

# Overgevoeligheidsreactie op NSAID's - protocol voor de toepassing van classificatie, diagnostiek en behandeling

Hypersensitivity reactions to NSAIDs – a protocol for the application of classification, diagnostics and treatment

dr. S. Spindler<sup>1</sup>, dr. H. de Groot<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Overgevoeligheidsreacties op niet-steroïde-anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zijn inmiddels de meest voorkomende vorm van overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen. Ze komen zowel bij kinderen als volwassenen voor en leiden meestal tot milde klachten (met alleen huidverschijnselen zoals urticaria). Hiernaast kunnen overgevoeligheidsreacties ernstig verlopen en uitmonden in anafylaxie of ernstige cutane medicatiebijwerkingen ('severe cutaneous adverse drug reactions', SCAR). Er wordt onderscheid gemaakt tussen 2 groepen reacties: overgevoeligheidsreacties op meerdere NSAID's, die chemisch niet op elkaar lijken (kruisreactieve NSAID-overgevoeligheidsreactie) en reacties op één bepaalde NSAID of NSAID's uit dezelfde chemische groep (selectieve NSAID-overgevoeligheidsreactie). Het is belangrijk om de overgevoeligheidsreactie goed te classificeren omdat de adviezen voor toekomstig NSAID-gebruik verschillen. Indien de anamnese niet afdoende is, kan aanvullende diagnostiek in de vorm van provocaties noodzakelijk zijn.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:104-11)

## SUMMARY

Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have become the most common form of hypersensitivity reactions to drugs. They occur in both children and adults and mostly cause minor symptoms (for example urticarial symptoms like skin irritation). Besides minor reactions there are severe hypersensitivity reactions that lead to anaphylaxis or severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR). There are two different types of reactions: hypersensitivity reactions to several NSAIDs, which are chemically not similar to each other (cross-reactive NSAID hypersensitivity reaction) and reactions to one particular NSAID or NSAIDs from the same chemical group (selective NSAID hypersensitivity reaction). It is important to classify the hypersensitivity reaction correctly since the advice regarding future use of NSAIDs differs between the two groups. If the case history is not complete, additional diagnostic steps such as provocation tests may be necessary.

<sup>1</sup>arts-assistente allergologie, <sup>2</sup>internist-allergoloog, beiden Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

