

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Paweł Górski

## Obrazy kliniczne fenotypów nietolerancji na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Część I

### Clinical pictures of phenotypes of intolerance to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Part I

Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski  
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Polska, tel.: +48 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Department of Pneumology and Allergology, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Paweł Górski, MD, PhD  
Correspondence: Professor Iwona Grzelewska-Rzymowska, MD, PhD, Department of Pneumology and Allergology, First Faculty of Internal Medicine, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź, Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Poland, tel.: +48 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

#### Streszczenie

Klinicznie wyróżnia się trzy rodzaje nadwrażliwości: bronchospastyczną, pokrzywkowo-obrzękową i hiperplastyczne zapalenie błony śluzowej zatok z eozynofilią. Ostatnio nadwrażliwość dróg oddechowych określono jako chorobę dróg oddechowych zaostrzającą się po aspirynie. Bronchospastyczny typ nadwrażliwości na aspirynę, zwany astmą aspirynową (ASA-astma), występuje tylko u pacjentów chorych na astmę. U tych chorych objawy nadwrażliwości na aspirynę to duszność oraz pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości, takie jak wodnisty wyciek z nosa, zmiany spojówkowe i łzawienie, zaczerwienienie twarzy i szyi, obrzęk krtani, spadek ciśnienia tętniczego krwi, a nawet zgon. Pokrzywka wywołana przez aspirynę występuje przede wszystkim u osób z przewlekłą lub nawracającą pokrzywką. Typowym obrazem ASA-astmy są polipy nosa i zatok. Dotyczą one 80% chorych na astmę aspirynową, a tylko 3% z pokrzywką aspirynową. Błona śluzowa oskrzeli i nosa nacieczone są głównie eozynofilami. ASA-astma i ASA-pokrzywka pojawiają się w każdym wieku, ale szczególnie dotyczą kobiet między 30. a 50. rokiem życia. U około 50% chorych na ASA-astmę stwierdzono cechy atopii. Kliniczny przebieg ASA-astmy jest zazwyczaj ciężki, lecz stosując wziewne glikokortykosteroidy i długo działających  $\beta_2$ -agonistów, można osiągnąć całkowitą lub częściową kontrolę choroby. Wywiad stanowi ważną część diagnozowania nadwrażliwości. Doustny test ekspozycyjny powinien być stosowany tylko z kwasem acetylosalicylowym, we wzrastających dawkach, podawanych w przynajmniej 24-godzinnych odstępach. W wielu badaniach prowokacyjnych udowodniono, że większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych wywołuje duszność u chorych na ASA-astmę oraz zmiany skórne u pacjentów z ASA-pokrzywką. Czasami mogą być wykonywane donosowe i wziewne testy z lizynową aspiryną – są one bezpieczniejsze, ale mniej czułe, dlatego doustny test z kwasem acetylosalicylowym traktowany jest jako „złoty standard”. U chorych na astmę aspirynową i pokrzywkę aspirynową stan tolerancji na kwas acetyloaspirynowy osiąga się poprzez zastosowanie wzrastających dawek aspiryny.

**Słowa kluczowe:** nadwrażliwość na aspirynę, astma aspirynowa, pokrzywka, obrzęk naczynioworuchowy indukowany przez aspirynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tolerancja na aspirynę

#### Abstract

Clinically, three phenotypes of intolerance to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs are distinguished: bronchospastic phenotype, urticaria/oedema and chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis. Recently, the term *aspirin-exacerbated respiratory disease* has been proposed for an aspirin-intolerant respiratory disease. The bronchospastic phenotype of aspirin sensitivity, called aspirin-intolerant asthma, occurs only in patients with asthma. In these individuals, the symptoms of aspirin sensitivity include dyspnoea and extrabronchial symptoms, such as: watery rhinorrhoea, conjunctivitis and lacrimation, flushing of the face and neck, oedema of the larynx, fall in blood pressure and even death. Aspirin-intolerant urticaria/angioedema occurs mainly in patients with chronic or recurrent urticaria and angioedema. The typical features of aspirin-intolerant asthma are nasal and paranasal polyps. They occur almost in 80% of patients with aspirin-intolerant asthma, and in only 3% of those with aspirin-intolerant urticaria. Bronchial and nasal mucosae are inflamed mainly with eosinophils. Aspirin-intolerant asthma and urticaria/angioedema can occur at any age, but they especially affect women

between 30 and 50 years of age. In about 50% of aspirin-intolerant asthmatics, atopic features were found. The clinical course of aspirin-intolerant asthma is usually severe, but total or partial control can be achieved with the use of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists. The authors assume that anamnesis plays the major role in the detection of intolerance to aspirin. Oral challenge tests should be applied only with the use of acetylsalicylic acid, administered at low, increasing doses at intervals not shorter than 24 hours. The majority of nonsteroidal anti-inflammatory drugs elicit dyspnoea in patients with aspirin-intolerant asthma and skin eruptions in those with aspirin-intolerant urticaria. Sometimes nasal and inhalation tests with lysine aspirin are performed. These tests are safer, but less sensitive and for that reason, oral challenge with acetylsalicylic acid is treated as “the gold standard.” In patients with aspirin-intolerant asthma and aspirin-intolerant urticaria, tolerance to acetylsalicylic acid is achieved by using increasing doses of aspirin.

**Key words:** sensitivity to aspirin, aspirin-intolerant asthma, aspirin-intolerant urticaria, aspirin-intolerant angioedema, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tolerance to aspirin

**K**was acetylosalicylowy (ASA) został wprowadzony do leczenia pod nazwą *aspiryna* w 1899 roku przez firmę Bayer. Trzy lata później opisano pacjenta, który po zażyciu tego leku doznał uogólnionej pokrzywki, a w latach następnych – chorych, u których po przyjęciu ASA występowała silna duszność astmatyczna. W 1922 roku badacze francuscy Widal i wsp.<sup>(1)</sup> opisali przypadki trzech kobiet, u których po zażyciu aspiryny pojawiły się napady duszności. U chorych tych stwierdzono także polipy nosa. Zespół ten określono jako *zespół Widała*. Powyższa obserwacja, potwierdzona również przez innych autorów, dała podstawę do sformułowania pojęcia „triady aspirynowej”, tj. zespołu, na który składają się astma, polipy nosa i nadwrażliwość na ASA.

Wieloletnie badania epidemiologiczne i kliniczne pozwoliły na wyodrębnienie najpierw dwóch postaci nadwrażliwości na ASA<sup>(2,3)</sup>. Pierwsza z nich to postać oskrzelowa, objawiająca się dusznością astmatyczną; występuje u chorych na astmę (*aspirin-induced asthma, aspirin-asthma, asthma with sensitivity to aspirin, aspirin-intolerant asthma*). Druga postać, dotycząca skóry, została określona jako postać pokrzywkowo-obrzękowa lub pokrzywka aspirynowa (*aspirin-intolerant urticaria/angioedema*). Trzecia postać, wyodrębniona wiele lat później, zyskała nazwę *zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z nadwrażliwością na aspirynę* (*chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis, CHES*)<sup>(4)</sup>. Najczęściej łączy się ono z astmą aspirynową, a rzadko występuje jako zespół izolowany.

### ASTMA Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ NA ASPIRYNĘ

Bronchospastyczna postać nadwrażliwości na ASA została określona jako *astma z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy* lub *astma aspirynowa* (*ASA-astma*). Berges-Gimeno i wsp.<sup>(4)</sup> w 2002 roku zaproponowali dla ASA-astmy określenie *choroba układu oddechowego zaostrzona przez aspirynę* (*aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD*). W tym nowym określeniu ASA-astmy mieści się obok astmy także zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z nadwrażliwością na aspirynę, które jednak klinicznie jest odmienne od ASA-astmy. Metaanaliza 15 badań dokonana przez Jenkins i wsp.<sup>(5)</sup>

**A**cetylsalicylic acid (ASA) was introduced to medicine by Bayer in 1899, and called *aspirin*. Three years later, a case was reported in which generalised urticaria developed following the administration of aspirin. In the subsequent years, further reports appeared of patients with severe asthmatic dyspnoea induced by ASA. In 1922, French authors, Widal *et al.*<sup>(1)</sup>, described three female patients who experienced dyspnoea attacks following aspirin use. These patients also manifested nasal polyps. Such a syndrome was called *Widal's syndrome*. The aforementioned observation was also confirmed by other authors and led to the creation of a term “aspirin triad,” i.e. a syndrome including asthma, nasal polyps and sensitivity to ASA.

Long epidemiological and clinical studies resulted in distinguishing, at first, two phenotypes of ASA sensitivity<sup>(2,3)</sup>. The first was bronchospastic phenotype manifested with asthmatic dyspnoea which develops in patients with asthma (*aspirin-induced asthma, aspirin-asthma, asthma with sensitivity to aspirin, aspirin-intolerant asthma*). The other phenotype involved the skin and was referred to as aspirin-intolerant urticaria/angioedema. The third phenotype, which was distinguished some years later, was called *chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis* (CHES)<sup>(4)</sup>. It usually coexists with aspirin-intolerant asthma, and is rarely found as an isolated syndrome.

### ASPIRIN-INTOLERANT ASTHMA

The bronchospastic phenotype of ASA sensitivity is referred to as *asthma with sensitivity to acetylsalicylic acid, aspirin-induced asthma* or *aspirin-intolerant asthma* (AIA). In 2002, Berges-Gimeno *et al.*<sup>(4)</sup> proposed another phenotype sensitivity to ASA called *aspirin-exacerbated respiratory disease* (AERD). This new phenotype includes ASA-intolerant asthma as well as ASA-intolerant rhinitis and sinusitis, but clinically it is different from AIA. A meta-analysis of 15 studies conducted by Jenkins *et al.*<sup>(5)</sup> demonstrated that aspirin challenge testing determined AERD in 10–20% of adults with asthma before the year 1990. Moreover, an analysis of five studies conducted in children aged 0–18 demonstrated AERD in 5% of cases. Among patients with asthma and

wykazała, że na podstawie testu prowokacyjnego z aspiryną ustalono występowanie AERD u 10–20% dorosłych chorych na astmę przed rokiem 1990. Natomiast analiza pięciu badań przeprowadzonych w dzieci w wieku 0–18 lat wykazała występowanie AERD u 5%. Wśród osób mających astmę i polipy nosa nadwrażliwość na ASA dotyczyła 30–40% badanych. U chorych na ASA-astmę, czyli pacjentów podających, że odczuwają duszność po zażyciu ASA lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), test prowokacyjny z aspiryną potwierdził nadwrażliwość w 66–97% przypadków.

