

## Overgevoelighedsreacties op NSAID's: toepassing van de nieuwe classificatie in de klinische praktijk

Hypersensitive reactions to NSAID's: application of the new classification in clinical practice

Mw. M. Gorissen<sup>1</sup>, dr. M. Hoekstra<sup>1</sup>

### *Dit artikel is een bewerking van:*

Kowalski ML, Makowska JS. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice. *Allergy Astma Immunol Res* 2015;7(4):312-20

### Samenvatting

In 2011 is er vanuit de Taakgroep NSAID Overgevoeligheid van de EAACI een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van reacties op NSAID's verschenen en in 2013 een update hiervan. Deze richtlijn voorziet in een grote behoefte, daar in sommige centra de derde verwijzreden naar de allergoloog een vraag rondom NSAID's en reacties betreft. De reacties variëren van huidbeelden tot levensbedreigende anafylaxie. NSAID's worden frequent gebruikt, reacties erop komen grofweg evenveel voor als op antibiotica. In geval van NSAID's gaat het echter vaker om reacties die moeten worden geclassificeerd als bijwerkingen (dus passend bij de farmacologische werking), daarnaast is het reactiepatroon zeer divers en zijn er zowel immunologische mechanismen als niet-immunologische mechanismen betrokken. Hiermee zijn de reacties op NSAID's een van de meest uitdagende allergologische diagnostische problemen. Voor de geneesmiddelenallergie geldt nog meer dan voor de andere allergologische aandoeningen dat de anamnese onvoldoende duidelijkheid geeft over het mogelijke etiologische mechanisme van de reactie. Dit artikel richt zich op het nieuwe classificatiesysteem zodat deze implementatie kan vinden in de dagelijkse praktijk.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:110-115)*

### Summary

In 2011, the EAACI Taskforce NSAID Hypersensitivity published a guideline for the diagnosis of reactions on NSAID's, which was updated in 2013. Since these reactions are a major reason for referral to an allergy specialist, this guideline is of great clinical importance. The reactions on NSAID's vary from mild skin manifestations to severe, lifethreatening anaphylaxis. The use of NSAID's is broadly implemented in standard care, reactions occur as frequent as reactions to antibiotics. But in case of reactions to NSAID's, other mechanisms of reactions are now increasingly recognized. These mechanisms are immunologically mediated as well as non-immunologically. Anamnesis often is insufficiently clear to diagnose the type of reaction and thus the etiologic mechanism. This article underlines the new system of classification of reactions to NSAID's, in order to facilitate the implementation of this diagnostic algorithm in clinical practice.

<sup>1</sup>kinderarts-allergoloog Kinderallergie Behandelcentrum (Kinder ABC) Deventer Ziekenhuis, Deventer.

Correspondentie richten aan: mw. M. Gorissen, kinderarts-allergoloog, Nico Bolkesteinlaan 75, 7416 SE Deventer, Postbus 5001, 7400 GC Deventer, tel.: 0570-535083, e-mailadres: m.gorissen@dz.nl.

Belangenconflict: Geen gemeld. Financiële ondersteuning geen gemeld.

**Trefwoorden:** geneesmiddelenallergie, NSAID-overgevoeligheid, richtlijn voor praktijk.

**Keywords:** drug allergy, guideline for practice, NSAID hypersensitivity.

Ontvangen 7 april 2016, geaccepteerd 6 juli 2016.

