się za dodatni, jeśli są spełnione jednocześnie oba kryteria – kliniczne i czynnościowe:

- w ocenie klinicznej – wystąpienie typowych objawów (wodnisty wyciek z nosa, blokada i świąd nosa, kichanie, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, pieczenie oczu, łzawienie) oraz
- w ocenie czynnościowej – spełnienie jednego z następujących kryteriów: zmniejszenie o $\geq 25\%$ przepływów określonych za pomocą rymetrii akustycznej lub redukcja o $\geq 40\%$ szczytowego nosowego przepływu wdechowego (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF), lub zmniejszenie o $\geq 40\%$ przepływów ocenianych za pomocą rymomanometrii. W badaniu za pomocą rymometrii akustycznej redukcja sumy objętości obu jam nosa (2–5 cm) w ciągu 1 godziny po prowokacji o co najmniej 10% charakteryzowała się czułością ok. 70% i swoistością 60% [4]. W najnowszych badaniach z zastosowaniem prowokacji donosowej ketorolakiem (nieselektywny inhibitor cyklooksygenaz 1 i 2) w jednorazowej dawce 13 mg za pomocą atomizera jako wynik dodatni prowokacji zaproponowano wzrost o $\geq 30\%$ nasilenia objawów (ocenianych za pomocą skali VAS) i zmniejszenie o $\geq 30\%$ objętości obu jam nosa na głębokości 2–8 cm ocenianej za pomocą rymetrii akustycznej [5]. Gdy zastosowano próg odciążenia 25% zmniejszenia objętości w rymetrii akustycznej, swoistość próby wynosiła 94%, a czułość 73%. W innej pracy z zastosowaniem prowokacji donosowej 25-procentowe zmniejszenie PNIF charakteryzowało się optymalną czułością i swoistością (odpowiednio 56% i 94%) [6]. Proponowane progi odciążenia mogą się różnić od donosowej próby prowokacji z alergenem.

Dodatni wynik po podaniu placebo (rozpuszczalnik) zwykle skutkuje przerwaniem prowokacji.

W przypadku ujemnego wyniku próby z Lys-ASA proponuje się ocenę objawów co 10 minut przez 2 godziny od zakończenia prowokacji. W razie dodatniego wyniku próby prowokacji zaleca się ocenę objawów co 10 minut do 3 godzin. Dalszy czas obserwacji ustala się indywidualnie.

W przypadku jednoznacznego obrazu klinicznego nadwrażliwości na ASA i ujemnego wyniku prowokacji donosowej Lys-ASA wskazane jest wykonanie na dalszym etapie prowokacji doustnej, którą uznaje się za złoty standard diagnostyczny [1].

OCENA LOKALNEJ ODPOWIEDZI ZAPALNEJ

Wykonanie popłuczyn nosowych przed prowokacją i po prowokacji umożliwia ocenę opisywanych zjawisk i jest stosowane w badaniach dotyczących mechanizmów

nadwrażliwości na ASA [7]. Odpowiedź zapalna na ASA w testach donosowych jest w praktyce zbliżona jakościowo do odpowiedzi na doustne testy prowokacyjne z ASA. U pacjentów, u których wykonuje się popłuczyny nosowe, znamienne dla dodatniej reakcji na donosowo podaną Lys-ASA jest przyrost odsetka eozynofiliów powyżej 3% w ciągu 1 godziny oraz powyżej 5% w ciągu 2 godzin po prowokacji [2]. Dodatnia reakcja na donosowo podaną ASA wiąże się również ze wzmożonym wydzielaniem leukotrienu E₄ z moczem.

BEZPIECZEŃSTWO DONOSOWEJ PRÓBY PROWOKACJI ASPIRYNĄ LIZYNOWĄ

Donosowe próby prowokacji Lys-ASA uważa się za bezpieczniejsze od prowokacji doustnej lub dooskrzelowej. U większości pacjentów z nadwrażliwością na ASA objawy po prowokacji donosowej ograniczone są zwykle do górnych dróg oddechowych. Sporadycznie obserwuje się istotne zmniejszenie wartości parametrów wentylacyjnych (np. FEV₁ o ponad 15%) lub obrzęk twarzy [8]. Ryzyko wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej jest minimalne. W trakcie prowokacji niezbędne jest dokładne monitorowanie wszystkich objawów, w tym objawów nietypowych (np. świąd w jamie ustnej, pokrzywka, duszność, kaszel). U pacjentów z niestabilną astmą wskazana może być kontrola parametrów wentylacyjnych lub co najmniej jednego z nich (pomiar szczytowego przepływu wdechowego, PEF). W przypadku wystąpienia nietypowych objawów zaleca się przerwanie próby, obserwację pacjenta oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania, w tym objawowej farmakoterapii (α -mimetyki w razie blokady nosa, β 2-mimetyki w razie duszności).

Standardy dopuszczają wykonanie próby prowokacji Lys-ASA w poradni [1]. Gabinet, w którym wykonywana jest prowokacja, powinien być wyposażony w środki i leki niezbędne w stanach nagłych, a personel odpowiednio przeszkolony (patrz artykuł nt. bezpieczeństwa w immunoterapii).

PODSUMOWANIE

Prowokacja donosowa stanowi alternatywę dla prowokacji doustnej, w praktyce głównie u pacjentów z A-ERD. Uwaga: w grupie NIUA prowokacja donosowa może być dodatnia tylko u ok. 12% pacjentów [9]. Szczególnie zalecana jest chorym z dominującymi objawami ze strony górnych dróg oddechowych lub z przeciwwskazaniami do prowokacji doustnej lub wziewnej. Prowokacja donosowa Lys-ASA stanowi też cenne narzędzie badawcze w ocenie mechanizmów zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa u pacjentów z nadwrażliwością na ASA. Brak Lys-ASA w roztworze w obrocie farmaceutycz-

nym może być istotnym ograniczeniem dostępności tej metody diagnostycznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
2. Samoliński B, Rapijko P, Krzych-Fałta E, et al. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 149-61.
3. Samoliński B, Krzych-Fałta E. Donosowa próba prowokacyjna z alergenem. *Alergol Pol* 2018; 5: 192-6.
4. Kupczyk M, Kuprys-Lipińska I, Bocheńska-Marciniak M, et al. Acoustic rhinometry in the evaluation of intranasal aspirin challenge. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78: 103-11.
5. Quiralte-Castillo J, Avila-Castellano MR, Cimbollek S, et al. Nasal ketorolac challenge using acoustic rhinometry in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 169-74.
6. Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, et al. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurements of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 252-5.
7. Kupczyk M, Kurmanowska Z, Kuprys-Lipińska I, et al. Mediators of inflammation in nasal lavage from aspirin intolerant patients after aspirin challenge. *Respir Med* 2010; 104: 1404-9.
8. Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin – exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 874-80.
9. Campo P, Ayuso P, Salas M, et al. Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Allergy* 2013; 68: 1001-7.