W 1967 roku Samter i Beers<sup>(6)</sup> podali historię naturalną ASA-astmy. Według tych badaczy pierwszym objawem choroby jest przewlekły, uporczywy katar nosa. W dalszej fazie pojawiają się polipy nosa, później dołączają objawy astmy, a w końcu ujawnia się nadwrażliwość na ASA. Dokładna analiza przebiegu klinicznego ASA-astmy przeprowadzona przez Grzelewską-Rzymowską i wsp.<sup>(7)</sup> nie potwierdziła tej „klasycznej” historii naturalnej. Autorzy wykazali, że opisany przez Samtera i Beersa rozwój choroby dotyczył zaledwie 20% chorych, natomiast u ponad 40% astma i nadwrażliwość ujawniły się jednocześnie, co oznacza, że pierwszy napad duszności wystąpił po zażyciu ASA. U części pacjentów nadwrażliwość na aspirynę nawet wyprzedzała rozwój astmy, ale wtedy objawiała się tylko napadem wodnistego kataru nosa, łzawieniem i pokrzywką, które Szczeklik i wsp.<sup>(2)</sup> określili jako objawy pozaoskrzelowe. Polipy nosa, w grupie badanej przez Grzelewską-Rzymowską i wsp.<sup>(7)</sup>, u niemal 40% chorych pojawiły się jako ostatni element zespołu, to jest wtedy, gdy występowały już astma i nadwrażliwość typu bronchospastycznego.

ASA-astma rozwija się znacznie częściej u kobiet, które stanowią około 70% wszystkich chorych na ten zespół<sup>(2,6,7)</sup> (tab. 1). Od lat istniał pogląd, że ASA-astma ma charakter nieatopowy<sup>(6)</sup>, jednak w naszych badaniach u ponad połowy pacjentów zaobserwowaliśmy cechy atopii<sup>(7)</sup>. Atopowe podłoże ASA-astmy potwierdzili także inni badacze<sup>(8,9)</sup>. W obrazie klinicznym ASA-astmy zwraca uwagę częste występowanie migreny i innych bólów głowy<sup>(10)</sup>, będących poważnym problemem klinicznym, ponieważ osoby doświadczające tego objawu nie posiadają leków znoszących bóle głowy. Szczeklik i wsp.<sup>(8)</sup>, dokonując analizy 500 chorych na ASA-astmę z 10 krajów europejskich, leczonych w ramach Europejskiej Sieci Aspirynowej, ustalili, że najpierw, średnio w wieku 30 lat, pojawia się eozynofilowe zapalenie błony śluzowej nosa z obfitą, uporczywie występującą, wodnistą wydzieliną. W dalszej fazie rozwijają się polipy nosa, zatok i sitowia. Po upływie 1–5 lat pojawia się astma, a następnie nadwrażliwość na ASA, przy czym nadwrażliwość może wystąpić jednocześnie z astmą. Ten obraz kliniczny ASA-astmy, opracowany na podstawie analizy dużej grupy chorych, jest niemal identyczny jak opisany przez innych autorów<sup>(7,9)</sup>. Przebieg kliniczny ASA-astmy jest zazwyczaj ciężki, a staranne unikanie kwasu acetylosalicylowego i innych leków wywołujących napady duszności nie uwalnia chorych od samoistnych napadów duszności astmatycznej.

<b>Średni wiek</b> <i>Mean age</i>	<b>40 lat (21–66 lat)</b> 40 (21–66)
<b>Płeć (K/M)</b> <i>Sex (F/M)</i>	70%/30%  Stany Zjednoczone – 3:2 (poz. 4) United States – 3:2 (item 4) Europa – 2,3:1 (poz. 8) Europe – 2.3:1 (item 8)
<b>Wiek, w którym wystąpiła astma</b> <i>Age of asthma onset</i>	33 lata 33 years
<b>Wiek, w którym wystąpiła nadwrażliwość</b> <i>Age of sensitivity onset</i>	35 lat 35 years
<b>Liczba chorych z pokrzywką (%)</b> <i>Number of patients with urticaria (%)</i>	–
<b>Atopia</b> <i>Atopy</i>	48%, Europa 34% (poz. 8) 48%, Europe 34% (item 8)
<b>Polipy nosa</b> <i>Nasal polyps</i>	79%
<b>Migrena</b> <i>Migraine</i>	46%

Tab. 1. Charakterystyka astmy aspirynowej<sup>(7)</sup>

Tab. 1. Characteristics of aspirin-intolerant asthma<sup>(7)</sup>

nasal polyps, ASA sensitivity was found in 30–40% of patients. In patients with AIA, i.e. in those reporting dyspnoea following ASA or other nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) use, aspirin challenge testing confirmed sensitivity in 66–97% of cases.

In 1967, Samter and Beers<sup>(6)</sup> presented the natural history of AIA. According to these researchers, the first symptom is persistent rhinorrhoea. Later on, nasal polyps appear followed by asthma symptoms, and finally, ASA sensitivity is manifested. A thorough analysis of the clinical course of AIA conducted by Grzelewska-Rzymowska *et al.*<sup>(7)</sup> failed to confirm this “classical” natural history. The authors demonstrated that the course of the disease previously described by Samter and Beers concerned only 20% of patients, and in over 40% asthma and sensitivity occurred simultaneously. This means that the first dyspnoea attack took place following ASA use. In certain patients, aspirin sensitivity preceded the development of asthma, but in these cases its only symptoms were watery rhinorrhoea, lacrimation and urticaria. These symptoms were described as extrabronchial by Szczeklik *et al.*<sup>(2)</sup> In the group studied by Grzelewska-Rzymowska *et al.*<sup>(7)</sup>, 40% of patients developed nasal polyps as the last element of the syndrome, i.e. when both asthma and bronchospastic sensitivity were already present.

AIA develops much more frequently in women – they constitute approximately 70% of all patients with this syndrome<sup>(2,6,7)</sup> (tab. 1). For many years, it was believed that AIA is non-atopic<sup>(6)</sup>. However, in our studies, atopic background were observed in over 50% of patients<sup>(7)</sup>. Other authors also confirm this<sup>(8,9)</sup>. Moreover, frequent migraine and other headaches draw attention in the clinical course of AIA<sup>(10)</sup>. They are a serious clinical problem since individuals with such symptoms do not have any relieving drugs. Szczeklik *et al.*<sup>(8)</sup>, following an analysis of 500 patients with AIA from 10 European countries treated as part of the European

Znaczący odsetek pacjentów wymaga przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów systemowych<sup>(7,8,11,12)</sup>. Dotyczy to także osób otyłych (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) oraz chorych, u których nie stwierdza się atopowego podłoża astmy<sup>(12)</sup>. Autorzy tej obserwacji stawiają hipotezę, że u tych chorych występuje szczególny fenotyp astmy, czyli astma ciężka (*difficult-to-treat asthma*), która wymaga odpowiedniego terapeutycznego podejścia. Należy jednak podkreślić, że systematyczne leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami, zwłaszcza w połączeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami, pozwala, u znacznej większości pacjentów, na dobrą kontrolę astmy. Leczenie ASA-astmy nie podlega szczególnym zaleceniom. W postępowaniu terapeutycznym tej postaci astmy należy odnosić się do zaleceń podanych w raportach GINA, szczególnie GINA 2014<sup>(13)</sup>. Od 2006 roku raporty te podkreślają, że najważniejszym celem w leczeniu astmy jest osiągnięcie dobrej kontroli, czyli całkowite opanowanie objawów choroby. Podstawowe leki to wziewne glikokortykosteroidy i długo działający  $\beta_2$ -agoniści. Mogą być one podawane w osobnych inhalatorach, ale według nagromadzonych licznych wyników badań lepsze efekty uzyskuje się, gdy podawane są w jednym inhalatorze. Wydaje się, że propagowana od kilku lat metoda określana jako leczenie przewlekłe i doraźne (LPiD), a w piśmiennictwie anglojęzycznym jako metoda SMART (*single maintenance and relief therapy*) powinna być szeroko zalecana w leczeniu ASA-astmy<sup>(13)</sup>. Badania nad patomechanizmem tej choroby pozwoliły sądzić, że głównymi mediatorami odpowiedzialnymi za tę postać astmy są leukotrieny. Stąd zrodziła się bardzo interesująca koncepcja, że leki antyleukotrienowe mogą być szczególnie skuteczne w leczeniu ASA-astmy<sup>(14,15)</sup>. Jednak badania kliniczne nie potwierdziły w pełni tej hipotezy, chociaż leki przeciwleukotrienowe dołączone do innego leczenia astmy mogą być pomocne w osiągnięciu dobrej kontroli. Polipy nosa i zatok są istotnym elementem ASA-astmy. Rozwijają się w błonie śluzowej nosa, w zatokach przynosowych i w sitowiu, a spotyka się je u niemal 80% chorych na ASA-astmę<sup>(2,6-8)</sup>. Patomechanizm rozwoju polipów ciągle pozostaje niejasny, chociaż od wielu lat badacze wiążą go z zaburzeniami w metabolizmie kwasu arachidonowego. Zazwyczaj polipy są bardzo liczne i towarzyszy im eozynofilowy naciek błony śluzowej, a często wtórne zmiany w gęstości kości. Pojawiają się w każdej fazie choroby, będąc bardzo dużym problemem klinicznym, ponieważ wybitnie utrudniają oddychanie przez nos i stają się przyczyną przewlekłego zapalenia zatok. Polipektomie nie stanowią radykalnej metody leczenia, gdyż po ich wykonaniu często następuje szybki odrost<sup>(16)</sup>. Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy mogą opóźnić odrost polipów<sup>(17)</sup>. Przez wiele lat sądzono, że polipektomia może być nawet odpowiedzialna za rozwój ASA-astmy lub za jej zaostrzenie. Jednak dokładne badania kliniczne wykazały, że zabieg ten można bezpiecznie wykonywać, ale tylko wtedy, gdy astma jest dobrze kontrolowana, nawet kosztem podwyższenia dawki glikokortykosteroidów<sup>(16)</sup>. Niektórzy badacze zalecają w przypadku szybkiego odrostu polipów po zabiegu operacyjnym

Network on Aspirin-Induced Asthma, found that the first symptom, which appears at the age of ca. 30, is eosinophilic rhinitis with heavy persistent watery rhinorrhoea. Subsequently, nasal, paranasal and ethmoidal polyps develop. After 1–5 years, asthma appears followed by ASA sensitivity. ASA sensitivity can develop simultaneously to asthma. This clinical presentation of AIA, prepared on the basis of a large number of patients, is nearly identical to the one described by other authors<sup>(7,9)</sup>.