## Farmacologische mechanismes bij door NSAID's geïnduceerde overgevoelighedsreacties

Het werkingsmechanisme van NSAID's is ontdekt in 1971 door Sir John Vane. NSAID's remmen enzymen die verantwoordelijk zijn voor de synthese van prostanoiden (prostaglandines, prostacyclines en tromboxaan) via cyclo-oxygenase (COX-1 en COX-2). COX-1 wordt door de meeste cellen tot expressie gebracht en leidt tot de productie van prostanoiden (zoals prostacycline PGI<sub>2</sub>) die een rol spelen bij de regulatie van de stabiliteit van de nierfunctie, plaatsjesaggregatie en integriteit van de maagmucosa. COX-2 kan in principe door elke cel tot expressie worden gebracht, maar wordt versterkt tot expressie gebracht in respons op inflammatoire stimuli, het is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostanoiden in het kader van die inflammatie. COX-2 afhankelijke prostanoiden zijn belangrijk in processen als fertiliteit, nierfunctie, botresorptie en neurotransmissie. Normaliter is de expressie van COX-2 laag, maar gedurende inflammatie kan deze expressie fors verhoogd raken. De verschillende NSAID's verschillen fors in hun potentie om COX-1 en COX-2 te remmen, dit beïnvloedt zowel hun farmacologische werkzaamheid als hun vermogen om bijwerkingen en reacties uit te lokken. Aspirine en de meest gebruikte NSAID's zoals ibuprofen, diclofenac en naproxen remmen met name via COX-1 en in mindere mate COX-2. NSAID's die vooral COX-2-remming laten zien, hebben echter over het algemeen een minder gunstig cardiovasculair veiligheidsprofiel, dus voor de klinische praktijk wordt veel gewerkt met de eerste groep.

Alle NSAID's hebben de potentie om COX-1 te remmen, maar ze zijn wel anders qua chemische structuur, waardoor ze ook als antigeen kunnen functioneren en een geneesmiddel-specifieke immuunrespons kunnen opwekken. Paracetamol (para-acetylaminofenol is de chemische naam, ook wel acetaminofen genoemd) is geen NSAID maar remt COX-1 ook, wel veel milder dan de meeste NSAID's.

Zowel het begrijpen van het werkingsmechanisme, de potentie en de selectiviteit in remming van COX-1 en COX-2 door de verschillende NSAID's als hun diversiteit in chemische structuur is cruciaal voor een heldere diagnosestelling van NSAID-geïnduceerde reacties.

## Spectrum en mechanismes van reacties op NSAID's

'Adverse drug reactions' (ADR) is de officiële benaming volgens de WHO-nomenclatuur van alle ongewenste reacties geassocieerd met inname van geneesmiddelen.

De officiële definitie luidt: elke respons op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is en optreedt bij een dosis die in mensen gebruikelijk is voor de profylaxe, diagnose of behandeling van ziekte, ofwel voor de modificatie van een fysiologische functie. Deze definitie zegt niets over het potentiële pathofysiologische mechanisme, behalve dan dat er een causale relatie moet bestaan tussen de klachten en de inname van het medicament. Er zijn twee belangrijke types van ADR, type A en type B. Type A-reacties komen het meest voor, ze zijn voorspelbaar omdat bijvoorbeeld elke patiënt deze symptomen krijgt bij een hogere dosis. Voor NSAID's betreft het met name gastro-intestinale klachten, zoals maagpijn en krampen. Andere symptomen die vaak worden gezien bij mensen die behandeld worden met aspirine zijn bloedingen en tinnitus. Ook chronisch nierfalen kan worden gezien als een type A-reactie op NSAID's door vasoconstrictie van de afferente arteriole en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid.

Type B-reacties treden alleen op in enkele gevoelige individuen in reactie op een lage dosis van het medicament. Type B-reacties voldoen aan de definitie die de WHO heeft opgesteld van overgevoelighedsreacties: objectieve, reproduceerbare klachten of symptomen die opgewekt worden bij een dosis die door gezonde personen wordt getolereerd. De meeste reacties op NSAID's hebben geen immunologisch substraat, maar zijn gerelateerd aan de remming van COX-1, waardoor inflammatoire cellen geactiveerd raken en mediators vrijmaken, dit betreft dus een niet-allergische reactie. Niet-allergische reacties op geneesmiddelen zijn eerder ook wel "pseudo-allergische of idiosyncratische reacties" genoemd, maar deze terminologie wordt niet meer geadviseerd. In het algemeen wordt geadviseerd in geval van reacties op geneesmiddelen die in de groep van type B-reacties vallen, de overkoepelende term 'overgevoelighedsreactie' (geneesmiddelenallergie) toe te passen. Overgevoelighedsreacties kunnen vervolgens worden onderverdeeld in intolerantie of allergisch, waarbij de laatste IgE-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd kan zijn, gebaseerd op specifieke immunologische mechanismen die betrokken zijn.