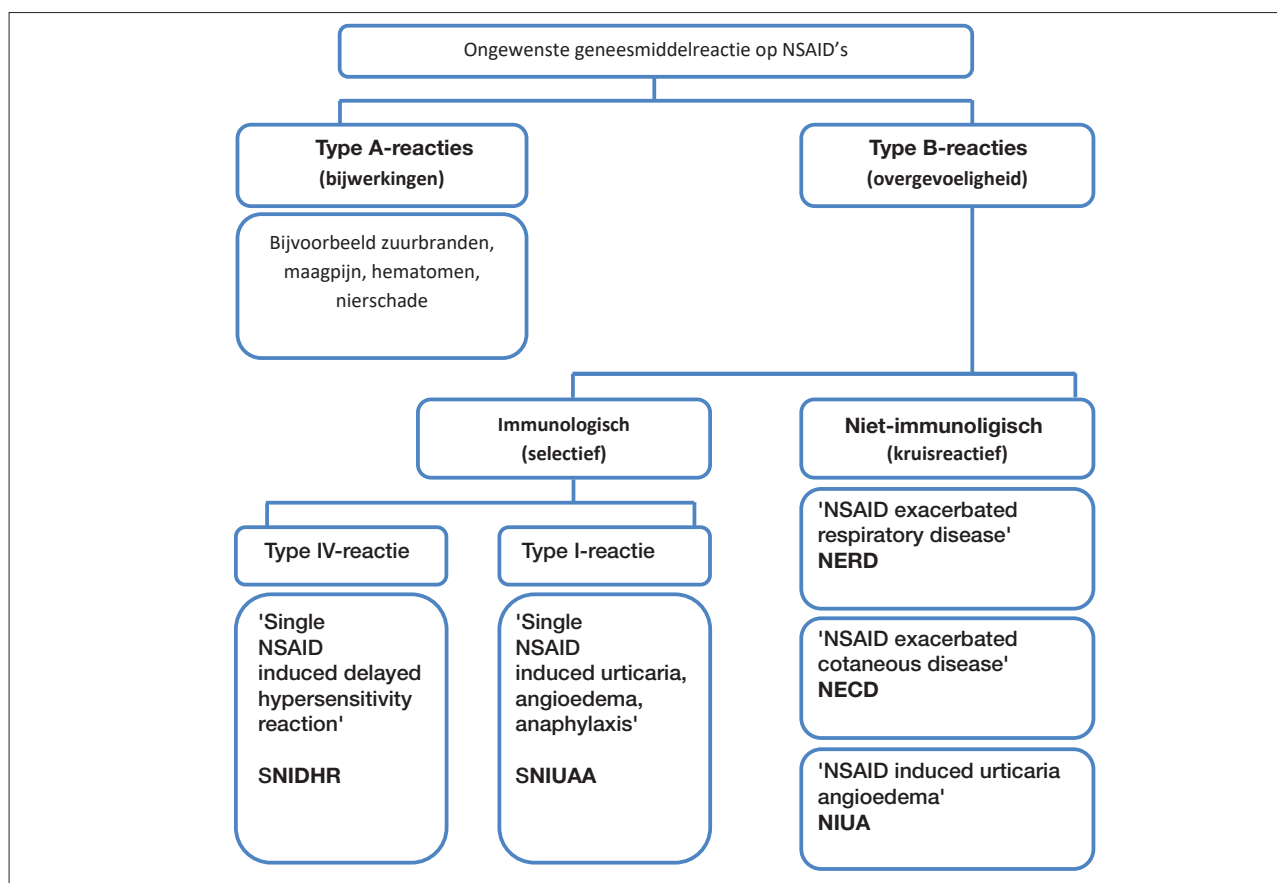
Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. H. de Groot, internist-allergoloog, Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Gasthuis, Postbus 5011, 2600 GA Delft, tel.: 015 260 47 83, e-mailadres: h.degroot@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** aspirineprovocatie, geneesmiddelenallergie, NSAID-overgevoeligheid.

**Keywords:** aspirin provocation, drug allergy, NSAID hypersensitivity.

ONTVANGEN 10 DECEMBER 2019, GEACCEPTTEERD 2 JUNI 2020.



**FIGUUR 1.** Classificatie ongewenste geneesmiddelreacties op NSAID's.

## CLASSIFICATIE VAN ONGEWENSTE REACTIES OP GENEESMIDDELEN

Ongewenste reacties op geneesmiddelen worden onderverdeeld in type A-reacties (bijwerkingen) en type B-reacties (overgevoeligheid) (zie *Figuur 1*). Overgevoeligheidsreacties komen minder vaak voor, zijn niet voorspelbaar en niet dosisgerelateerd. Dit betekent dat de reactie zelfs bij gebruikelijke doseringen kan optreden. Bij de overgevoeligheidsreacties op NSAID's wordt vervolgens onderscheid gemaakt tussen immunologisch-gemedieerde reacties die specifiek op 1 NSAID, dan wel 1 chemische groep (selectief) gericht zijn en niet-immunologisch-gemedieerde reacties op verschillende groepen van NSAID's (kruisreactief). Aan de hand van de symptomen en voorgeschiedenis van de patiënt worden de overgevoeligheidsreacties verder geclassificeerd (zie *Tabel 1* op pagina 107).