The clinical course of AIA is usually severe, and careful avoidance of ASA and other NSAIDs that can induce dyspnoea does not free patients from spontaneous asthma attacks. A significant number of patients require chronic use of systemic corticosteroids<sup>(7,8,11,12)</sup>. This also concerns obese patients (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and individuals in whom atopic asthma is not found<sup>(12)</sup>. The authors of such an observation hypothesise that these patients present a specific asthma phenotype, so-called difficult-to-treat asthma, that requires an adequate therapeutic approach. However, it must be emphasised that systematic treatment with inhaled corticosteroids (ICS), particularly in combination with long-acting  $\beta_2$ -agonists, enables control of asthma to be obtained by a majority of patients.

There are no specific recommendations concerning AIA treatment. The therapeutic management follows guidelines included in the GINA reports, particularly in the GINA 2014<sup>(13)</sup>. Since 2006, these reports have emphasised that the most important goal of asthma treatment is adequate, i.e. complete control of its symptoms. ICS and long-acting  $\beta_2$ -agonists are the main drugs. They can be administered via separate inhalers, but better effects are obtained when these substances are administered via one inhaler. It occurs that the single inhalator in maintenance and relief therapy (SMART), which has been propagated for several years, should be widely implemented for AIA treatment<sup>(13)</sup>. Investigations in the pathomechanism of this disease have led to conclusions that the main factors responsible for this phenotype of asthma are leukotrienes. Hence, an interesting theory was put forward, according to which the leukotriene receptor antagonists (LTRAs) may prove particularly effective in the treatment of AIA<sup>(14,15)</sup>. However, clinical trials have not fully confirmed this hypothesis. Nevertheless, LTRAs in combination with another form of asthma treatment may be helpful in acquiring appropriate control.

Nasal and paranasal polyps are an essential element of AIA. They develop in the nasal mucosa, paranasal sinuses and ethmoidal sinuses, and are found in nearly 80% of patients with AIA<sup>(2,6-8)</sup>. The pathomechanism of the development of polyps is unknown, but it has been linked to disorders in arachidonic acid metabolism. There are usually multiple polyps accompanied by eosinophilic infiltration of the mucosa and, frequently, secondary changes in bone mineral density. They may form in any phase of the disease and pose a considerable clinical problem since they make it difficult to breathe through the nose and cause chronic

stosowanie glikokortykosteroidów działających systemowo, co określono jako polipektomię farmakologiczną. Niemniej należy podkreślić, że poprawa po takim leczeniu jest krótkotrwała, a odstawienie systemowych glikokortykosteroidów powoduje szybki odrost polipów i nawrót doległości pod postacią uporczywego kataru nosa.

Obecnie zaleca się, aby ASA-astma (AERD) leczona była dwutorowo. Pierwszy tor obejmuje leczenie astmy doprowadzające do uzyskania dobrej kontroli, nawet poprzez zastosowanie systemowych glikokortykosteroidów. Natomiast drugi tor to specjalistyczne leczenie polipów i zapalenia zatok, obecnie z użyciem czynnościowej endoskopii chirurgicznej FESS (*functional endoscopic sinus surgery*).

W 1983 roku badacze amerykańscy Lumry i wsp.<sup>(18)</sup> wyodrębnili izolowany zespół przewlekłego nieżytu nosa z nadwrażliwością na ASA, w którym nadwrażliwość objawia się tylko napadem wodnistego kataru nosa. Według badań naszego zespołu katar z nadwrażliwością na ASA jest jedynie elementem w historii naturalnej ASA-astmy, ponieważ zazwyczaj przechodzi on w oskrzelową postać nadwrażliwości, czyli w ASA-astmę. Zjawisko to występuje w momencie, gdy u pacjenta rozwija się nadreaktywność oskrzeli, która stanowi fundamentalną cechę astmy – wówczas lek oprócz kataru nosa wywołuje napad duszności. Obserwacja ta dała nam podstawę do postawienia oryginalnej hipotezy, że ASA-astma wynika ze spotkania się u jednej osoby dwóch niezależnych cech, to jest nadreaktywności oskrzeli zależnej od atopii lub infekcji oraz nadwrażliwości na ASA<sup>(7)</sup>. Ta nadwrażliwość może ujawnić się dopiero wtedy, gdy istnieje nadreaktywność oskrzeli, która stanowi zapalne podłoże rozwoju astmy.

### POKRZYWKA Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ NA ASPIRYNĘ

Skórna postać nadwrażliwości występuje u 0,24–0,31% osób zdrowych, 1% chorych na astmę i 0,2% osób z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej<sup>(3)</sup>. ASA-pokrzywka pojawia się głównie między 20. a 50. rokiem życia, częściej u kobiet. Polipy nosa rzadko występują u osób z tym typem nadwrażliwości. W badaniach Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp.<sup>(19)</sup> niemal 70% badanych osób z ASA-pokrzywką stanowiły kobiety. Ich średni wiek wynosił 38 lat, a średni wiek, w którym ujawniła się nadwrażliwość – 32,5 roku, przy czym u około 70% chorych nadwrażliwość ujawniła się między 20. a 50. rokiem życia. Pod względem wieku i płci osoby z ASA-pokrzywką były zatem prawie takie same jak te z ASA-astmą, a różnica dotyczyła tylko występowania polipów nosa. Pojawiały się one u zaledwie 3% chorych na ASA-pokrzywkę i niemal 80% na ASA-astmę<sup>(20)</sup> (tab. 1).

Badania dotyczące występowania cech atopii u chorych z ASA-pokrzywką są niejednoznaczne, podobnie jak u chorych na ASA-astmę. Weltman i wsp.<sup>(20)</sup> potwierdzili ich obecność u niemal 80% badanych, a Doeglas i wsp.<sup>(21)</sup> znaleźli je u zaledwie 10–16% osób. W badaniach własnych wykonanych u pacjentów z ASA-pokrzywką choroby atopowe

sinusitis. Polypectomy is not a radical treatment since polyps tend to regrow rapidly after the procedure<sup>(16)</sup>. Topical corticosteroids may delay the regrowth<sup>(17)</sup>. For many years, it was believed that polypectomy could even be responsible for the development and exacerbation of AIA. However, detailed clinical studies have shown that such procedures can be performed safely only when asthma is well-controlled, even if the dose of corticosteroids must be increased<sup>(16)</sup>. If polyps regrow rapidly after surgery, some authors recommend using systemic corticosteroids, which is referred to as pharmacological polypectomy. Nonetheless, it must be emphasised that an improvement after such treatment is short-term, and the discontinuation of systemic corticosteroids induces rapid regrowth of polyps and recurrence of symptoms such as persistent rhinorrhoea.

It is currently recommended that the treatment of AERD should be bidirectional. First of all, it is attempted to achieve a well-controlled disease, even by using systemic corticosteroids. The second direction involves specialist treatment of polyps and sinusitis, which is currently performed with the use of functional endoscopic sinus surgery (FESS).

In 1983, American authors, Lumry *et al.*<sup>(18)</sup>, distinguished an isolated syndrome of chronic ASA-intolerant rhinitis in which sensitivity is manifested only with watery rhinorrhoea. Our studies reveal that ASA-intolerant rhinorrhoea is only an element in the natural history of AIA since it usually develops into the bronchospastic sensitivity, i.e. in AIA. This phenomenon occurs when patients develop bronchial hyperresponsiveness which is the fundamental element of asthma. In such a situation, apart from rhinorrhoea, the drug also induces dyspnoea. This observation prompted us to put forward an original hypothesis that AIA results from the coincidence of two independent phenomena in one person, i.e. sensitivity to aspirin and bronchial hyperresponsiveness due to allergy or infection<sup>(7)</sup>.

### ASPIRIN-INTOLERANT URTICARIA

The cutaneous phenotype of sensitivity is observed in 0.24–0.31% of healthy individuals, 1% of asthmatics and 0.2% of patients with chronic rhinitis<sup>(3)</sup>. Aspirin-intolerant urticaria (AIU) occurs more frequently in women, mainly between the age of 20–50. Nasal polyps are rarely found in individuals with this type of sensitivity. In the studies by Grzelewska-Rzymowska *et al.*<sup>(19)</sup>, nearly 70% of patients with AIU were females. Their mean age was 38; the mean age at which sensitivity occurred was 32.5, and in approximately 70% of patients it was manifested between the age of 20–50. Age and sex of patients with AIU were then nearly identical to patients with AIA; the only difference was the presence of nasal polyps. They were found in merely 3% of patients with AIU and in nearly 80% of patients with AIA<sup>(20)</sup> (tab. 1).