## Classificatie van overgevoelighedsreacties op NSAID's

Door de Taakgroep NSAID Overgevoeligheid (EAACI) is een voorstel gedaan voor een classificatie, die in de dagelijkse praktijk inzetbaar lijkt omdat deze is geënt op de klinische reactiepatronen. Toepassing van de classificatie maakt het mogelijk om het onderliggende pathofysiologische mechanisme te identificeren in een

specifieke patiënt, met belangrijke consequenties voor diagnostiek en behandeling. Overgevoelighedsreacties op NSAID's kunnen zich manifesteren met een brede variëteit aan symptomatologie of een verschillend tijdsinterval vanaf de inname van het medicament. De reacties kunnen worden geclassificeerd als kruisreactief (reacties op meerdere, chemisch niet verwante NSAID's) en selectief (wanneer een patiënt slechts op één NSAID reageert (of eventueel op chemisch verwante NSAID's)). Kruisreactiviteit treedt op wanneer COX-1-remming het etiologische mechanisme is. COX-1 wordt in mindere of meerdere mate door elk NSAID geremd. Daar tegenover staat dat de selectieve reacties voortkomen uit een immunologische reactie op het geneesmiddel, wat gemedieerd wordt ofwel door IgE (acute reacties) of door T-cellen (trage reacties). Van de vijf te classificeren groepen reacties op NSAID's zijn er twee selectief en drie kruisreactief.

### **Kruisreactieve types overgevoelighedsreacties op NSAID's**

#### **NERD - NSAID Exacerbated Respiratory Disease**

Deze overgevoelighedsreactie wordt met name gekenmerkt door respiratoire symptomen en treedt op bij patiënten met een onderliggende chronische luchtwegaandoening zoals astma en/of rinosinusitis. Vooral polyposis nasi is een risicofactor voor een reactie op NSAID's bij deze patiënten. Bronchusobstructie geïnduceerd door aspirine/NSAID's treedt over het algemeen op binnen 30-180 minuten na ingestie. Er kunnen tevens extrapulmonale manifestaties optreden. Voorbeelden hiervan zijn klachten nasaal (congestie, rhinorroe), oculair, cutaan (flushing van de thorax, urticaria en/of angio-oedeem) of van de maag.

Normaliter treedt NERD op bij patiënten die bekend zijn met een onderliggende chronische luchtwegaandoening, alhoewel in sommige patiënten het NSAID de eerste astma-aanval uitlokt. Belangrijk vanuit de klinische praktijk is de observatie dat overgevoelighedsreactie voor aspirine/NSAID's bij patiënten met astma een risicofactor is voor een ernstiger beloop van het astma, in deze groep zitten meer patiënten met een bijna-fataal of fataal astma vergeleken met de groep astmapatiënten die niet overgevoelig is voor aspirine/NSAID's. De chronische rinosinusitis is over het algemeen ernstiger bij deze patiënten en de polyposis nasi is moeilijker behandelbaar, ook chirurgie is minder succesvol. Er is sprake van een meer uitgesproken eosinofiele inflammatie van zowel de bovenste als onderste luchtwegen bij patiënten met NERD.

NERD betreft een kruisreactieve vorm van over-

gevoelighedsreactie op NSAID's omdat patiënten die overgevoelig hebben gereageerd op een NSAID, ook reageren op aspirine of een ander NSAID met sterke COX-1-remming, terwijl zwakke COX-1-remmende NSAID's en preferentieel COX-2-remmende geneesmiddelen prima kunnen worden verdragen.

Verondersteld wordt, dat in gevoelige individuen COX-1-remming en verminderde prostaglandinesynthese de activatie triggeren van mestcellen en eosinofielen, waardoor inflammatoire mediators worden vrijgemaakt die de klachten veroorzaken. Belangrijke mediators die tijdens de reactie worden vrijgemaakt zijn cysteinyl-leukotriënen, en farmacologische remming van leukotriënen type 1-receptoren verlicht de symptomen geïnduceerd door NSAID's. Ook zijn polymorfismen van cysteinyl-leukotriënen geassocieerd met het ontwikkelen van NERD.

