

רגישות יתר לנוגדי דלקת שאינם סטרואידים: המלצות האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית

תקציר:

רגישויות יתר מהוות חלק קטן מכלל התגובות הבלתי רצויות לתרופות. תגובות אלו הן בלתי צפויות והן תוצאה של שפעול מערכת החיסון. משפחת התרופות נוגדות הדלקת שאינן סטרואידים היא אחד הגורמים השכיחים ביותר לתגובות רגישות יתר שכאלה. כיום ניתן להעריך ולקבוע עבור מרבית המטופלים האם הם לוקים ברגישות לתרופה מסוימת, והאם יוכל המטופל ליטול תרופה החשודה כגורמת לתגובה ו/או תרופות הדומות לה באופן מבני. אבחון רגישות לתרופות בכלל ולתרופות ממשפחת נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים בפרט מחייב הערכה קלינית וביצוע תבחנים סגוליים ו/או תבחניי תגר במירפאה לאלרגיה. אבחון זה מפחית מחד גיסא את הסיכון לתגובות מסכנות חיים בחשיפה נשנית, ומאפשר מאידך גיסא לעיתים קרובות טיפול בתרופות נחוצות אלו גם בחולים שהגיבו לתרופה מאותה משפחה.

תגובות רגישות יתר לנוגדי דלקת שאינם סטרואידים עלולות להיות מיידיות או מאוחרות. התגובות המיידיות מסווגות לשני תת סוגים הנבדלים האחד מהשני במנגנון פעולתם. קרי, תגובות מיידיות המתווכות על ידי IgE הן התגובות האלרגיות ה"אמיתיות" ותגובות מיידיות הנגרמות כתוצאה מעיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאז 1. תגובות הקשורות בעיכוב האנזים אינן סגוליות לתרופה אחת או למבנה כימי אחד והן לרוב צולבות לקבוצה רחבה יותר של תרכובות. האבחנה הקלינית בין שתי התגובות המיידיות היא קשה ונגזרת מהאנמנזה הרפואית של החולה, התגובה לתרופות אחרות מאותה המשפחה, אופי התגובה ועוד. מגוון התסמינים המאפיין תגובות מיידיות לנוגדי דלקת שאינם סטרואידיים רחב וכולל: נזלת, גנחת הסימפונות (אסתמה), חרלת (אורטיקריה) חדשה, או החמרה של תפרחת כרונית, אנאפילקסיס ומוות. תגובות רגישות יתר מאוחרות מופיעות לרוב לאחר 24 שעות ולעיתים גם לאחר ימים רבים של טיפול בתרופות, ואף עלולות להיות חמורות ומסכנות חיים. בנייר עמדה זה, מוגשות המלצות האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית לאבחון וטיפול בחולים החשודים כלוקים ברגישות יתר לנוגדי דלקת שאינם סטרואידים.

יובל טל¹
אלון הרשקו^{2,3}
ארנון ברידס⁴
אילן אשר⁵
טלי שטאובר²
רונית כהן-קונפינו^{3,6}
ננסי אגמון-לוי^{6*}

¹היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים
²היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא
³הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל-אביב יפו
⁴המירפאה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית בילדים, מרכז רפואי סורוקה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע
⁵היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, מרכז רפואי קפלן, רחובות
⁶מרכז זבלודוביץ' למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא תל השומר, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

*המלצות אלה נוסחו על ידי ועדת התרופות של האיגוד לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, ואושרו לפרסום לאחר סקירה של חמישה מבכירי האיגוד לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית:
• פרופ' אילן דלאל, המרכז הרפואי וולפסון, חולון.
• פרופ' מאיר שליט, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים.
• פרופ' שמואל קיויני, המרכז הרפואי סורסקי, תל אביב.
• ד"ר שי כהן, המרכז הרפואי כרמל, חיפה.
• פרופ' אהרון קסל, המרכז הרפואי בני ציון, חיפה.