## KRUISREACTIEVE NSAID-OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

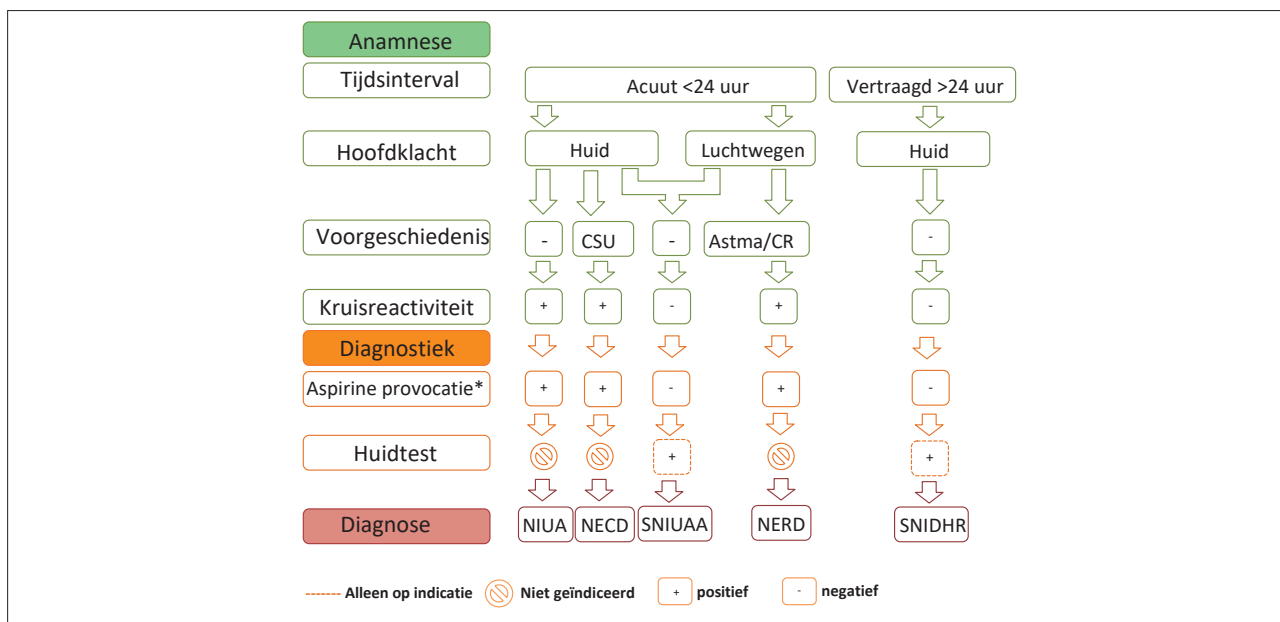
Reageert een patiënt op minimaal 2 NSAID's uit verschillende chemische groepen, dan is er sprake van kruisreactiviteit. Afhankelijk van de voorgeschiedenis van de patiënt, het tijdsbeloop van de reactie en de betrokken orgaansystemen worden er 3 kruisreactieve overgevoeligheidsreacties

onderscheiden.<sup>1</sup> De diagnose wordt in principe op basis van de anamnese gesteld. Bij twijfel is een orale provocatie met bij voorkeur aspirine de gouden standaard. Huidtesten hebben geen plaats in de diagnostiek van kruisreactieve overgevoeligheidsreacties (zie *Figuur 2* op pagina 106). De therapie bestaat uit het vermijden van aspirine en kruisreactieve NSAID's (zie *Tabel 2* op pagina 108). Alle patiënten horen schriftelijke informatie over de alternatieven te ontvangen (zie *Tabel 3* op pagina 109). Hierbij horen paracetamol in lage dosering, selectieve COX-2-remmers en morfinomimetica, die in het algemeen goed worden verdragen.<sup>2</sup>

## NERD: NSAID-LUCHTWEGAANDOENING MET EXACERBATIES

### DEFINITIE

Een overgevoeligheidsreactie waar de luchtwegklachten op de voorgrond staan en die bij patiënten optreedt met een onderliggende chronische luchtwegaandoening als bijvoorbeeld astma, rhinitis of nasale poliepen, wordt NERD ('NSAID exacerbated respiratory disease') genoemd. Deze reactie was vroeger ook bekend als AERD ('Aspirin exacerbated respiratory disease'), Widal's syndroom of Samter's syndroom.<sup>3</sup>



**FIGUUR 2.** Algoritme diagnostiek.

\*Indien aspirine het verdachte geneesmiddel is, wordt een ander kruisreactieve NSAID gekozen voor de orale provocatie. CSU=chronisch spontaan urticaria, CR=chronische rinitis, NIUA=NSAID induced urticaria angioedema, NECD=NSAID exacerbated cutaneous disease, SNIUAA=single NSAID induced urticaria angioedema anaphylaxis, NERD=NSAID exacerbated respiratory disease, SNIDHR=single NSAID induced delayed hypersensitivity reaction.