As in AIA, the studies concerning the occurrence of atopic features in patients with AIU are ambiguous. Weltman *et al.*<sup>(20)</sup> confirmed their presence in nearly 80% of patients,

stwierdziliśmy u 32% badanych, przy czym najczęściej, bo u 24%, była to astma, a znacznie rzadziej przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywka atopowa. Dlatego uważamy, że ASA-pokrzywka, podobnie jak ASA-astma, dotyczy zarówno osób z atopią, jak i bez tej cechy<sup>(19)</sup>. Występowanie ASA-pokrzywki u osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę zostało szeroko przedstawione w literaturze fachowej. Opisywano, że pokrzywka ta może mieć charakter atopowy lub fizykalny<sup>(20–22)</sup>. W naszych badaniach u 70% chorych rozpoznaliśmy różne rodzaje pokrzywki nieaspirynowej i tylko u 25% była ona przewlekła bądź nawracająca<sup>(19)</sup>. Pozostali badani doznawali pokrzywki ostrej albo fizykalnej. Dlatego wysunęliśmy hipotezę, że ASA-pokrzywka nie dotyczy osób ze szczególnym rodzajem pokrzywki, ale rozwija się przede wszystkim u pacjentów cierpiących na różne postaci przewlekłej pokrzywki, a także na ostrą nieaspirynową. I właśnie ona stanowi „defekt” skóry, który umożliwia kliniczne ujawnienie się skórnej postaci nadwrażliwości, tak jak nadreaktywność oskrzeli pozwala ujawnić się nadwrażliwości oskrzelowej<sup>(19)</sup>. Obecnie wyodrębnia się różne fenotypy ASA-pokrzywki.

### NADWRAŻLIWOŚĆ NA INNE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

W 1967 roku Vanselow i Smith<sup>(23)</sup> opisali pacjenta, u którego napady duszności oprócz ASA wywoływała indometacyna – silny niesteroidowy lek przeciwzapalny. W latach 70. XX wieku Szczeklik i wsp.<sup>(2)</sup>, opierając się na prowadzonych przez siebie licznych testach prowokacyjnych, ustalili, że znaczna większość NLPZ wywołuje u chorych na ASA-astmę napady duszności. Badacze ci udowodnili, że do leków tych, obok indometacyny, należą kwas mefenamowy i flufenamowy, fenylbutazon, ibuprofen, naproksen i diklofenak. Ustalono także, że wprowadzone w latach 80. piroksydam, zomepirak i diflunizal również wywołują napady duszności. Szczeklik i wsp.<sup>(2)</sup> ustalili ponadto, że objawy nadwrażliwości wywołują tylko te spośród NLPZ, które w badaniach *in vitro* wykonanych na preparatach mikrosomalnych tkanek hamują syntezę prostaglandyn. To działanie NLPZ, co później stwierdzono, wynika z hamowania enzymu cyklooksygenazy. Leki, które enzymu tego nie blokują, są dobrze tolerowane przez chorych na ASA-astmę. Należą do nich paracetamol, salicylamid i salicylan sodu, chlorochina, benzydamina i dekstropropoxyfen. Zjawisko krzyżowej nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ dotyczy również ASA-pokrzywki. Jako pierwsi opisali to Szczeklik, Gryglewski i wsp.<sup>(2,24)</sup>, a następnie w szerokich badaniach potwierdził nasz zespół, wykazując, że u wszystkich chorych na ASA-pokrzywkę objawy skórnej nadwrażliwości wywołuje także indometacyna<sup>(19,25,26)</sup>. Wykrycie różnych izoform enzymu cyklooksygenazy doprowadziło do zsyntetyzowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które blokują tylko izoformę COX-2. Należą do nich rofecoksyb i celekoksyb. Badania tych leków u chorych z ASA-astmą i ASA-pokrzywką wykazały, że leki blokujące COX-2 (tzw. koksyby) są dobrze tolerowane przez tych chorych<sup>(27–31)</sup>.

and Doeglas *et al.*<sup>(21)</sup> found them in merely 10–16%. In our studies conducted in patients with AIU, atopic diseases were detected in 32% of patients. The most common was asthma (24% of cases); chronic allergic rhinitis and atopic urticaria occurred more rarely. Therefore, we believe that AIU, just as AIA, concerns both patients with atopy and without it<sup>(19)</sup>. The occurrence of AIU in patients with chronic urticaria has been widely discussed in the literature. It was pointed out that the character of such urticaria may be atopic or physical<sup>(20–22)</sup>. In our studies, 70% of patients manifested various types of non-aspirin urticaria, and it was chronic or recurrent in only 25% of cases<sup>(19)</sup>. The remaining patients experienced acute of physical urticaria. We therefore hypothesise that AIU does not affect patients with a specific phenotype type of urticaria, but predominantly develops in patients with various phenotypes of chronic and acute non-aspirin urticaria. It constitutes a skin “defect” that enables skin sensitivity to aspirin be manifested clinically, just as bronchial hyperresponsiveness allows bronchospastic phenotype of sensitivity to aspirin to be manifested<sup>(19)</sup>. Currently, different phenotypes of AIU are distinguished.

### SENSITIVITY TO OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

In 1967 Vanselow and Smith<sup>(23)</sup> described a patient with dyspnoea who reacted not only to aspirin but also to indomethacin, a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug. Based on numerous challenge tests in the 1970s, Szczeklik *et al.*<sup>(2)</sup> found that a majority of NSAIDs elicit dyspnoea in patients with AIA. These researchers proved that these drugs include: indomethacin, mefenamic acid, flufenamic acid, phenylbutazone, ibuprofen, naproxen and diclofenac. It was also found that piroxicam, zomepirac and diflunizal, which were introduced in the 1980s, also induce dyspnoea. Furthermore, Szczeklik *et al.*<sup>(2)</sup> also found that sensitivity symptoms are caused by only those NSAIDs that inhibit prostaglandin synthesis in *in vitro* tests conducted with the use of tissue microsomal preparations. It was later determined that such an action of NSAIDs results from the inhibition of the cyclooxygenase enzyme. Drugs that do not block this enzyme are well-tolerated by patients with AIA. Such medicines include: paracetamol, sodium salicylamide and salicylate, chloroquine, benzydamine and dekstropropoxyphene. The phenomenon of cross sensitivity to ASA and other NSAIDs also concerns AIU. The first to describe it were Szczeklik and Gryglewski *et al.*<sup>(2,24)</sup> Subsequently, our team confirmed this based on extensive research which demonstrated that in all patients with AIU, cutaneous symptoms were also evoked by indomethacin<sup>(19,25,26)</sup>. The finding of various cyclooxygenase isoforms resulted in synthesising NSAIDs that block only the COX-2 isoform. They include rofecoxib and celecoxib. Testing these drugs in patients with AIA and AIU revealed that COX-2 inhibitors (so-called coxibs) are well-tolerated by these patients<sup>(27–31)</sup>.

## METODY DIAGNOZOWANIA NADWRAŻLIWOŚCI NA ASPIRYNĘ I INNE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Głównym objawem nadwrażliwości na NLPZ u chorych na ASA-astmę jest duszność, której często towarzyszą pozatrachealne oznaki nadwrażliwości, takie jak wodnisty katar nosa, łzawienie, zaczerwienienie twarzy, szyi i klatki piersiowej, bardzo rzadko pokrzywka<sup>(2,6,7)</sup>. Do dramatycznych objawów należą obrzęk krtani, utrata przytomności, a nawet zgon. Na podstawie wywiadu ustaliliśmy, że 15% badanych przez nas chorych na ASA-astmę traciło przytomność po zażyciu NLPZ<sup>(7)</sup>. Chorzy na ASA-pokrzywkę doznają, jako objawu nadwrażliwości, głównie pokrzywki, chociaż istnieją doniesienia o występowaniu u nich ostrych reakcji systemowych<sup>(19)</sup>. Według Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) oraz Europejskiej Sieci dla Globalnej Alergii i Astmy (*Global Allergy and Asthma European Network*, GA<sup>2</sup>LEN) rozpoznanie nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ musi zostać potwierdzone doustnym, dooskrzelowym lub donosowym testem z kwasem acetylosalicylowym.

### Doustne testy ekspozycyjne

Ujawnienie nadwrażliwości na ASA, obok niezwykle ważnego wywiadu, opiera się głównie na doustnych testach ekspozycyjnych z kwasem acetylosalicylowym<sup>(2,7,32)</sup>. Testy ekspozycyjne z aspiryną i innymi NLPZ z użyciem nieco odmiennych metod wykonywane były przez liczne zespoły badawcze. Ostatecznie ustalono, że „złotym standardem” w diagnostyce nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ pozostaje doustny test z kwasem acetylosalicylowym, ponieważ odzwierciedla on naturalną drogę ekspozycji oraz charakteryzuje się 100-procentową swoistością i czułością. Testy z innymi NLPZ cechują się 40–60-procentową czułością<sup>(2)</sup>, dlatego mogą fałszywie wskazywać na brak nadwrażliwości u badanego pacjenta. Inaczej przedstawia się prowokacyjny test z indometacyną. Według badań Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp.<sup>(25)</sup> lek ten nawet w bardzo małych dawkach, takich jak 1 mg, wywołuje burzliwe objawy nadwrażliwości. Stąd, według naszej opinii, testów ekspozycyjnych z indometacyną nie należy wykonywać.

Diagnostyka nadwrażliwości rozpoczyna się od podania pacjentowi bardzo małych dawek kwasu acetylosalicylowego, tj. 5–20 mg tego leku. Tę pierwszą dawkę prowokacyjną należy ustalić na podstawie wywiadu o objawach nadwrażliwości. Następnie w odstępach nie krótszych niż 24-godzinne, a najlepiej po 2–4 dniach, podaje się kolejne dawki, które dla bezpieczeństwa chorego nie powinny być zwiększane o więcej niż 20 mg. Warunkami wykonania testu ekspozycyjnego są dobra kontrola astmy, prawidłowe lub zbliżone do takich wskaźniki wentylacji oraz leczenie bez odstawiania glikokortykosteroidów wziewnych lub systemowych. Testy należy przeprowadzać tylko w ośrodkach specjalistycznych, które dysponują wykwalifikowanym personelem,

## METHODS OF DETECTION OF SENSITIVITY TO ASPIRIN AND OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

The main symptom of sensitivity to NSAIDs in patients with AIA is dyspnoea, which is frequently accompanied by extrabronchial sensitivity symptoms such as watery rhinorrhoea, lacrimation, flushing of the face, neck and chest and, very rarely, urticaria<sup>(2,6,7)</sup>. Severe symptoms include laryngeal oedema, loss of consciousness and even death. Based on the anamnesis, we found that 15% of patients with AIA experienced consciousness loss following NSAIDs use<sup>(7)</sup>. In patients with AIU, the main sensitivity symptom is urticaria, but there are reports of other acute systemic reactions<sup>(19)</sup>. According to the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), a suspicion of sensitivity to ASA and other NSAIDs must be confirmed with oral, inhalation or nasal tests with acetylsalicylic acid.