מילות מפתח: רגישות לתרופות; אלרגיה לתרופות; נוגדי דלקת שאינם סטרואידים.
KEY WORDS: Drug hypersensitivity; Drug allergy; Non steroidal anti-inflammatory drug

דלקת שאינם סטרואידים דומה במבוגרים ובלידים [2].

הקדמה

את ה-NSAID ניתן לסווג לשלש תת קבוצות (טבלאות 1,2):
1. מעכבי ציקלואוקסיגנאז, שאינם בריריניים (סלקטיביים), ביניהם תרופות הנושאות שייר הטרואריל של חומצה אצטית אשר חופנות בחובן את הסיכון הגבוה ביותר לרגישות יותר (לדוגמא, נקסין, אדוויל, וולטרן) [3].
2. חסמים בריריניים לאנזים ציקלואוקסיגנאז II (COX-II). עם זאת, חסמים אלה (לדוגמא, ארקוקסיה) עשויים לגרום אף הם לתגובות רגישות יתר, אם כי בשכיחות נמוכה באופן משמעותי [4].
3. תרופות שהן מעכבות חלשות של ציקלואוקסיגנאז שהעיקרית היא פראצטמול.

נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAID) אספירין ותרופות נלוות כאקמול ואופטלגין) ניתנים בהוריה נרחבת לטיפול בכאב, חום ומצבי דלקת (טבלה 1). תרופות אלה פועלות בעיקר באמצעות עיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאז (COX) והפחתת ייצור פרוסטגלנדינים, תרומבוקסאן ופרוסטציקלין מחומצה ארכידונית. רגישות ל-NSAID עלולה להסתמן כחרלת, אנגיואדמה, אנפילקסיס, החמרה של גנחת הסימפונות, נזלת כרונית, פוליפים באף ותגובות מאוחרות שהן ברובן תגובות בעור. דווח על אירועי רגישות יתר לאחר טיפול ברובן המכריע של התרופות הנכללות במשפחת נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים, וקבוצת תרופות זו היא השנייה בשכיחותה מבין התרופות הגורמות לתגובות רגישות יתר ואנפילקסיס (לאחר התרופות האנטיביוטיקות) [1]. לדוגמא, מדווח על רגישות יתר בקרב 0.5%–2% מהאוכלוסייה הכללית, ב-10% מחולי גנחת הסימפונות, ב-25% מהחולים עם גנחת סימפונות ופוליפוזיס של האף (נזלי) ובשיעור של עד 30% מהלוקים בחרלת כרונית. בשונה מתרופות אחרות, הגישה האבחונית בנוגדי

מאפייני תגובות רגישות יתר לאחר חשיפה לנוגדי דלקת שאינם סטרואידים:

הדיווח הראשון על תגובת רגישות יתר לאספירין פורסם בשנת 1902, מאז דווח על מגוון של תגובות כמפורט לעיל המסווגות באופן

טבלה 1:
 נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים המשווקים בישראל ושמותיהם
 המסחריים הנפוצים

Commercial names	Main drug	Group
Non Selective NSAIDs		
Acamoli, Aldolor, Dexamol, Novimol, Paracet, Paramol, Percocet, Sensamol, Supramol, Zaldiar, Abrolet	Acamol	Para-aminophenol (Acetaminophen)
Cartia, Micropirin, Alka-selzer, Aggrenox, Cardiopirin, Percodan, Rokal, Tevapirin	Aspirin	Salicylic acid derivates
Salazopyrine	Sulfasalazine	
Dipyron, Phanalgin, V-Talgin	Optalgin	Enolic acid derivates - Pyrazolones
Brexin, Exipan, Feldene	Piroxicam	Enolic acid derivates - Oxicams
Adex, Advil, Artofen, Ibufen, Nurofen	Ibuprofen	Propionic acid derivates
Naxyn, Naproxil, Narocin, Point	Naproxen	
Abitren, Arthrotec, Betaren, Cataflam, Voltaren	Diclofenac	Acetic acid derivates
Indome, indovis	Indomethacin	
Partially Selective NSAID		
Nabocu, Relifex	Nabumetone	Acetic acid derivates
Etopan, Etodoloc	Etodolac	
Mesulid	Nimesulide	Other
Selective COX 2 inhibitors NSAID		
Arcocxia	Etoricoxib	
Celebra, Celcox, Celcoxib	Celecoxib	

מיידית, לרוב תוך דקות, של תסמינים הכוללים חרלת, אנגיואדמה אנפילקסיס, הלם ואף מוות. יש להדגיש כי נזלת ועווית הסימפונות (ברונכוספאזם) יכולות להתפתח גם במסגרת תגובה זו, כחלק מהתגובה האנפילקטית [10].