## SYMPTOMEN

De meeste reacties ontstaan binnen 30-180 minuten na inname van het medicijn. Typische symptomen zijn bronchiële obstructie met acute benauwdheid, hoest, piepende ademhaling in combinatie met rinitisklachten waarbij rinorroe en/of congestie op de voorgrond staat. Bij patiënten met astma in de voorgeschiedenis kan deze overgevoelighedsreactie een ernstige tot levensbedreigende astma-exacerbatie uitlokken. Naast de luchtwegklachten kunnen ook andere orgaansystemen aangedaan zijn; er wordt ook vaak erytheem, urticaria of angio-oedeem gezien.<sup>3</sup>

## DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt in principe op basis van de anamnese gesteld. Bij twijfel kan een orale provocatie plaats vinden met een alternatieve NSAID uit een andere chemische groep om de kruisreactiviteit aan te tonen. Bij voorkeur wordt hiervoor aspirine gebruikt. De sensitiviteit van deze test ligt tussen 89-90%, een negatieve test sluit de diagnose echter niet uit.<sup>2</sup> In dit geval kan het alternatieve geneesmiddel pulmonaal (door inhalatie) of nasaal worden toegediend in plaats van oraal. De sensitiviteit hiervan is echter lager (77-90% en 80-86%).<sup>3</sup>

## THERAPIE

Het vermijden van alle kruisreactieve NSAID's is onontkoombaar. Dit zal echter geen invloed hebben op de activi-

teit en de ernst van de onderliggende luchtwegaandoening.<sup>2</sup> Eén tot 2% van de patiënten met ongecontroleerd astma en NERD kan ook op selectieve COX-2-remmers reageren. Paracetamol wordt normaal gesproken goed getolereerd indien deze niet hoger gedoseerd wordt dan 1.000 mg per dag.<sup>2,4</sup> Voor patiënten die afhankelijk zijn van een chronische behandeling met bijvoorbeeld aspirine, kan overwogen worden om desensitisatie te starten. Dit zijn niet alleen effectief wat betreft het voorkomen van toekomstige overgevoelighedsreacties maar lijkt ook in verbetering van de onderliggende luchtwegaandoening te resulteren.<sup>2</sup>

## NECD: NSAID-HUIDAANDOENING MET EXACERBATIES

### DEFINITIE

Patiënten die reeds bekend zijn met chronische spontane urticaria (CSU) met of zonder angio-oedeem en met huidklachten na inname van minimaal 2 niet-chemisch verwante NSAID's, voldoen aan de diagnose NECD ('NSAID exacerbated cutaneous disease'). Deze overgevoelighedsreacties worden bij ongeveer 30% van de patiënten met CSU gezien waarbij de ernst van de reactie correleert met de activiteit van de onderliggende ziekte.<sup>1,2</sup>

### SYMPTOMEN

Op de voorgrond staan urticaria en/of angio-oedeem die ongeveer 30 minuten tot 6 uur na inname kunnen ont-

**TABEL 1.** Classificatie en kenmerken NSAID-overgevoelighedsreacties.

Groep	NERD	NECD	NIUA	SNIUAA	SNIDHR
<b>Reactie</b>	kruisreactief			selectief	
<b>Mechanisme</b>	niet-immunologisch			IgE-gemedieerd (type I)	T-celreactie (type IV)
<b>Tijdsinterval</b>	30-180 min	30 min-6uur	15 min-2 uur	<1 uur	>24 uur
<b>Symptomen</b>	respiratoir: - rinitis - dyspnoe - piepende ademhaling overig: - erytheem - urticaria - angio-oedeem - buikpijn	- urticaria - angio-oedeem		- urticaria - angio-oedeem - anafylaxie	
<b>Onderliggend ziekte</b>	- astma - rinitis - nasale poliepen	chronische spontane urticaria	blanco		
<b>Diagnostiek</b>	- anamnese - op indicatie provocatie aspirine			- huidtest - provocatie met aspirine	- anamnese - plakproef - ICT (evaluatie >24uur)
<b>Therapie</b>	kruisreactieve NSAID's vermijden. Alternatief: - selectieve COX-2-remmers - paracetamol in lage dosering - opioïden			- alternatieve NSAID andere chemische groep - desensitisatie	alternatieve NSAID andere chemische groep