### Oral challenge testing

Detection of sensitivity to aspirin and other NSAIDs is based mainly on the anamnesis concerning dyspnoea and other extrabronchial symptoms of sensitivity. Apart from the anamnesis, the diagnosis of sensitivity to ASA is mainly based on oral challenge tests with acetylsalicylic acid<sup>(2,7,32)</sup>. Challenge tests with aspirin and other NSAIDs were conducted by various research teams that employed different methods. It was ultimately determined that the “gold standard” in diagnosing sensitivity to ASA and other NSAIDs is oral acetylsalicylic test since it reflects the natural exposure path and its sensitivity and specificity are 100%. Tests with other NSAIDs are characterised by the sensitivity values of 40–60%<sup>(2)</sup>, and therefore they may falsely indicate the lack of sensitivity. However, challenge tests with indomethacin are different. According to Grzelewska-Rzymowska *et al.*<sup>(25)</sup> this drug, even in low doses such as 1 mg, induces dramatic symptoms of sensitivity. Therefore, in our opinion, challenge tests with indomethacin should not be conducted.

Diagnosing sensitivity begins from administering very low doses of acetylsalicylic acid, i.e. 5–20 mg. The first provoking dose should be determined on the basis of an interview concerning sensitivity symptoms. Subsequently, in intervals of at least 24 hours, and at best after 2–4 days, further two doses are administered, which for the sake of patients' safety, should not be increased by more than 20 mg. Well-controlled asthma, ventilatory parameters that are normal or near to normal and treatment without discontinuing inhaled or systemic corticosteroids are conditions that must be met to conduct such tests. They should be carried out only in specialist centres where patients can be monitored, with qualified staff and resuscitation equipment available.

z możliwością monitorowania chorego oraz wyposażeniem w sprzęt do resuscytacji.

Poaspirynowy skurcz oskrzeli rozpoczyna się zwykle w 60. minucie po ekspozycji chorego na kwas acetylosalicylowy i trwa nawet kilka godzin, jeśli nie zostanie przerwany podaniem leków rozszerzających oskrzela oraz systemowych glikokortykosteroidów. Pleskow i wsp.<sup>(33)</sup>, aby przyspieszyć tę uciążliwą procedurę diagnostyczną, kolejne prowokacyjne dawki kwasu acetylosalicylowego podają w odstępach 1–3-godzinnych, określając tzw. kumulacyjną dawkę prowokacyjną, to jest taką, która wywołuje co najmniej 25-procentowy spadek FEV<sub>1</sub>. Z naszych obserwacji wynika, że postępowanie to kryje w sobie poważne niebezpieczeństwo wywołania u chorego ciężkiego i długotrwałego napadu duszności, w następstwie działania dużych, zsumowanych dawek kwasu acetylosalicylowego. Dlatego tzw. szybkie testy ekspozycyjne należy wykonywać z wielką ostrożnością. W podobny sposób jak u chorych na ASA-astmę wykonuje się testy ekspozycyjne u chorych na ASA-pokrzywkę<sup>(19,25,26)</sup>. Moore-Robinson i Warin<sup>(34)</sup> zazwyczaj stosowali w odstępach 24-godzinnych wzrastające od 30 do 1200 mg dawki kwasu acetylosalicylowego. Objawy nadwrażliwości pojawiały się najwcześniej przed upływem 2 godzin po ekspozycji, ale niekiedy dopiero po 20–24 godzinach. Według Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp.<sup>(19,25)</sup> różny był także czas utrzymywania się poaspirynowych zmian skórnych, wynoszący od kilku godzin do ponad doby. Chociaż doustne testy ekspozycyjne uznaje się za najlepszą metodę w rozpoznawaniu skórnej postaci nadwrażliwości, to jednak w badaniach niektórych autorów test ten wypadal ujemnie mimo dodatniego wywiadu. Poza tym zmienne były ekspozycyjne, progowe dawki kwasu acetylosalicylowego, jak również czas pojawiania się i nasilenie skórnych objawów nadwrażliwości<sup>(19,25,26)</sup>.

### Wziewne testy ekspozycyjne

Oprócz dobrze opracowanych doustnych testów ekspozycyjnych w ostatnich latach wprowadzono dooskrzelowy test wziewny i test donosowy. Wykonuje się je z aspiryną lizynową (Lys-ASA), która jest dobrze rozpuszczalna, z pH zbliżonym do obojętnego (preparat Aspisol™), dzięki czemu nie drażni ona błon śluzowych. Lek stosowany jest wziewnie przez dozometr. Kolejne dawki Lys-ASA podaje się w ilości 1–64 mg w odstępach 30-minutowych. W ten sposób uzyskuje się dawkę kumulacyjną 182 mg, co odpowiada dawce aspiryny 0,8–51,2 mg stosowanej doustnie. Za dodatni wynik testu przyjmuje się co najmniej 20-procentowy spadek FEV<sub>1</sub><sup>(32)</sup>. Test donosowy polega na podawaniu Lys-ASA na błonę śluzową nosa w dawkach wzrastających<sup>(35–37)</sup>. Objawem nadwrażliwości jest pojawienie się wodnistego kataru nosa z jego blokadą, co można ocenić, stosując skalę punktową i przednią rynomanometrię. Za dodatni wynik testu przyjmuje się 40-procentowy spadek przepływu w co najmniej jednym przewodzie nosowym w porównaniu z wynikiem ekspozycji na płyn kontrolny. Objawom nosowym mogą towarzyszyć duszność i spadek FEV<sub>1</sub>.

Aspirin-induced bronchospasm usually begins in the 60<sup>th</sup> minute following the exposure to acetylsalicylic acid and may persist for several hours if bronchodilators and systemic corticosteroids are not administered. In order to accelerate this diagnostic procedure, Pleskow *et al.*<sup>(33)</sup> administer consecutive provoking doses of acetylsalicylic acid in 1–3 hour intervals and determine a so-called cumulative provoking dose, i.e. the dose that elicits at least 25% drop in FEV<sub>1</sub>. Our observations demonstrate that such a procedure carries a serious risk of eliciting grave and long-lasting dyspnoea as a consequence of large cumulative doses of acetylsalicylic acid. Therefore, so-called rapid challenge tests should be conducted with great caution.

Challenge testing in patients with AIU is similar<sup>(19,25,26)</sup>. Moore-Robinson and Warin<sup>(34)</sup> usually administered increasing doses from 30 to 1200 mg of acetylsalicylic acid in 24-hour intervals. The symptoms of sensitivity usually occurred within the first 2 hours of exposure, but sometimes even after 20–24 hours. According to Grzelewskia-Rzymowska *et al.*<sup>(19,25)</sup>, the time for which aspirin-induced skin lesions persist also varies from several hours to over a day. Although oral challenge tests are considered the best method for detecting cutaneous sensitivity, in some studies they yielded negative results despite a positive history. Moreover, provoking threshold doses of acetylsalicylic acid as well as the time of onset and exacerbation of skin symptoms also varied<sup>(19,25,26)</sup>.

### Inhalation challenge testing

Apart from well-established oral challenge tests, there are also bronchial inhalation and nasal tests, which were introduced in the recent years. They are conducted with well-soluble lysine aspirin (Lys-ASA) with pH near to neutral (Aspisol™ preparation), thanks to which mucus membranes are not irritated. The medicine is inhaled via a dosimeter. Consecutive doses of Lys-ASA ranging from 1 to 64 mg are administered in 30-minute intervals. This is how a cumulative dose of 182 mg is obtained, which corresponds to 0.8–51.2 mg of oral aspirin. The test is considered positive if at least 20% drop in FEV<sub>1</sub> is observed<sup>(32)</sup>.

Nasal tests consist in administering Lys-ASA to the nasal mucosa in increasing doses<sup>(35–37)</sup>. The appearance of watery rhinorrhoea with nasal obstruction is a symptom of sensitivity. This can be assessed with the use of a scoring system and anterior rhinomanometry. The test is considered positive if at least 40% drop in airflow in one nostril is observed compared to the exposure to a control fluid. Nasal symptoms may be accompanied by dyspnoea and drop in FEV<sub>1</sub>. These tests are conducted according to different protocols. Niżankowska *et al.*<sup>(32)</sup> compared oral challenge tests with a cumulative dose of acetylsalicylic acid of 500 mg and bronchial inhalation test with the cumulative dose of Lys-ASA of 182 mg in patients with AIA. The study revealed similar specificity of both tests, but oral testing proved more sensitive<sup>(32,38)</sup>. The authors also observed that during



Testy te wykonywane są według różnych protokołów badawczych. Niżankowska i wsp.<sup>(32)</sup> dokonali u chorych na ASA-astmę porównania doustnego testu ekspozycyjnego z kumulacyjną dawką kwasu acetylosalicylowego 500 mg i kumulacyjną Lys-ASA 182 mg, podawaną dooskrzelowo metodą wziewną. Badacze wykazali, że testy te cechuje podobna swoistość, ale test doustny charakteryzuje się większą czułością<sup>(32,38)</sup>. Zaobserwowali także, że podczas testu wziewnego pojawiają się pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości. Może to dowodzić, że albo kwas acetylosalicylowy przenika do krwiobiegu, wywołując aktywację pozaoskrzelowych komórek docelowych, albo objawy te wynikają z działania mediatorów uwalnianych z komórek docelowych układu oddechowego.