התרופות הגורמות לתגובה זו בשכיחות גבוהה יחסית הן: **Aspirin** על אנמנזה תואמת (המעידה על סבילות ל-NSAID אחרים), ובשכיחות גבוהה על קיומו של רקע אטופי. עם זאת, בחלק מהעבודות נמצא כי גם בקבוצה זו, השכיחות להתפתחות חרלת כרונית היא כ-30%.

אם יש צורך באישוש האבחנה, ניתן לבצע תבחין בעור לאבחון הרגישות לתרופה שגרמה לתופעה (יש להדגיש כי תבחין זה אינו סטנדרטי, ואין נתונים מספקים על רגישות וסגוליות תבחין העור). בתגובה מסוג זה מומלץ שלא לבצע תגר פומי לתרופה החשודה, בשל הסיכון הגבוה לתגובה אנפילקטית נשנית, מאחר שלא מקובל לבצע הליך של אבטול ריגוש (דסנסיטיזציה) לתרופה שגרמה לתסמינים. כאשר החשד הקליני לתגובה אלרגית ברינית לתרופה יחידה גבוה, ונדרש טיפול בתרופה חלופית, ניתן לבצע תגר פומי לאספירין (אם הוא אינו הגורם לרגישות היתר) או ל-NSAID בריני/לא בריני אחר במירפאת האלרגיה ולאפשר המשך טיפול בתרופות אחרות ממשפחת ה-NSAID. תגר שכזה מבוצע על ידי צוות עם ניסיון בתגרים לתרופות ועם היערכות מתאימה לתגובה קשה/אנפילקטית.

לעיתים קרובות המידע הקיים מוגבל ואינו מאפשר לקבוע את המנגנון שגרם לתגובה. לכן נדרשת הערכה אלרגולוגית וביצוע תגר

כללי לתגובות מיידיות ותגובות מאוחרות [5-7] (טבלה 2). תגובה מאוחרת/מושהית (Delayed type) אינה נדירה, אך רק לעיתים רחוקות היא מסכנת חיים [8]. בנוסף, חלק מהתגובות הן צולבות (קרי התגובה תישנה עצמה בעקבות טיפול בתרופה אחרת מאותה משפחה), זאת לעומת תגובה סגולית ייחודית לתרופה אחת מהקבוצה. לכן, הגישה לתגובות רגישות יתר לנוגדי דלקת נגזרת מהזמן שחלף בין החשיפה להופעת התגובה, התסמינים שפיתח החולה, התרופה החשודה ועדות לתגובות דומות בעקבות חשיפה לתרופות מאותה משפחה (טבלה 3). מרבית תגובות הרגישות ל-NSAID הן משניות לדיכוי פעילות האנזים COX-I, ורק חלק קטן מהן מהוות ביטוי לתגובה חיסונית (אימונית) /אלרגית סגולית (טבלה 2). הכלי העיקרי שנועד להבדיל בין שני המנגנונים לתגובה הוא לקיחת אנמנזה קפדנית מהחולה.

תגובות מיידיות

תגובות אלו מופיעות לרוב תוך דקות ועד 24 שעות (לרוב עד שש שעות) ממועד החשיפה לתרופה ולהן שלושה מופעים: הופעה חדה "חדשה" של חרלת ו/או אנגיואדמה (עד אנפילקסיס), התלקחות של חרלת/אנגיואדמה כרונית/לסירוגין, או תסמינים בדרכי הנשימה (גנחת הסימפונות, נזלת).