*ICT=intradermale cutane test, NECD=NSAID-huidaandoening met exacerbaties, NERD=NSAID-luchtwegaandoening met exacerbaties, NIUA= NSAID-urticaria en angio-oedeem met exacerbaties, SNIDHR=enkele NSAID-geïnduceerde uitgestelde hypersensitiviteitsreactie, SNIUAA=enkele NSAID-geïnduceerde urticaria-angio-oedeem-anafylaxie.*

staan. Er wordt naast de acute reactie binnen minuten of uren, regelmatig ook een vertraagde huidreactie na meer dan 24 uur geobserveerd. De huidafwijkingen verdwijnen normaal gesproken binnen uren maar kunnen in sommige gevallen ook enkele dagen blijven bestaan.<sup>3</sup>

**DIAGNOSTIEK**

Aangezien patiënten met CSU regelmatig episodes van huidklachten kunnen hebben en het een uitdaging kan zijn om hierbij een relatie met NSAID's te leggen, wordt laagdrempelig een orale provocatie met een alternatief NSAID (bij voorkeur aspirine) verricht om de diagnose te bevestigen.<sup>2,3</sup>

**THERAPIE**

Uiteraard zullen alle kruisreactieve NSAID's gemeden moeten worden. Hiernaast zullen echter ook alternatieven als paracetamol en selectieve COX-2-remmers behoedzaam moeten worden ingenomen. Ongeveer 10% van de patiënten reageert ook op paracetamol en er zijn studies bekend waar ook selectieve COX-2-remmers zoals celecoxib en rofecoxib bij 7-33% huidklachten veroorzaakte.<sup>3</sup>

**NIUA: NSAID URTICARIA EN ANGIOEDEMA MET EXACERBATIES**

**DEFINITIE**

Bij NIUA ('NSAID exacerbated urticaria en angioedema') staan, vergelijkbaar met NECD, de huidreacties op de voorgrond. Deze overgevoelighedsreactie komt echter voor bij patiënten met een blanco voorgeschiedenis.<sup>2</sup> Van alle overgevoelighedsreacties op NSAID's is NIUA de meest voorkomende.

**SYMPTOMEN**

De huidklachten ontstaan normaliter na inname binnen 15 minuten tot maximaal 2 uur. In sommige gevallen kunnen de klachten als late reactie tot 6 uur na inname optreden. Angio-oedeem en urticaria kunnen over het gehele lichaam ontstaan maar worden voornamelijk in het gelaat gezien.<sup>1</sup> Geïsoleerde angio-oedeem treedt vaker op na inname van ibuprofen en diclofenac.<sup>5</sup>

**DIAGNOSTIEK**

Een duidelijke anamnese is voldoende om de diagnose te

**TABEL 2.** NSAID's geassocieerd naar chemische structuur.<sup>1,2</sup>

Chemische groep	Stofnaam	Merksnaam
<b>Salicylzuurderivaten</b>	acetylsalicylzuur	Acetylsalicylzuur, Alka-Seltzer, Aspirine, Aspro, Aspégic, Cardio, Aspirine Protect, Duoplavin, Asasantin, Migrafin, APC, Excedrin
	salicylaten	Ascal, Carbasalaatcalcium
	sulfasalazine	Salazopyrine, Sulfazalazine
	diflunisal, salsalaat	
<b>Propionzuurderivaten (Profens)</b>	ibuprofen	Advil, Brufen, Ibuprofen, Nurofen, Sarixell, Spidifen, Zafen
	flurbiprofen	Flurbiprofen, Strepfen
	naproxen	Aleve, Naproxen
	loxoprofen, ketoprofen, dexketoprofen, fenoprofen, indoprofen, oxaprozin	
<b>Arylazijnzuurderivaten</b>	diclofenac	Cataflam, Diclofenac, Voltaren
	aceclofenac	Aceclofenac, Biofenac
	nabumetone	Mebutan, Nabumeton
	indometacine	Indometacine
	tiaprofeenzuur	Surgam
	etodolac, ketorolac, sulindac, tolmetin	
<b>Pyrazolinonderivaten (Pyrazolones)</b>	metamizol	Metamizol
	fenylbutazon	Fenylbutazon
	dipyron, propifenazon, oxyfenylbutazon, azapropazone	
<b>Oxicamderivaten (Oxicams)</b>	meloxicam	Meloxicam
	piroxicam	Piroxicam
	tenoxicam, lornoxicam	
<b>'Fenamic acids' (Fenamates)</b>	mefenamazinezuur, flufenamazinezuur, tolfenamazinezuur, meclofenamato	
<b>Selectieve COX-2-remmers (Coxibs)</b>	celecoxib	Celebrex, Celecoxib
	etoricoxib	Arocoxia, Atoricoxib
	parecoxib	Dynastat