Micheletto i wsp.<sup>(39)</sup> dokonali porównania donosowego testu ekspozycyjnego z kwasem acetylosalicylowym u osób z AERD i chorych na astmę bez nadwrażliwości na ASA. Wykazali, że objawy nosowe („zatkanie” i wodnisty wyciek) pojawiają się u 100% badanych z AERD po dawce ekspozycyjnej do 256 mg, a objawy oskrzelowe u żadnego z tych pacjentów. Badacze ci poczynili jeszcze jedną niezwykle ważną obserwację, że u chorych z AERD pojawieniu się nosowych objawów nadwrażliwości towarzyszy zwiększenie stężenia leukotrienu E4 (LTE4) w moczu, co należy interpretować jako przenikanie do krążenia systemowego tego mediatora uwolnionego z komórek zapalnych, prawdopodobnie eozynofili, znajdujących się w błonie śluzowej nosa. Ostatecznie prowokacyjne testy z kwasem acetylosalicylowym zostały zatwierdzone do diagnostyki AERD przez EAACI i GA<sup>2</sup>LEN<sup>(38)</sup>.

### Inne metody diagnozowania

W wykrywaniu nadwrażliwości na ASA niektórzy badacze stosowali różne testy *in vitro*, ale nie uzyskały one pewnej pozycji w diagnozowaniu nadwrażliwości, głównie z powodu małej swoistości.

Jednym z takich testów jest ASPItest, w którym dokonuje się pomiaru stężenia 15-hydroksyeikozatetraenowego kwasu (15-HETE), wydzielanego z leukocytów krwi obwodowej przez aspirynę<sup>(40)</sup>. Test ten charakteryzuje się wysoką swoistością i czułością, ale nie został wprowadzony do szerokiego stosowania w diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ.

### Prowokacyjne dawki kwasu acetylosalicylowego

Dokładną analizę dawek kwasu acetylosalicylowego stosowanych w teście prowokacyjnym u chorych na AERD przeprowadzili Hope, Stevenson i wsp.<sup>(9)</sup> Testy wykonali u 420 pacjentów z podejrzeniem tego zespołu. Doustną prowokację aspirynową rozpoczynali od dawki 30 mg, a następnie co 3 godziny podawali 45, 60, 100, 150, 325 mg, aż do dawki końcowej 650 mg. Autorzy rozpatrywali również czynniki ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości. Dawka początkowa 30 mg wynikała z obserwacji, że większość pacjentów z AERD nie reaguje na tę dawkę objawami nadwrażliwości.

the inhalation test, extrabronchial sensitivity symptoms occurred. This may prove either that acetylsalicylic acid enters the circulation thus activating extrabronchial target cells, or that these symptoms result from the action of mediators released to circulation from target cells of the respiratory system.

Micheletto *et al.*<sup>(39)</sup> compared nasal challenge tests with acetylsalicylic acid in AERD patients and in those with ASA-tolerant asthma. They demonstrated that nasal symptoms (obstruction and watery rhinorrhoea) develop in 100% of patients with AERD after using a provoking dose of 256 mg whereas no bronchial symptoms occur. Moreover, the authors also made an important observation that in patients with AERD, nasal sensitivity symptoms coexisted with elevated urine leukotriene E4 (LTE4) level. This means that this mediator, released from inflammatory cells (probably eosinophils) in the nasal mucosa, enters the systemic circulatory. Finally, challenge tests with acetylsalicylic acid were approved for the diagnosis of AERD by EAACI and GA<sup>2</sup>LEN<sup>(38)</sup>.

### Other methods of diagnosis

Some authors used various *in vitro* tests to detect ASA sensitivity, but these methods did not become well-established in diagnosing sensitivity, mainly due to low specificity.

One of such tests is ASPItest which measures the level of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) secreted from peripheral blood leukocytes by aspirin<sup>(40)</sup>. This test is characterised by high specificity and sensitivity, but was not introduced to widespread usage in the diagnosis of ASA sensitivity.

### Provoking doses of acetylsalicylic acid

Hope, Stevenson *et al.*<sup>(9)</sup> conducted a thorough analysis of acetylsalicylic acid doses used in challenge tests in AERD patients. They tested 420 patients with suspected AERD. Oral challenge testing with aspirin began from 30 mg. Subsequently, every 3 hours the doses of 45, 60, 100, 150, 325, and finally 650 mg were administered. The authors also analysed risk factors of severe sensitivity reactions. The initial dose of 30 mg resulted from the observation that most of AERD patients do not respond to such a dose with sensitivity.

The clinical analysis of this group revealed that the mean age of patients was 46, and the mean duration of sensitivity symptoms was 14 years. The average FEV<sub>1</sub> was 85% of the predicted value. On average, the patients underwent three cycles of prednisone, and in 20% of cases the treatment had to be continued. The features of atopy were found in 68% of patients based on positive skin tests. Therefore, the characteristics of such a large group of AERD patients strictly correspond to the characteristics previously made by other authors. The challenge tests revealed that only 9% of patients experienced the symptoms of sensitivity to the dose of 30 mg. Bronchospastic phenotype of sensitivity was confirmed in 89.5% of patients, and nasal-ocular symptoms – in 98.1%. The mean drop in FEV<sub>1</sub> was 13.6%. In 28.8% of patients,

Z analizy klinicznej badanej grupy wynika, że średni wiek pacjentów wynosił 46 lat, a średni czas trwania objawów nadwrażliwości – 14 lat. Średnia wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła 85% wartości przewidywanej. Średnio pacjenci przebyli trzy epizody stosowania prednizonu, przy czym 20% badanych wymagało kontynuacji tego leczenia. Cechy atopii na podstawie dodatnich testów skórnych dotyczyły 68% badanych. Zatem charakterystyka tej dużej grupy chorych z AERD ściśle koresponduje z charakterystyką dokonaną wcześniej przez innych badaczy.

Wykonane testy prowokacyjne wykazały, że tylko 9% badanych doświadczało objawów nadwrażliwości na dawkę 30 mg. Ogółem nadwrażliwość typu oskrzelowego potwierdzono u 89,5% badanych, a objawy nosowo-oczne u 98,1%. Średni spadek FEV<sub>1</sub> wynosił 13,6%. U 28,8% badanych spadek FEV<sub>1</sub> wynosił powyżej 21%, co uznano za reakcję umiarkowaną lub ciężką. Na dawkę 45 lub 60 mg zareagowało 74% badanych, a żaden pacjent nie zareagował na dawkę 650 mg. U 28% reakcja poaspirynowa była łagodna, ze spadkiem FEV<sub>1</sub> od 10 do 20%. Objawy nosowo-oskrzelowe jako jedyne wystąpiły u 180 badanych, tj. 43%, ze spadkiem FEV<sub>1</sub> poniżej 10%. Ciężkie poaspirynowe oskrzelowe reakcje nadwrażliwości wiązały się z wiekiem badanych (31.–40. rok życia), czasem trwania objawów AERD poniżej 10 lat, FEV<sub>1</sub> wykonanym przed testem prowokacyjnym mniejszym niż 80% wartości należytnej, pobytem na oddziale intensywnej terapii z powodu napadów duszności niezwiązanych z przyjęciem ASA lub innych NLPZ oraz niestosowaniem leków przeciwleukotrienowych. Badacze zwracają uwagę, że reakcje o mniejszym nasileniu występowały u pacjentów otrzymujących leki z grupy ingerujących blokująco w mediatory ze ścieżki syntezy leukotrienów. U osób silnie reagujących w procedurze prowokacji znaleziono większość czynników ryzyka.

Ta charakterystyka powiązania między czynnikami ryzyka a ciężkością przebiegu reakcji poaspirynowych wnosi wiele nowej wiedzy do rozumienia warunków przeprowadzania doustnych testów prowokacyjnych. ASA-astma stanowi niewątpliwie odmienny fenotyp astmy, co jednak nie zostało ujęte w raporcie GINA 2014<sup>(13)</sup>. Wyodrębnienie czynników ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości podczas testów prowokacyjnych daje wyraźne podstawy do wyodrębnienia podfenotypów tej postaci astmy. Koncepcja ta jednak nie pozostaje w zgodzie z hipotezą postawioną przez nasz zespół, że ASA-astma wynika ze spotkania się u jednej osoby dwóch odmiennych cech: nadreaktywności oskrzeli i nadwrażliwości na aspirynę. Nadreaktywność oskrzeli jest cechą zmienną i zależy np. od ekspozycji na alergeny czy infekcji. Chory z dużą nadreaktywnością będzie odpowiadał na mniejsze dawki ASA, czyli cecha ta nie będzie wartością stałą, lecz wypadkową, wynikającą z wielkości nadwrażliwości na ASA i nadreaktywności oskrzeli<sup>(41)</sup>. Potwierdzenie dla tej hipotezy płynie także z badania Hope'a i wsp.<sup>(9)</sup>, którzy stwierdzili, że pacjenci z małymi lub umiarkowanymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza gdy wcześniej przyjmowali leki przeciwleukotrienowe, mogą jako pierwszą dawkę

FEV<sub>1</sub> dropped by over 21%, which was considered a moderate or severe reaction. The doses of 45 or 60 mg provoked a reaction of 74% of patients, but none of the patients reacted to the dose of 650 mg. In 28% of cases, the aspirin-induced reaction was mild, and FEV<sub>1</sub> dropped by 10–20%. Nasal and bronchial symptoms were the only to develop in 180 patients, i.e. in 43%, with FEV<sub>1</sub> drop lower than 10%. Severe aspirin-induced bronchial sensitivity reactions were associated with: age (31–40), duration of AERD symptoms below 10 years, FEV<sub>1</sub> lower than 80% of the normal value prior to challenge testing, hospitalisation in intensive care units due to dyspnoea unrelated to ASA or other NSAID and not taking LTRAs. The authors draw attention to the fact that less severe reactions occurred in patients who used drugs that inhibit mediators on the leukotriene synthesis pathway. Patients who exhibited a severe reaction to challenge tests presented most of the risk factors.