הופעה חדה של חרלת/אנגיואדמה לאחר חשיפה ל-NSAID

קבוצה זו מתאפיינת בהופעת חרלת חדשה לאחר טיפול ב-NSAID. יחד עם זאת, בחלק מהעבודות נמצא, כי 30%-37% מהחולים עם הסתמנות זו מפתחים בעתיד חרלת כרונית, אולם אין תמימות דעים בספרות בנוגע לנקודה זו. שני מנגנונים עלולים לגרום להופעה תגובה שכזו: השכיח יותר הוא תלוי חסימה של האנזים COX-I ועלול להיות צולב לתרופות נוספות מהמשפחה, ואילו השני הוא אלרגי ולרוב סגולי לתרופה אחת.

1. חרלת ואנגיואדמה המתרחשות עקב חסימת האנזים COX-I המכונה NSAID Induced Urticaria/Angioedema (NIUA) [7]:
 הופעת חרלת חדשה היא התופעה השכיחה ביותר של רגישות יתר ל-NSAID המתרחשת תוך דקות ספורות עד 24 שעות ממועד החשיפה. תגובה זו תלויה בחסימה של COX-I. תגובה זו תלויה בפעילות הפרמקולוגית של התרופה, ולכן תיתכן תגובה זהה גם לתרופות נוספות מאותה המשפחה הפועלות באותו מנגנון. תגובת רגישות יתר זו מתאפיינת בתיאור קליני טיפוסי, שכיחות גבוהה יחסית של תגובות דומות לתרופות אחרות מאותה המשפחה, ולרוב היעדר רקע אלרגי/אטופי. את האבחנה ניתן לאשש באמצעות תבחין תגר. עם זאת ברוב החולה עם נוכחות של אנמנזה טיפוסי, יימנע האלרגולוג מלבצע תבחין תגר לתרופה החשודה. לרוב, ובפרט אם הובחנו תגובות אופייניות למספר תכשירי תרופות, ממליץ רופא האלרגיה על הימנעות מטיפול בתרופות החוסמות באופן שאינו בריני את האנזים COX-1. הרוב המכריע של החולים עם רגישות זו יוכלו לקבל טיפול בפראצטמול (במינון עד 1 גרם), ולרוב גם בתרופה החוסמת באופן בריני COX-2, כארקוקסיה, אך מומלץ לבצע תגר פומי מבוקר לפני מתן תרופה זו (טבלה 3) [9].

2. רגישות אלרגית סגולית (ספציפית) (מתווכת על ידי IgE): Single-NSAID-induced Urticaria/Angioedema or Anaphylaxis (SNIUAA):

תגובה במנגנון אלרגי (מתווכת על ידי IgE) היא סגולית לתרופה אחת בלבד, ובהקשר של NSAID - היא נדירה. התגובה מתאפיינת בהופעה

מדורג לתרופה/תרופות אשר החולה עלול להזדקק להן בהווה או בעתיד.

3. החמרה בחרלת ואנגיואדמה בעקבות חשיפה ל-NSAID:

NSAID Exacerbated Cutaneous Disease (NECD)

בחולים הלוקים בחרלת כרונית או לסירוגין, בעיקר אלו הלוקים בחרלת אוטואימונית, חשיפה לתרופות ממשפחת ה-NSAID ועיכוב האנזים COX עלולים להחמיר את החרלת, כתוצאה מעיכוב COX-I. החרלת בחולים אלה מופיעה/מחמירה תוך 24 שעות ממועד החשיפה ושוככת תוך שעות עד ימים.

הסיכון שחולים עם החמרה בחרלת בעקבות טיפול ב-NSAID יפתחו נזלת או גנחת סימפונות, גבוה יותר מזה של חולי החרלת הכרונית שאינם רגישים ל-NSAID. אבחון תגובה שכזו נשען בעיקר על האנמנזה הרפואית של החולה, ובחולים אלו אין מקום לביצוע תבחני עור (שכן אין זו תגובה אלרגית המתוכתת על ידי IgE) ואין הוריה לביצוע אבטול ריגוש (דסנסיטיזציה).