stellen. Bij twijfel kan een orale provocatie met een alternatieve NSAID worden verricht om de diagnose te bevestigen.<sup>2</sup> In de literatuur worden ook huidtesten beschreven die geschikt zijn voor de diagnosestelling, maar zijn deze alleen betrouwbaar voor pirazolones, waarvan voornamelijk metamizol.<sup>1</sup>

### THERAPIE

Selectieve COX-2-remmers zijn grotendeels veilig om te gebruiken. Desondanks wordt aanbevolen om eerst een orale provocatietest met een alternatieve NSAID te verrichten.<sup>2</sup>

### SELECTIEVE NSAID-OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

Indien een patiënt maar op 1 enkel NSAID reageert of slechts op 1 specifieke chemische groep dan is er sprake

van een selectieve overgevoeligheidsreactie. Afhankelijk van het tijdsbeloop wordt onderscheid gemaakt tussen een directe reactie (SNIUAA) en een vertraagde reactie (SNIDHR). Beide vormen worden door een immunologische reactie uitgelokt waardoor allergologisch onderzoek in de vorm van huidtesten een rol speelt bij de diagnostiek (zie Figuur 2 op pagina 106).

### SNIUAA: ENKELE NSAID-GEÏNDUCEERDE URTICARIA-ANGIO-OEDEEM-ANAFYLAXIE DEFINITIE

Urticaria, angio-oedeem of anafylaxie die direct optreedt na inname van 1 bepaalde NSAID of 1 chemische groep, wordt SNIUAA (enkele NSAID-geïnduceerde urticaria-angio-oedeem-anafylaxie, 'single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis') genoemd.<sup>3</sup> Deze reacties

**TABEL 3.** Alternatieve pijnstillers bij NSAID-overgevoeligheid.

Chemische groep	Stofnaam	Merknaam
<b>Selectieve COX-2-remmers</b>	celecoxib	Celebrex, Celecoxib
	etoricoxib	Arcoxia, Atoricoxib
	parecoxib	Dynastat
<b>Aceetanilidederivaten</b>	paracetamol	Apotel, Daro paracetamol, Panadol, Paracetamol, Pinex, Sinaspril
	paracetamol met coffeine	Finimal, Panadol Plus, Paracetamol/Coffeine, Witte Kruis
	paracetamol met tramadol	Tramadol/Paracetamol, Zaldiar
	paracetamol met ascorbinezuur	Antigrippine, Citroson, Hot Coldrex, Paracetamol/Ascorbinezuur, Finimal Zest
<b>Opioiden</b>	tramadol	Tramadol, Tramagetic, Tramal
	oxycodon	Oxycodon, OxyContin, OxyNorm
	oxycodon met naloxon	Targinact
	morfine	Morfine, MS Contin, Maracex, Oramorph, Sendolor
	fentanyl	Durogesic, Fentanyl pleister, Abstral, Actiq, Effentora, Instanyl, Pefcent, Recivit
	tapentadol	Palexia
	buprenofine	Buprenofine, BuTrans, Temgesic, Transtec

zijn IgE-gemedieerd en horen daarom bij de type I-allergische reacties.