Such characteristics of the association between risk factors and severity of aspirin-induced reactions considerably contribute to the understanding of the conditions in which challenge tests should be conducted. AIA is undoubtedly a different phenotype of asthma, which, however, was not included in the GINA 2014 report<sup>(13)</sup>. Identifying risk factors of severe sensitivity reactions during challenge tests gives evident grounds for specifying subphenotypes of asthma. This, however, is not consistent with the hypothesis put forward by our team, according to which AIA results from the coincidence of two different phenomena in one patient: bronchial hyperresponsiveness and aspirin sensitivity. Airway hyperresponsiveness is a changeable feature and depends on exposure to allergens or infection. A patient with high airway hyperresponsiveness will respond to lower doses of ASA, which means that this feature is not a constant value but a resultant of the severity of ASA sensitivity and bronchial hyperresponsiveness<sup>(41)</sup>. This hypothesis is also confirmed in the study of Hope *et al.*<sup>(9)</sup> who found that patients with slight or moderate risk factors, particularly if they previously used LTRAs, may receive 40–60 mg of acetylsalicylic acid as the first provoking dose. Patients with severe dyspnoea attacks, which needed treatment in the intensive care units, or with low FEV<sub>1</sub> value, or with both these features in the anamnesis should receive lower provoking doses ranging from 20 to 30 mg. Patients with multiple risk factors and FEV<sub>1</sub> below 60% of the normal value should not undergo challenge testing. Since diagnosing AERD is very important for patients' safety, aspirin sensitivity should be checked by inhalation or nasal tests in such cases. The authors believe that if no symptoms develop, challenge testing should end at the dose of 325 mg of acetylsalicylic acid, and then repeated with the dose of 650 mg.

Aspirin-induced sensitivity reactions to acetylsalicylic acid or to other NSAIDs may not only be severe, but also long-lasting. It is always necessary to interrupt them with pharmacological methods as soon as possible. Dyspnoea should be corrected with salbutamol administered via a pMDI inhaler or nebulisation. Salbutamol doses should be repeated as needed. Laryngeal oedema should be relieved with epinephrine administered

prowokacyjną otrzymywać 40–60 mg kwasu acetylosalicylowego. Osoby zaś z ciężkimi napadami duszności, wymagającymi leczenia na oddziale intensywnej terapii, lub małą wartością FEV<sub>1</sub> albo z obiema tymi cechami w wywiadzie powinny otrzymywać mniejsze prowokacyjne dawki, rzędu 20–30 mg. Pacjenci z wieloma czynnikami ryzyka oraz FEV<sub>1</sub> poniżej 60% wartości należnej nie powinni podlegać doustnym testom prowokacyjnym. Ponieważ jednak zdiagnozowanie AERD jest bardzo ważne dla bezpieczeństwa chorego, w takich przypadkach należy przeprowadzić diagnostykę nadwrażliwości na aspirynę, stosując testy wziewne lub donosowe. Autorzy uważają, że w razie braku objawów testy prowokacyjne trzeba zakończyć na dawce 325 mg kwasu acetylosalicylowego, a następnie powtórzyć z dawką 650 mg. Poaspirynowe reakcje nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ mogą nie tylko mieć duże nasilenie, ale także być długotrwałe. Zawsze wtedy zachodzi konieczność jak najszybszego ich przerwania metodami farmakologicznymi. Duszność należy znosić salbutamolem podanym z inhalatora pMDI albo drogą nebulizacji. Dawki salbutamolu powtarza się według potrzeby. Obrzęk krtani powinno się znosić podaniem w nebulizacji lub domięśniowo epinefryny. Lek ten, wraz z całym postępowaniem przeciwwstrząsowym, należy zastosować, gdy nastąpi spadek ciśnienia tętniczego krwi. Przy dużym nasileniu objawów wskazane jest zastosowanie dużych dawek systemowych glikokortykosteroidów. Pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości, takie jak objawy oczno-nosowe lub pokrzywka, znosi się lekami przeciwhistaminowymi (tab. 2).

Pacjenci, u których doustny test ekspozycyjny z dawką 600 mg kwasu acetylosalicylowego wypadł ujemnie, nie są nadwrażliwi na aspirynę i inne NLPZ, nawet gdy rozpoznano u nich astmę i polipy nosa.

Obecnie do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ zaleca się paracetamol lub celekoksyb. Jednak przed ich zleceniem należy wykonać u chorego testy ekspozycyjne z tymi lekami.

Przeciwwskazania do wykonywania testów prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym i innymi NLPZ przedstawiono w tab. 3.

### TOLERANCJA NA ASPIRYNĘ I INNE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

W amerykańskich badaniach dotyczących nadwrażliwości na aspirynę (Pleskow i wsp.<sup>(42)</sup>), a także naszego zespołu (Kowalski i wsp.<sup>(43)</sup>) na początku lat 80. XX wieku wykazano, że u chorych na ASA-astmę można wytworzyć stan tolerancji na aspirynę. Zjawisko to po raz pierwszy opisali w roku 1922 Widal i wsp.<sup>(1)</sup>, natomiast pierwszy model wytwarzania stanu tolerancji został wypracowany przez Pleskowską i wsp.<sup>(42)</sup> Badacze ci stan tolerancji na ASA uzyskali, podając chorym wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego w odstępach 2–3-godzinnych. Nasze kliniczne obserwacje wykazały, że metoda ta może doprowadzić do wywołania silnego napadu duszności, będącego następstwem

- Duszność – salbutamol do pięciu wziewów pMDI lub w nebulizacji (dawki powtarzać według potrzeby)  
*Dyspnoea – salbutamol up to five inhalations via a pMDI inhaler or nebuliser (repeat doses as needed)*
- Obrzęk krtani – epinefryna w nebulizacji lub domięśniowo  
*Laryngeal oedema – epinephrine administered intramuscularly or via a nebuliser*
- Spadek ciśnienia tętniczego – epinefryna domięśniowo oraz postępowanie przeciwwstrząsowe  
*Drop in blood pressure – epinephrine administered intramuscularly and antishock management*
- Objawy oczno-nosowe – leki przeciwhistaminowe  
*Nasal-ocular symptoms – antihistamines*
- Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy – leki przeciwhistaminowe  
*Urticaria/angioedema – antihistamines*

Tab. 2. Leczenie objawów nadwrażliwości na aspirynę  
Tab. 2. Treatment of aspirin sensitivity symptoms

intramuscularly or via nebulisation. Also, this drug should be administered together with the whole antishock procedure when a drop in blood pressure is observed. When symptoms are severe, it is indicated to use large doses of systemic corticosteroids. Extrabronchial sensitivity symptoms, such as ocular, nasal or urticaria, are relieved with the use of antihistamines (tab. 2). Patients in whom an oral challenge test with the dose of 600 mg of acetylsalicylic acid was negative are not sensitive to aspirin and other NSAIDs, even if they have asthma and nasal polyps.

Currently, patients sensitive to aspirin and other NSAIDs are recommended to use paracetamol and celecoxib. However, prior to using them, challenge tests with these drugs should be conducted.

The contraindications to challenge tests with acetylsalicylic acid and other NSAIDs are presented in tab. 3.

### TOLERANCE TO ASPIRIN AND OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

In American studies concerning aspirin sensitivity (Pleskow *et al.*<sup>(42)</sup>) and in the studies conducted by our team (Kowalski *et al.*<sup>(43)</sup>) at the beginning of the 1980s, it was shown that tolerance to aspirin can be developed in patients with AIA. This phenomenon was first described in 1922 by Widal *et al.*<sup>(1)</sup>, and the first model of developing tolerance was established by Pleskow *et al.*<sup>(42)</sup> These researchers induced tolerance to ASA by administering increasing doses of acetylsalicylic acid to patients in 2–3-hour intervals. Our clinical observations demonstrate that this method may lead to severe dyspnoea which results from cumulative ASA doses. We developed tolerance to aspirin in a safe way by administering consecutive increasing doses of acetylsalicylic acid in 24-hour intervals<sup>(43)</sup>.

Further investigation into ASA tolerance conducted by Szmiedt *et al.*<sup>(44)</sup> demonstrated a safe method of inducing tolerance that consists in administering subthreshold doses of acetylsalicylic acid, i.e. doses that do not provoke sensitivity reactions. According to this method, the patient receives consecutive doses of acetylsalicylic acid in 24-hour intervals and each is greater only by 20 mg. This way, tolerance to 600 mg of ASA can be obtained without evoking any sensitivity symptoms.

działania skumulowanej dawki ASA. Natomiast w bezpieczny sposób uzyskiwaliśmy tolerancję na aspirynę, podając kolejne, wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego w odstępach 24-godzinnych<sup>(43)</sup>.

W dalszej fazie badań nad tolerancją na ASA Szmidt i wsp.<sup>(44)</sup> opracowali bezpieczną metodę wytwarzania tolerancji, która polega na podawaniu choremu podprogowej dawki kwasu acetylosalicylowego, tj. takiej, która nie daje objawów nadwrażliwości. Zgodnie z tą metodą chory otrzymuje kolejne dawki kwasu acetylosalicylowego w odstępach 24-godzinnych, ale każda z nich jest większa tylko o 20 mg. W ten sposób można uzyskać stan tolerancji na 600 mg ASA bez żadnych objawów nadwrażliwości.