על מנת לאשש קשר בין נטילת התרופה והתלקחות של החרלת הכרונית, ניתן לבצע תגר פומי, הזאת רק לאחר שבועיים של הפוגה (ללא תיפרחת), על ידי רופא המיומן בביצוע התבחין ובפענוח תוצאותיו. אחד התבחנים המקובלים במצבים אלה הוא תבחין אספירין המבוצע במשך יומיים במינון עולה, עד מנה מצטברת של 1 גרם או עד הופעת תסמינים. תגובה מתרחשת בחולים רבים במינון שבין 325-600 מ"ג ולאחר למעלה משעה ממועד החשיפה. רגישות התבחין היא מעל 95%. הטיפול בלוקים בחרלת כרונית ורגישים ל-NSAIDs הוא הימנעות מטיפול בתרופה או בתרופות שהביאות להתלקחות תסמיני החרלת. לרוב ממליץ האלרגולוג להמנע מטיפול ב-NSAID שאינם ברירניים. מרבית החולים בקבוצה זו (כ-90%) יכולים ליטול אקמול ו/או חוסמים ברירניים ל-COX-2. עם זאת, הטיפול בחרלת במצבים אלה צריך להיות על פי ההנחיות המקובלות לטיפול במחלה זו, כאשר קבוצת חולים זו עשויה להפיק תועלת במיוחד מתוספת טיפול בנוגדי לויקוטריאנים (סינגוליר) [11].

נזלת או גנחת הסימפונות בעקבות חשיפה ל-NSAID

NERD-NSAID Exacerbated Respiratory Disease, או בכינויה הישן **Samet's Triad**, כוללת נזלת, דלקת גנות האף (סינוסיטיס), פוליפוסיס של האף (נזלי), גנחת הסימפונות (אסתמה), וגרד בעין, תסמינים בעור ואף מעורבות של מערכת העיכול. מחלה זו נוטה לפגוע יותר בנשים בעשור הרביעי והחמישי לחיים, ושכיחה יותר בקרב חולים הלוקים בגנחת סימפונות קשה ועמידה לטיפול [12].

תסמונת זו תוארה בחולים הלוקים בתגובות רגישות יתר נשימתיות לאחר חשיפה לאספירין או NSAID אחרים, אך לעיתים גם ללא תיעוד לחשיפה לתרופות. המנגנון המתווך תגובה זו משני לרוב למחלת הריאות הבסיסית שבה לוקה המטופל. עיכוב האנזים COX גורם להפחתת ייצור פרוסטגלנדינים, ובפרט פרוסטגלנדין E-2 (PGE-2) והגברת ייצור לויקוטריאנים המובילים לשפעול התהליך הדלקתי בדרכי הנשימה [13].

אבחון NERD מבוסס על ההסתמנות הקלינית ותבחין תגר ייחודי לתסמונת זו. תבחין התגר פומי במהלכו מקבל החולה אספירין/NSAID באופן מדורג החל במינונים קטנים מאוד (מיליגרמים בודדים) ועד למנה גבוהה תוך כדי מעקב אחר מדדים חיוניים ותפקודי ריאות. הופעת תסמיני NERD או ירידה בתפקוד הריאות (FEV1) של למעלה מ-20% נחשבות כתגובה חיובית ותבחין התגר יופסק. תגר זה עשוי להיות מסוכן, ולכן יש לבצעו רק על ידי רופאים המנוסים בהליך זה ובמרכז בו ניתן לטפל בהתקפי גנחת סימפונות/תגובה אנפילקטית קשה. כן יש

טבלה 2:

מגוון תגובות רגישות יתר ל-NSAID

תזמון התגובה	תסמינים	תגובה צולבת	רקע	מנגנון משוער
תגובה מיידית ותוך דקות ועד 24 שעות מחשיפה לתרופה	הופעה חדה של חרלת/ אנגיואדמה	תגובה צולבת	ללא רקע "אלרגי" קודם	לא ידוע, ייתכן דרך דיכוי של COX-I
הופעה חדה של חרלת/אנגיואדמה/אנפילקטיס	תגובה לתרופה יחידה	אטופיה/אלרגיה למזון/אלרגיה לתרופות	מתווך על ידי IgE	
החמרה/התלקחות של חרלת/אנגיואדמה	תגובה צולבת	חרלת כרונית	דיכוי של COX-I	
נזלת/גנחת סימפונות	תגובה צולבת	גנחת סימפונות/רהינוסינוסיטיס/פוליפיים של האף (נזליים)	דיכוי של COX-I	
תגובה מושהית ומעל 24 שעות ועד שבועות לאחר חשיפה	תגובה קבועה בעור, תיפרחת כתמית נקודתית, תגובה של שלפוחיות, פנימוניטיס, מנינגיטיס אספטית, נפריטיס, דרמטיטיס ממגע עם או ללא חשיפה לאור	לרוב תגובה לתרופה יחידה	לרוב ללא רקע "אלרגי"	תגובה מטיפוס IV, תאי T ותאים ציטוטוקסים, NK (ואחרים)

NSAID - Non steroidal anti-inflammatory drugs, COX-I - Cyclooxygenase type 1, NK - Natural killer cell

טבלה 3:

שכיחות תגובות צולבות על פי אופי התגובה

א. נוגדי דלקת עם תגובה צולבת שכיחה (60%-100%): Piroxicam, Diclofenac, Naproxen, Indomethacin, Ibuprofen, Optalgin.

ב. נוגדי דלקת עם תגובה צולבת לא שכיחה (2%-10%):
 • נזלת (רהיניטיס) וגנחת הסימפונות: Acetaminophen (מתחת ל-1000 מ"ג), Nimesulide.
 • חרלת ואנגיואדמה: Celecoxib, Nimesulide, Acetaminophen.

ג. נוגדי דלקת עם תגובה צולבת נדירה
 • נזלת (רהיניטיס) וגנחת: חסמים ברירניים ל-COX-II (Celecoxib)
 • חרלת ואנגיואדמה: חסמים ברירניים חדשים ל-COX-II (Etoricoxib)