#### SYMPTOMEN

De klachten ontstaan binnen 1 uur na inname van het geneesmiddel, vaak al binnen minuten. Indien het geneesmiddel intraveneus wordt toegediend, kunnen de symptomen zelfs binnen seconden optreden. Typisch voor een type I-allergische reactie is de variatie in klachten van milde urticaria en angio-oedeem tot ernstige anafylaxie met zelfs letale afloop. De meest ernstige reacties zijn beschreven bij pyrazolones als bijvoorbeeld metamizol.<sup>3</sup>

#### DIAGNOSTIEK

Om kruisreactiviteit uit te sluiten wordt een orale provocatie met aspirine aanbevolen mits de aspirine niet het verdachte geneesmiddel is.<sup>2</sup> De huidpriktest en intradermale cutane test zijn geschikte huidtesten om de diagnose te stellen indien het verdachte geneesmiddel bij de pyrazolones hoort. Voor andere chemische groepen is de sensitiviteit niet voldoende bewezen.<sup>2</sup> De testen zijn het meest betrouwbaar indien de diagnostiek vlak na een reactie wordt verricht omdat de sensitiviteit met de tijd afneemt. IgE-bepaling in het bloed is niet beschikbaar.<sup>3</sup>

#### THERAPIE

Indien kruisreactiviteit met een provocatie definitief is uitgesloten, kunnen alternatieve NSAID's veilig worden gebruikt.<sup>3</sup>

#### SNIDHR – ENKELE NSAID-GEÏNDUCEERDE UITGESTELDE HYPERSENSITIVITEITSREACTIE DEFINITIE

Overgevoeligheidsreacties die na inname van 1 specifieke NSAID optreden maar vertraagd zijn, vallen onder de groep SNIDHR (enkele NSAID-geïnduceerde uitgestelde hypersensitiviteitsreactie, 'single NSAID induced delayed hypersensitivity reaction'). De late reactie op het geneesmiddel ontstaat door een T-celgemedieerde immunologische reactie, die pas na 24 uur of zelfs nog later kan optreden.<sup>1</sup>

#### SYMPTOMEN

De klachten variëren afhankelijk van het geneesmiddel dat de reactie veroorzaakte. De meest voorkomende symptomen zijn hierbij diverse huidafwijkingen met ernstig en soms levensbedreigend beloop. Bij deze groep overgevoeligheidsreacties horen 'fixed drug eruptions' (FDE), fotosensitiviteitsreacties en ernstige systemische huidreacties, ook bekend als SCAR waaronder het Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse, Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en 'Drugreaction with eosinophilia and systemaemic symptoms' (DRESS). Overige reacties kunnen zijn: Maculopapular drug eruption, pneumonie, aseptische meningitis, en nefritis.<sup>3</sup>

#### DIAGNOSTIEK

In principe is de anamnese en klinische presentatie vaak voldoende om de diagnose te stellen. Bij verdenking op 'fixed drug eruptions' (FDE) zijn plakproeftesten de ge-

**TABEL 4.** Medicatie die gestaakt dient te worden vóór de aspirineprovocatie.<sup>6</sup>

Geneesmiddelgroep	Stofnaam	Tijd gestaakt vóór provocatie
<b>Kortwerkende <math>\beta_2</math>-agonisten</b>	salbutamol, terbutaline	6 uur
<b>Langwerkende <math>\beta_2</math>-agonisten</b>	formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol	24 uur (indien mogelijk 48 uur)
<b>Cromonen</b>	chromoglycinezuur	8 uur
	necromil	24 uur
<b>Antihistaminica</b>	arivastatine, alimemazine, cetirizine, cinnarizine, clemastine, cyclizine, desloratadine, dimetindeen, ebastine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, levocetirizine, loratadine, meclozine, mizolastine, oxomemazine, promethazine, rupatadine	72 uur
<b>Parasympatholytica (inhalatief)</b>	ipratropium	6 uur
	tiotropium	24 uur
<b>Leukotriënantagonisten</b>	montelukast	1 week
<b>Corticosteroiden</b>	cortison, dexamethason, fludrocortison, hydrocortison, prednison, prednison	< 10mg/dag geen bezwaar > 10mg/dag 2-3 weken staken

standaardiseerde keuze.<sup>3</sup> Voor alle overige vertraagde overgevoeligheidsreacties op NSAID's zijn huidtesten niet betrouwbaar vanwege een lage sensitiviteit en specificiteit. Een uitzondering hierbij zijn reacties op metamizol. Hiervoor kunnen intracutane testen overwogen worden.<sup>2</sup>

### THERAPIE

Het onmiddellijk vermijden van het verdachte geneesmiddel is essentieel. Bij ernstige reacties kunnen antihistaminica en corticosteroiden als symptomatische therapie worden gebruikt.<sup>3</sup>

### ORALE PROVOCATIE MET ASPIRINE

De orale provocatie met aspirine is een dubbelblinde placebocontroleerde provocatietest, die gebruikt wordt om kruisreactiviteit op andere NSAID's aan te tonen dan wel uit te sluiten. Indien aspirine het verdachte geneesmiddel is, kan de provocatie met een ander kruisreactief NSAID worden uitgevoerd. Bovendien kan de test worden gebruikt om de veiligheid van een alternatieve NSAID te testen.