#### **NECD - NSAID Exacerbated Cutaneous Disease**

Dit type overgevoelighedsreactie uit zich door middel van urticaria en/of angio-oedeem en treedt op bij patiënten met een voorgeschiedenis met chronische spontane urticaria (CSU). De symptomen van urticaria/angio-oedeem treden voornamelijk op binnen 0,5 tot 6 uur na ingestie, hoewel ook snellere (binnen 15 minuten na ingestie) als latere (na 6 uren) reacties beschreven zijn. De huidafwijkingen trekken in enkele uren weer weg, maar kunnen tot enkele dagen aanwezig blijven. De ernst van de klachten is gerelateerd aan de dosis en neemt toe wanneer de CSU actueel zijn. De overgevoelighedsreacties op NSAID's zijn minder frequent en minder ernstig naarmate de CSU in remissie ofwel onder controle zijn. De CSU kunnen naast door NSAID's natuurlijk ook door andere stimuli exacerberen, wat het klinisch beeld kan vertroebelen.

Cutane reacties geïnduceerd door aspirine/NSAID's bij patiënten met CSU zijn niet immunologisch gemedieerd maar zijn het gevolg van een kruisreactieve niet-allergische overgevoelighedsreactie. Zoals bij NERD lijkt het etiologisch mechanisme gerelateerd aan de remming van COX-1 en toegenomen productie van cysteinyl leukotriënen. Patiënten met NECD reageren daarom op COX-1-remmende medicatie maar verdragen over het algemeen selectieve COX-2-remmende middelen.

#### **NIUA - NSAID Induced Urticaria/Angio-edema**

Ook bij deze patiënten treedt er urticaria en/of angio-oedeem op, in een vergelijkbaar tijdsbestek als bij de NECD. Deze patiënten hebben echter geen voorgeschiedenis met chronische spontane urticaria. Ook in

deze groep wordt het etiologisch mechanisme verondersteld via COX-1-remming te verlopen, dit is echter niet helder.

## Selectieve overgevoelighedsreacties op NSAID's

### SNIUAA - Single NSAID Induced Urticaria/Angio-oedema/Anaphylaxis

Een kleine groep patiënten heeft onmiddellijke overgevoelighedsreacties op een enkel NSAID (of op een chemisch verwante groep NSAID's). Meestal worden in de voorgeschiedenis andere niet verwante NSAID's zoals aspirine goed verdragen. De symptomen variëren van milde urticaria en lokaal angio-oedeem tot larynx-oedeem en anafylaxie, wat zich ontwikkelt in de eerste uren na inname. In enkele gevallen ontwikkelen de klachten zich in minuten of zelfs seconden (bijvoorbeeld na intraveneuze infusie van metamizol, een pyrazolon-derivaat analgeticum). Deze patiënten hebben in het algemeen geen onderliggende medische aandoening. Het klinische spectrum en het tijdsinterval van de reactie suggereert een allergische type I-reactie. Voor enkele NSAID's kan specifiek IgE worden bepaald in huid of in serum (bijvoorbeeld bij overgevoelighedsreactie voor pyrazolonen).

### NIDHR - NSAID Induced Delayed Hypersensitivity Reaction

Reacties die zich ontwikkelen meer dan 24 uur na inname van een geneesmiddel worden beschouwd als vertraagde type reacties. Vertraagde huidreacties zijn de meest voorkomende en betreffen maculopapuleuze erupties, 'Fixed Drug Eruptions' (FDE), fotosensitiviteitsreacties, vertraagde urticaria en contactdermatitis. Ook kunnen orgaanspecifieke reacties (pneumonitis en nefritis) en ernstige systemische geneesmiddelenovergevoelighedsreacties voorkomen ('Severe Cutaneous Adverse drug Reactions' (SCAR), omvat Stevens-Johnson-syndroom, Toxische Epidermale Necrolyse (TEN), 'Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms' (DRESS) en Acute Generaliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP)).

Mogelijke etiologische mechanismen lopen waarschijnlijk via de stimulatie van geneesmiddel-specifieke T-cellen, deze zijn aangetoond voor vertraagde urticaria, maculopapuleus exantheem en SCAR.