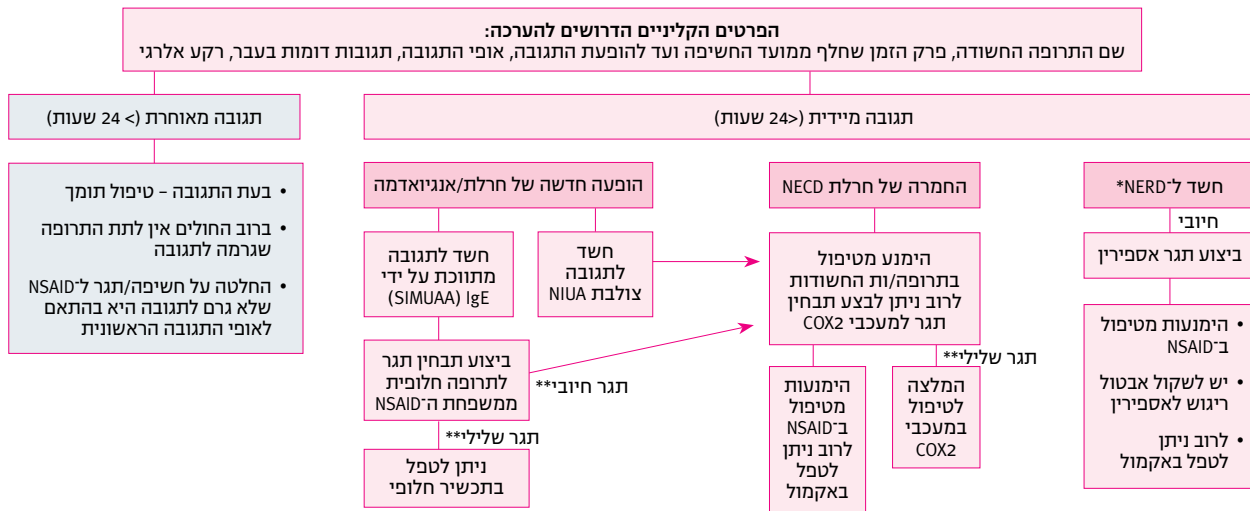
COX-II - Cyclooxygenase type 2

להימנע מביצוע תגר זה לחולים עם גנחת סימפונות לא יציבה, FEV1 נמוך מ-70% או נמוך מ-1.5 ליטר [14,15]. הטיפול בחולים הלוקים ב-NERD כולל הימנעות מחשיפה לאספירין, אקמול במינונים שמעל 1 גרם ו-NSAID, שהם מעכבים חזקים של COX1 העלולים להפריע לאיזון האסטמה גנחת הסימפונות ב-30%-80% מהחולים. הטיפול בתרופות החוסמות באופן סגולי COX-II כמו גם אקמול במינון של עד 500 מ"ג, נחשבים בטוחים יחסית והתגובה אליהם תועדה רק ב-0%-8.4% מחולי NERD [16]. בשימוש במינונים גבוהים של פראצטמול עלולה להופיע ב-30% מהחולים תגובה של רגישות יתר [17].

בחולים הלוקים ב-NERD שאינה מגיבה לטיפול תרופתי מקובל, בניגוד לתגובות בעור שפורטו לעיל, קיימת אפשרות טיפולית נוספת והיא ביצוע אבטול ריגוש לאספירין. הליך זה מבוצע במירפאה לאלרגיה וכולל חשיפה הדרגתית לאספירין, עד למנה של 650 מ"ג, תוך כדי השראת סבילות לתרופה והמשך נטילת אספירין במנה של 300 מ"ג לפחות מדי יום. תהליך אבטול ריגוש שכזה עשוי להקל באופן

תרשים 1:

אלגוריתם לניהול חולה עם רגישות יתר לנוגדי דלקת שאינם סטרואידים



*כאשר התגובה היא NERD מומלץ לערב מירפאה לאלרגיה/א"ג בשלב מוקדם בבירור.
**תגר חיובי מעיד על רגישות לתרופה. תגר שלילי שולל רגישות לתרופה ומאפשר טיפול בה.

מתחילת הטיפול ב-NSAID [8]. דווח על תגובות אלה בעיקר לאחר טיפול בתרופות שאינן ברירניות, אך לעיתים נדירות גם לאחר טיפול במעכבים ברירניים של COX2. תגובה מסוג (DRESS) Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptomes נדירה בתגובה ל-NSAID.

משמעותי על המחלה באף (נזלת ופוליפים) ובמידה פחותה גם על גנחת הסימפונות [18]. קבוצת חולים זו עשויה אף היא להפיק תועלת מתוספת טיפול בנוגדי לויקוטיאנים [11] (תרשים 1).

רגישות יתר מאוחרת (מושהית) ל-NSAID

תגובות אלה מתבטאות בתסמינים בעור או בתסמינים מערכתיים המתרחשים 24 שעות או יותר לאחר חשיפה לתרופה – במרבית החולים ימים עד שבועות מתחילת הטיפול. תגובות רגישות יתר מסוג זה עלולות להופיע מוקדם יותר בחשיפה נשנית לתרופה. מגוון רחב של תגובות מאוחרות דווחו לגבי תרופות שונות ממשפחת ה-NSAID, כאשר המנגנון של רובן הוא תגובה חיסונית (אימונית) מטיפוס IV המתווכת על ידי תאי T ציטוטוקסיים [19].

הסתמנויות קליניות שכיחות של רגישות מושהית:

- **תיפרחת כתמית-נקודתית (מקולו-פולרית)** – אחד הביטויים השכיחים ביותר לתגובות רגישות יתר מאוחרת ל-NSAID. תגובה זו עלולה להיות ברירנית לתרופה מסוימת, והתרופות השכיחות הגורמות לה הן איבופרופן ודיקלופנאק [20].
- **תגובה קבועה בעור (Fixed drug eruption)** – מהווה כ-10% מתגובות המאוחרות לכלל התרופות ו-NSAID היא אחת הקבוצות העיקריות הגורמת לתגובה זו [21].
- **דרמטיטיס ממגע ופוטודרמטיטיס** – תגובה בעור המופיעה בעיקר באזורים החשופים לאור. אבחנה נקבעת על פי מראה התיפרחת (Rash), ולעיתים ניתן להיעזר בתבחין מטלית או בביופסיה של העור לאישוש האבחנה. כאשר האבחנה אינה ודאית והתגובה הראשונית הייתה קלה, ניתן להשלים את הליך האבחון באמצעות תבחין תגר.
- **תגובות בולוזיות קשות בעור** – דוגמת תסמונת סטיבן-ג'ונסון (SJS) או Toxic epidermal necrolysis (TEN) הן נדירות ומסכנות חיים. תגובות קשות אלו מופיעות לרוב שבוע עד שמונה שבועות