Ze stanem tolerancji ściśle wiąże się okres refrakcji, czyli niewrażliwości na kwas acetylosalicylowy. Refrakcja może pojawiać się po każdej zażytej przez wrażliwego chorego dawce ASA. Czas jej trwania wynosi średnio 2–4 dni, niekiedy więcej. Dzięki refrakcji i podawaniu pacjentowi w tym stanie kolejnych dawek kwasu acetylosalicylowego stan tolerancji można podtrzymać przez wiele dni, a nawet miesięcy<sup>(45,46)</sup>. U niektórych chorych na ASA-astmę podtrzymywanie stanu tolerancji przynosi korzyści lecznicze. Kowalski i wsp.<sup>(46)</sup> zaobserwowali, że złagodzeniu ulegają astma, nieżyt nosa oraz bóle głowy. Badacze amerykańscy Berges-Gimeno i wsp.<sup>(47)</sup> wykazali, że dobroczynne działanie aspiryny podawanej w stanie tolerancji może być podtrzymywane do 5 lat. Zaledwie 13% chorych z grupy 172 osób przerwało leczenie kwasem acetylosalicylowym z powodu bólów w nadbrzuszu. Tolerancję na ASA można również uzyskać u chorych na ASA-pokrzywkę<sup>(24,25)</sup>, a także podtrzymywać przez dłuższy czas, nawet do 2 lat<sup>(48)</sup>. Czas trwania refrakcji poaspirynowej u tych osób jest bardzo różny i niekiedy może utrzymywać się do kilku dni<sup>(24,25)</sup>.

U pacjentów z ASA-astmą duszność wywołują również indometacyna, a także inne NLPZ. Chorzy na ASA-pokrzywkę i ASA-astmę, znajdując się w stanie tolerancji na kwas acetylosalicylowy, dobrze tolerują indometacynę, najsilniejszy inhibitor cyklooksygenazy<sup>(25,43)</sup>. Stąd należy wnosić, że będą także tolerować inne NLPZ.

## PODSUMOWANIE

Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne klinicznie może objawiać się jako astma aspirynowa, pokrzywka aspirynowa lub zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z nadwrażliwością na aspirynę. Może występować w każdym wieku, ale najczęściej dotyczy kobiet między 30. a 50. rokiem życia. Astma aspirynowa u około połowy osób może mieć podłoże atopowe, a pokrzywka aspirynowa może dotyczyć chorych na przewlekłą lub ostrą pokrzywkę. Każdy pacjent z podejrzeniem nadwrażliwości na aspirynę powinien zostać poddany testom ekspozycyjnym z kwasem acetylosalicylowym. Wyróżnia się testy doustne, dooskrzelowe i donosowe. Testy *in vitro* mają małe zastosowanie w diagnostyce nadwrażliwości. Dobrze tolerowane leki to paracetamol i celekoksyb. Stosując przez kolejne dni wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego, można uzyskać u nadwrażliwego pacjenta stan tolerancji na aspirynę.

- Leczenie β-blokerami  
*Treatment with β-blockers*
- Świeży zawał serca  
*Fresh myocardial infarction*
- Udar mózgu  
*Stroke*
- Ciężka, źle kontrolowana astma  
*Severe, poorly-controlled asthma*
- W wywiadzie występowanie objawów zagrażających życiu po ASA i NLPZ  
*History of life-threatening symptoms following ASA and NSAID use*
- Inne stany zagrażające choremu  
*Other dangerous conditions*

Tab. 3. Przeciwwskazania do wykonywania testów prowokacyjnych i desensytyzacji

Tab. 3. Contraindications to challenge tests and desensitisation

Tolerance is strictly connected with the refractory period, i.e. insensitivity to acetylsalicylic acid. Refractory period can occur after each dose of ASA taken by a sensitive patient. It usually lasts for 2–4 days, sometimes longer. Thanks to refractory period and administering subsequent doses of acetylsalicylic acid in this period, tolerance can be maintained for many days and even months<sup>(45,46)</sup>. In some patients with AIA, maintaining tolerance brings therapeutic benefits. Kowalski *et al.*<sup>(46)</sup> observed that asthma, rhinitis and headaches are relieved. American authors, Berges-Gimeno *et al.*<sup>(47)</sup>, demonstrated that the beneficial action of aspirin administered during tolerance state can be maintained for up to 5 years. Merely 13% of 172 patients discontinued the treatment with acetylsalicylic acid due to epigastric pain. ASA tolerance may also be developed in patients with AIU<sup>(24,25)</sup> and maintained for a longer period of time – up to 2 years<sup>(48)</sup>. The refractory period in these patients varies and may sometimes last up to several days<sup>(24,25)</sup>.

In patients with AIA, dyspnoea may also be caused by indomethacin or other NSAIDs. Patients with intolerant asthma or urticaria, who are in the state of tolerance to acetylsalicylic acid, tolerate indomethacin – the most potent cyclooxygenase inhibitor<sup>(25,43)</sup>. Therefore, it should be suspected that they will also tolerate other NSAIDs.

## CONCLUSION

Sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be clinically manifested as aspirin-intolerant asthma, aspirin-intolerant urticaria or aspirin-intolerant rhinitis and sinusitis. It can occur at any age but is the most common in women between 30 and 50 years of age. In over 50% of patients, aspirin-intolerant asthma may have an atopic background, and aspirin urticaria may affect patients with chronic or acute urticaria. Each patient with suspected aspirin sensitivity should undergo challenge tests with acetylsalicylic acid. *In vitro* tests are rarely used in diagnosing sensitivity to ASA. The drugs that are well-tolerated by the sensitive to ASA patients are paracetamol and celecoxib. Tolerance to aspirin can be developed in patients with sensitivity by using increasing doses of ASA during subsequent days.

**Konflikt interesów**

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

**Conflict of interest**

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and claim authorship rights to this publication.

**Piśmiennictwo/References**

1. Widal MF, Abrami P, Lermoyez J: Anaphylaxis et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189–192.
2. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G: Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276–284.
3. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA: Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Allergy* 1980; 35: 149–154.
4. Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD: The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474–478.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434–437.
6. Samter M, Beers RF Jr.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975–983.
7. Grzelewska-Rzymowska I, Roźniecki J, Szmidi M *et al.*: Asthma with aspirin intolerance. Clinical entity or coincidence of non-specific bronchial hyperreactivity and aspirin intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1981; 9: 533–538.
8. Szczeklik A, Niżankowska E, Duplaga M: Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 2000; 16: 432–436.
9. Hope AP, Woessner KA, Simon RA *et al.*: Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 406–410.
10. Grzelewska-Rzymowska I, Bogucki A, Szmidi M *et al.*: Migraine in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1985; 13: 13–16.
11. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM *et al.*: Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970–975.
12. Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T *et al.*: Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 738–746.
13. GINA 2014. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf).
14. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD: The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1491–1496.
15. White AA, Stevenson DD, Simon RA: The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 330–335.
16. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG: Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 413–416.
17. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M *et al.*: Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 895–900.
18. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS *et al.*: Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 580–587.
19. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidi M, Roźniecki J: Aspirin-induced urticaria – a clinical study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 39–42.
20. Weltman JK, Szaro RP, Settipane GA: An analysis of the role of IgE in intolerance to aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978; 33: 273–281.
21. Doeglas HM: Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93: 135–144.
22. Setkowicz M, Mastalerz L, Szczeklik A: Aspiryna, eikozanoidy i przewlekła pokrzywka idiopatyczna. *Przeegl Dermatol* 2003; 90: 159–167.
23. Vanselow NA, Smith JR: Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967; 66: 568–572.
24. Gryglewski RJ, Szczeklik A, Czerniawska-Mysik G: Letter: Aspirin sensitivity: other drugs. *Ann Intern Med* 1975; 82: 286–287.
25. Grzelewska-Rzymowska I, Roźniecki J, Szmidi M: Aspirin “desensitization” in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988; 16: 305–308.
26. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidi M, Roźniecki J: Urticaria/angioedema-type sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diagnostic value of anamnesis and challenge test with acetylsalicylic acid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 191–195.
27. Quirarte J, Sáenz de San Pedro B, Florido JJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 63–66.
28. Stevenson DD, Simon RA: Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47–51.
29. Szczeklik A, Niżankowska E, Bochenek G *et al.*: Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219–225.
30. Netti E, Di PR, Ferrannini A *et al.*: Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 331–334.
31. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D *et al.*: Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 397–400.
32. Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Ćmiel A *et al.*: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863–869.
33. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA *et al.*: Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 574–579.
34. Moore-Robinson M, Warin RP: Effect of salicylates in urticaria. *Br Med J* 1967; 4: 262–264.
35. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD *et al.*: Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847–854.
36. Kowalski ML, Śliwińska-Kowalska M, Igarashi Y *et al.*: Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 580–598.
37. Milewski M, Mastalerz L, Niżankowska E *et al.*: Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581–586.
38. Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L *et al.*: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111–1118.
39. Micheletto C, Tognella S, Visconti M *et al.*: Changes in urinary LTE<sub>4</sub> and nasal functions following nasal provocation test with

- ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics. *Respir Med* 2006; 100: 2144–2150.
40. Kowalski ML, Ptasieńska A, Jędrzejczak M *et al.*: Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPISTest). *Allergy* 2005; 60: 1139–1145.
  41. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M *et al.*: Bronchial hyperreactivity to histamine in aspirin sensitive asthmatics: relationship to aspirin threshold and effect of aspirin desensitization. *Thorax* 1985; 40: 598–602.
  42. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA *et al.*: Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11–19.
  43. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Rożniecki J *et al.*: Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171–178.
  44. Szmidt M, Grzelewska-Rzymowska I, Kowalski ML *et al.*: Tolerance to acetylsalicylic acid (ASA) induced in ASA-sensitive asthmatics does not depend on initial adverse reaction. *Allergy* 1987; 42: 182–185.
  45. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA *et al.*: Long-term effects of aspirin desensitization – treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 59–65.
  46. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M *et al.*: Clinical efficacy of aspirin in “desensitized” aspirin-sensitive asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 219–225.
  47. Berges-Gimeno PM, Simon RA, Stevenson DD: Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180–186.
  48. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ *et al.*: Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 997–1001.

### Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o.,  
ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Droga mailową: [redakcja@pimr.pl](mailto:redakcja@pimr.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej](http://www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

### Rules of subscription to the quarterly “Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to:  
Account Name: Medical Communications Sp. z o.o.  
Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A.  
Bank Address: 02-903 Warszawa,  
ul. Powsińska 42/44  
Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002  
SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK  
Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: [redakcja@pimr.pl](mailto:redakcja@pimr.pl).