## Praktisch algoritme voor de diagnose van overgevoelighedsreacties op NSAID's

De diagnose overgevoelighedsreactie voor NSAID's is geba-

seerd op de anamnese, lichamelijk onderzoek en indien mogelijk in vitro- of in vivo-testen, gevolgd door geneesmiddelenprovocatie.

De anamnese is cruciaal bij het bepalen welke vervolgdagnostiek nuttig is. De anamnese is echter zelden afdoende. Via de anamnese worden met name data vergaard omtrent het uitlokkende geneesmiddel, chronologie van de symptomen, tijdsinterval tussen laatste dosis en start klachten en tussen staken van het geneesmiddel en het verdwijnen van de klachten.

Eerdere blootstelling aan het uitlokkende geneesmiddel of een middel met chemische verwantschap en het gelijktijdig gebruik van andere medicatie zijn eveneens belangrijk. De co-morbiditeit moet worden bepaald: is er sprake van chronische rinosinusitis, astma, polyposis nasi of chronische urticaria. Welke NSAID's tevoren en eventueel nadien nog zijn gebruikt en vooral of aspirine wordt verdragen is belangrijk. Soms is de anamnese niet afdoende om helderheid te krijgen over bovenstaande, bovendien is de anamnese geen betrouwbare voorspeller van vervolgreacties op een geneesmiddel en hangt de voorspellende waarde van de anamnese sterk af van het type reactie.

## Zeven stappen tot diagnose

Door Kowalski, een van de grondleggers van de nieuwe richtlijnen rondom NSAID-reacties, wordt een voorzet gedaan tot een diagnostisch stappenplan voor deze patiëntencategorie.

Deze bestaat uit zeven stappen, die hierna uiteengezet worden. Dit stappenplan helpt bij de classificatie en de uiteindelijke behandeling van de patiënt. Stappen 1-4 betreffen met name anamnestic parameters en kunnen worden uitgevoerd door niet-specialisten op dit gebied. Voor sommige patiënten kan dit leiden tot een goede diagnosestelling en beleid. Wanneer de stappen 5-7 van het stappenplan moeten worden uitgevoerd, inclusief eventuele in-vitro-testen en orale provocaties, dienen deze stappen te worden uitgevoerd door inhoudsdeskundigen op dit vlak.

### Stap 1: Bepaal of dit een voorspelbare (type A: intolerantie) ofwel een onvoorspelbare (type B: overgevoelighedsreactie) reactie betreft

De anamnese zou de arts in staat moeten stellen om te discrimineren tussen een type A- en een type B-reactie op NSAID's. Type A-reacties betreffen met name maagklachten, verhoogde bloedingsneiging of nefrotoxiciteit en zijn vaak geassocieerd met chronische blootstelling aan NSAID's, vaak in een hogere dosis dan gebruikelijk. Wanneer een type A-reactie wordt vermoed, kan



het geneesmiddel soms in lagere dosis wel verdragen worden en/of gecombineerd met maagbeschermende medicatie. Als een type B-reactie wordt vermoed, moet het geneesmiddel strikt gemeden worden omdat het ernstige reacties zou kunnen uitlokken. Dan moeten de verdere stappen van dit stappenplan doorlopen worden om de reactie te classificeren en een veilig alternatief te kunnen bieden ofwel desensitisatie indien nodig.

### **Stap 2: Vraag naar het tijdsinterval tussen inname van het geneesmiddel en start klachten**

Als de reactie binnen uren (tot 24 uur, maar meestal binnen 1-2 uur) na inname aanving, kan er sprake zijn van een acute reactie. Het tijdsinterval van de acute reactie maakt classificatie van de reactie echter niet direct mogelijk en ook het onderliggende mechanisme kan hiermee niet worden bepaald. Reacties die zich in minuten of in het eerste uur na ingestie ontwikkelen, zouden kunnen passen bij IgE-gemedieerde reacties (SNIUAA) of (bij zeer gevoelige personen die een dosis van het NSAID krijgen die hun reactiedrempel fors overschrijdt) bij de kruisreactieve types (NERD/NECD). Meestal ontwikkelen reacties van het kruisreactieve type zich binnen 1-2 uur, maar soms nog enkele uren later. Als reacties meer dan 24 uur na inname optreden, is de reactie zeer waarschijnlijk van het vertraagde type overgevoeligheid.