### CONTRA-INDICATIES

- Ernstige anafylaxie op aspirine of een andere NSAID in de voorgeschiedenis.
- Ernstige hart-, lever-, nier- of maagdarmaandoening.
- Recente luchtweginfectie, van minder dan 4 weken geleden.
- Ongecontroleerde astma, longfunctie met FEV1 < 70% of reversibiliteit > 20%.<sup>6,7</sup>
- Zwangerschap.
- Behandeling met bètablokker.

### VOORBEREIDING

Medicatie die de provocatie kan beïnvloeden, moet op tijd gestaakt worden (zie Tabel 4). De patiënt moet zich hiervoor in een goede klinische conditie bevinden en er mogen geen contra-indicaties aanwezig zijn.

### UITVOERING

Bij sprake van een voorgeschiedenis met astma, een eerdere reactie met luchtwegklachten dan wel andere ernstige symptomen of bij verdenking van NERD dient vóór het starten van de provocatie een uitgang-FEV1 gemeten te worden. Deze hoort minimaal 70% te zijn (zie contra-indicaties). Op indicatie kan tijdens de provocatie de FEV1 herhaald worden, om een bronchiale obstructie als reactie aan te tonen.

**Placebo:** Er worden in totaal 3 placebo's gegeven met een tijdsinterval van 1 uur. Indien tijdens de test de FEV1 wordt herhaald, mag deze niet meer dan 15% variëren, anders is de test niet betrouwbaar.

**Aspirine:** Er worden in totaal 3 opklimmende doseringen (50, 100, 250 mg) aspirine toegediend met een interval van een uur, totdat een totale dosering van 400 mg wordt bereikt.

### RESULTAAT

De provocatie wordt als positief beschouwd indien (1 kenmerk aanwezig) er objectieve symptomen aanwezig zijn zoals urticaria, angio-oedeem, rinorroe, nasale congestie, niezen, tranende ogen, tekenen van bronchiale obstructie (dyspnoe, hoesten, piepen, FEV1 >20% daalt ten opzicht van de uitgangswaarde) of andere klachten die de patiënt herkent van een eerdere reactie op het geneesmiddel.<sup>7</sup>

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Overgevoeligheidsreacties op NSAID's zijn de meest voorkomende vorm van overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen.**
- 2 Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen kruisreactieve (op meerdere NSAID's uit verschillende chemische groepen) en selectieve (op 1 NSAID, 1 chemische groep) overgevoeligheidsreacties.**
- 3 Het juist classificeren van de overgevoeligheidsreactie is essentieel voor de verdere behandeling. Bij een selectieve overgevoeligheidsreactie mogen alternatieve NSAID's uit een andere chemische groep worden gebruikt. Is er sprake van kruisreactiviteit dan zijn alléén COX-2-remmers, morfinomimetica en paracetamol in een lage dosering veilig.**
- 4 Door middel van een aspirineprovocatie kan kruisreactiviteit worden aangetoond, dan wel uitgesloten.**
- 5 Huidtesten hebben geen plaats in de diagnostiek van kruisreactieve overgevoeligheidsreacties en zijn slechts beperkt geschikt bij selectieve overgevoeligheidsreacties.**

## REFERENTIES

1. Blanca-López N, et al. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy* 2019;12:217-33.
2. Kowalski ML, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2013;68:1219-32.
3. Kowalski ML, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
4. Doña I, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
5. Kowalski ML, et al. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-51.
6. Nizankowska-Mogilnicka E, et al. EAACI/GA2LEN guideline: Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
7. Izquierdo Domínguez A, et al. Position Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests with Aspirin/Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;30:1-13.