הטיפול בתגובות רגישות יתר מאוחרות - NSAID

הטיפול בתגובות רגישות יתר מאוחרות מקבוצת התיפרחות הבעייתיות (בולוזיות) כולל בנוסף להפסקה מיידית של הטיפול ב-

עם רופא מומחה לאלרגיה כאשר יש הכרח לטפל בתרופה אחרת ממשפחה זו. ●

חברת מכותבת: ננסי אגמון לוין

מרכז זבלודוביץ למחלות אוטואימוניות

מרכז רפואי שיבא, תל השומר, 52621

טלפון: 03-5308087, פקס: 03-5303673

דוא"ל: nancy.agmon-levin@sheba.health.gov.il

NSAID, גם טיפול בתכשירים סטרואידים (למריחה או מערכתיים) או בנוגדי היסטמינים (בחולים עם גרד), בהתאם לחומרת התגובה. בחולים שלקו בתגובות קשות מסוג SJS או TEN, יש לטפל במסגרת אשפוז, לרוב ביחידה לטיפול נמרץ כנפגעי כוויות. הטיפול בתגובות קשות אלה כולל לעיתים: סטרואידים, פלסמהפרזה, IVIG, טיפולים מדכאי חיסון ולאחרונה גם בולמי TNF α , אם כי טיפולים נוספים אלו עדין שנויים במחלוקת [25, 26]. בחולים שלקו בתגובות קשות מסוג SJS או TEN יש להימנע לצמיתות מטיפול בתרופה החשודה ולהיוועץ

ביבליוגרפיה

- Gomes ER & Demoly P, Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005;5:309-316.
- Rubio M1, Bousquet PJ, Gomes E & al, Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*, 2012; 42: 123-30.
- Quiralte J, Blanco C, Delgado J & al, Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory- drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007;17:182-188.
- Layton D, Marshall V, Boshier A & al, Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf*, 2006;29:687-696.
- Stevenson DD, Sanchez-Borges M & Szczeklik A, Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;87:177-180.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M & al, Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*, 2011; 66: 818-829.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S & al, Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2013; 68:1219-32.
- Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D & Stern RS, The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol*, 2003;30:2234-2240.
- Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F & al, Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;87:201-204.
- Canto MG, Andreu I, Fernandez J & Blanca M, Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9:293-297.
- Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M & al, Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*, 2003;139:1577-1582.
- Kowalski ML, Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:147-175.
- Szczeklik A & Sanak M, The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol*, 2006;533:145-155.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L & al, EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007; 62:1111-1118.
- Macy E, Bernstein JA, Castells MC & al, Aspirin challenge and desensitization for aspirin exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 98:172-174.
- 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.
- Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA & al, Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96:480-485.
- Rozsasi A, Polzehl D, Deutsche T & al, Long term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*, 2008;63:1228-1234.
- Posadas SJ & Pichler WJ, Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*, 2007;37:989-999.
- Savin JA, Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol*, 2001; 145:667-668.
- Torres MJ, Mayorga C & Blanca M, Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:80-90.
- Weber JC & Essigman WK, Pulmonary alveolitis and NSAID - fact or fiction? *Br J Rheumatol*, 1986;25:5-6.
- Ashwath ML & Katner HP, Recurrent aseptic meningitis due to different non-steroidal anti-inflammatory drugs including rofecoxib. *Postgrad Med J*, 2003;79:295-296.
- Ravnskov U, Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:203-210.
- French LE, Trent JT & Kerdel FA, Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol*, 2006;6:543-549.
- Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U & al, Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF α treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:923-924.