### **Stap 3: Analyseer het klinische patroon van de klachten en de eventuele onderliggende chronische aandoening**

Als bronchiale of nasale klachten ontstaan binnen het eerste uur na inname van een NSAID, kan een kruisreactief type overgevoeligheid vermoed worden (NERD). De voorgeschiedenis van chronisch astma en chronische rinosinusitis past bij de diagnose NERD. Belangrijk is, dat in 10% van de reacties bij patiënten met NERD naast de respiratoire klachten ook huidverschijnselen (rash en urticaria) worden gezien.

In sommige gevallen moet er onderscheid worden gemaakt tussen larynxoedeem in het kader van een IgE-gemedieerde reactie (SNIUAA) en respiratoire klachten in het kader van een NERD. Patiënten met acuut ontstane cutane klachten (urticaria en/of angio-oedeem) na inname van NSAID's hebben ofwel een kruisreactief type overgevoeligheid (NECD of NIUA) ofwel de IgE-gemedieerde vorm (SNIUAA). Als er chronische spontane urticaria aanwezig waren, ondersteunt dit de diagnose NECD, terwijl bij afwezigheid hiervan het beeld meer kan passen bij een NIUA of een SNIUAA. Als de huidklachten zich snel ontwikkelen en gepaard

gaan met systemische/anafylactische symptomatologie, is de diagnose SNIUAA waarschijnlijk.

De symptomatologie van vertraagd type overgevoelighedsreacties (NIDHR) is erg divers, variërend van huidafwijkingen tot ernstige orgaanspecifieke en/of systemische klachten.

Concluderend zijn NERD en NECD geassocieerd met een chronisch onderliggende aandoening, terwijl onderliggende aandoeningen niet typisch zijn voor NIUA, SNIUAA en NIDHR. Het verdient aanbeveling om in deze stap met een orgaanspecialist te overleggen indien dit de classificatie van de reactie kan vergemakkelijken.

### **Stap 4: Welke NSAID's worden wel verdragen of op welke andere NSAID reageert de patient ook?**

Deze stap is belangrijk in het bepalen van de kruisreactiviteit. Als andere COX-1-remmende middelen vergelijkbare klachten hebben gegeven, bijvoorbeeld aspirine, pleit dit voor een kruisreagerend type reactie. Als sterke COX-1-remmende medicatie, zoals vooral aspirine, goed wordt verdragen na de laatste reactie op een NSAID, pleit dit voor een selectieve reactie, die alleen ingeval van niet ernstige symptomatologie alsnog definitief aangetoond dient te worden. De NSAID's zijn onder te verdelen in chemisch verwante groepen, waarbij er binnen deze groepen kruisreactiviteit kan bestaan, ook in het geval van een selectieve overgevoelighedsreactie op een NSAID. Als algemene regel wordt wel voorgesteld dat een anamnese met drie of meer episodes van reactie op twee verschillende NSAID's voorspellend is voor het kruisreactieve type reactie, terwijl twee of meer reacties op hetzelfde NSAID met een anamnese van goede tolerantie van andere NSAID's pleit voor het selectieve type.

### **Stap 5: Sluit kruisreactiviteit met andere NSAID's uit middels provocatie**

De aanwezigheid van kruisreactiviteit ofwel selectieve overgevoeligheid heeft belangrijke consequenties voor het beleid en moet daarom bevestigd of uitgesloten worden middels provocatie. Als een patiënt eerder heeft gereageerd op een NSAID anders dan aspirine, wordt een orale provocatie met aspirine als de gouden standaard gezien. Als er een reactie op aspirine optreedt, is kruisreactiviteit bewezen. Als deze niet optreedt is kruisreactiviteit uitgesloten. Als het uitlokkende middel aspirine zelf was, moet de patiënt met een ander, sterk COX-1-remmend NSAID geprovoceerd worden en gelden dezelfde consequenties in geval van positieve of negatieve provocatie. Als er respiratoire klachten worden uitgelokt bij een positieve provocatie, stel

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Reacties op NSAIDs kunnen worden onderverdeeld in kruisreactief en specifiek.
2. Het pathofysiologisch mechanisme achter de kruisreactieve reacties is waarschijnlijk via COX-1-remming, waardoor patiënten met een hoge graad van inflammatie in luchtwegen/huid hier meer risico op lopen.
3. Provocatie met aspirine kan differentiëren tussen de verschillende pathofysiologische types, waardoor een klinisch advies welke medicatie eventueel te vermijden kan worden gevormd.

je daarmee de diagnose NERD, bij huidafwijkingen NECD of NIUA. Als de provocatie met aspirine negatief is, is selectieve overgevoeligheid waarschijnlijk (SNIUAA).

In geval van de kruisreactieve vormen van overgevoeligheid voor NSAID's wordt de patiënt geadviseerd alle NSAID's met sterke COX-1-remmende werking strikt te vermijden, maar selectieve COX-2-remmers kunnen zo nodig wel worden geadviseerd. In geval van de selectieve types overgevoeligheid wordt alleen het NSAID vermeden waarop gereageerd wordt te samen met de chemisch verwante NSAID's. De andere NSAID's kunnen zonder problemen gegeven worden.

### Stap 6: Overweeg huidtesten of in-vitrotesten

De diagnose overgevoeligheid voor NSAID's is met name gebaseerd op de anamnese, maar in sommige gevallen zijn huidtesten met het uitlokkende NSAID mogelijk. Intradermale testen met het suspecte NSAID zijn alleen geïndiceerd indien de anamnese suggestief is voor SNIUAA, de selectieve vorm van overgevoeligheid. Voor pyrazolonen kunnen intradermale testen worden verricht, maar de sensitiviteit is niet optimaal en er bestaat altijd het risico op systemische klachten. In geval van verdenking op kruisreactieve overgevoeligheid voor NSAID's bestaat er geen indicatie voor intradermale testen, omdat ze een slechte negatief voorspellende waarde hebben.

Bij patiënten met NIDHR, de vertraagd type reacties, kunnen plakproeven worden gedaan (bij contactdermatitis, FDE, maculopapuleuze rash en sommige patiënten met Stevens-Johnson-syndroom en TEN). Intradermale testen met vertraagde aflezing hebben hierbij een hoge specificiteit maar lage sensitiviteit. Zowel de plakproeven als intradermale testen dienen te worden uitgevoerd door ter zake kundige en ervaren collegae.

Op dit moment zijn er geen gevalideerde in vitrotesten beschikbaar voor de diagnostiek van overgevoeligheid voor NSAID's. Ook in patiënten met vertraagd type allergie heeft de lymfocytenactivatietest weinig diagnostische waarde en wordt niet geadviseerd.

### Stap 7: Overweeg een orale provocatie

Een orale provocatie met het uitlokkende NSAID blijft de gouden standaard voor de diagnose en moet worden uitgevoerd als met bovenstaande geen duidelijk beeld kan worden verkregen. Deze afweging moet per patiënt worden gemaakt, gezien het potentiële risico. De sensitiviteit en specificiteit van de orale provocatie met NSAID's zijn hoog, meer dan 90%. In specifieke omstandigheden kan een negatieve provocatie niet betrouwbaar blijken. Dit is met name het geval bij NECD/NERD waarbij de onderliggende ziekte al langer zeer goed onder controle is of wanneer langdurig steroïden gebruikt zijn. Bij patiënten met een verdenking op NERD kan ook een inhalatieprovocatie met lysine-aspirine worden overwogen omdat deze veiliger en sneller uit te voeren is dan orale provocaties. Dit wordt op dit moment in Nederland echter niet gedaan. Orale provocaties in geval van verdenking NIDHR worden niet aanbevolen.

### Conclusie

De huidige classificatie van overgevoelighedsreacties op NSAID's doet recht aan de complexiteit van de klinische symptomatologie en diversiteit van etiologische mechanismen, waardoor de klinische toepasbaarheid ervan in onze kliniek in onze ervaring zeer goed is. Na een goede classificatie met daarbij passend advies rondom welke NSAID's wel en niet te vermijden, is verder beleid voor de zorg rondom de patiënt, inclusief eventuele desensitisatie voor aspirine, te implementeren.