

Allergie voor NSAID

S. Kerre

Correspondentieadres:
Stefan Kerre
E-mail: stefan@kerre.com

NSAID: DEFINITIE EN CLASSIFICATIE

NSAID's zijn geneesmiddelen die voorgeschreven worden bij de behandeling van inflammatio (koorts, pijn en zwelling) en kennen dan ook een wijd verspreid gebruik. Meestal worden ze systemisch gebruikt (oraal, suppo's, im, iv) maar er bestaan ook topische vormen (voor sportletsels maar ook in de behandeling van aktinische keratosen).

Hun werking berust in hoofdzaak op de acetylering van het cyclo-oxygenase (COX-enzymes) dat tromboxaan en prostaglandines genereert vanuit arachidonzuur. Deze prostaglandines spelen een rol bij het ontstaan van pijn en koorts in een ontstekingsreactie.¹

Daarnaast zijn er ook effecten ten gevolge van onderdrukking van IκB kinase activiteit resulterend in verminderde transcriptie van pro-inflammatoire cytokines.²

Er bestaan minstens twee isovormen van COX-enzymes, namelijk een COX-1 dat constitutief aanwezig is met een bepaalde basisactiviteit, die nog verder gestimuleerd kan worden door inflammatoire stimuli, en een COX-2 dat alleen tot expressie komt na stimulatie. Cox-2-remmers inhiberen enkel de induceerbare vorm van cyclo-oxygenasen en niet de fysiologische vormen zodat ze over het algemeen minder neveneffecten veroorzaken (bijvoorbeeld gastro-intestinale klachten).¹

Het al dan niet selectief inhiberen van COX-2 is een eerste basis voor classificatie van de verschillende NSAID's.

Andere classificaties berusten op hun chemische structuur (tabel 1).

OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES EN NSAID

De prevalentie van overgevoeligheidsreacties voor NSAID wordt geschat op 0,5 tot 2%.³

NSAID'S zijn verantwoordelijk voor ongeveer een kwart van de overgevoeligheidsreacties voor medicatie en behoren tot de belangrijkste oorzaken voor anafylaxie.⁴

Risicofactoren voor het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties zijn chronische urticaria, atopie, vrouwelijk geslacht, jeugdige leeftijd en intermitterend gebruik.^{5,6}

Overgevoeligheidsreacties kunnen op verschillende manieren ingedeeld worden, vanuit klinisch en pathofysiologisch standpunt is een indeling in acute (binnen een paar uren) en laattijdige reacties het meest nuttig.

Acute reacties

Acute reacties: kliniek

Acute reacties treden op binnen een paar uur en manifesteren zich onder de vorm van respiratoire reacties (acute exacerbatie van astma), urticaria, angio-oedeem en anafylaxis.

Men onderscheidt hierbij vier klinische presentatievormen.⁷

- Patiënten met chronisch respiratoir lijden (chronisch astma, chronische sinusitis al dan niet met nasale polyposis) die een acute astma-aanval ontwikkelen na inname van aspirine of NSAID.
- Patiënten met chronische urticaria, die een opstoot van urticaria en/of angio-oedeem ontwikkelen na inname van aspirine of COX-1-

Tabel 1. Classificatie van NSAID'S.

Niet-selectieve COX-inhibitoren	
Acetaten	Diclofenac, indomethacin, sulindac
Fenamaten	Mefenamic acid
Oxicams	Piroxicam
Propionaten	Ibuprofen, ketoprofen, naproxen
Pyrazolones	Phenylbutazone
Salicylaten	Aspirin, diflunisal
Selectieve COX-2-inhibitoren	
Relatief selectief	Meloxicam, nimesulid
Sterk selectief: Coxibs	Eerste generatie: celecoxib tweede generatie: etorcoxib, valdecoxib

inhibitoren (van verschillende chemische groepen). Sommige patiënten presenteren zich met een overgevoeligheid voor NSAID om pas in een latere fase chronische urticaria te ontwikkelen.

- Patiënten zonder een voorgeschiedenis van chronische urticaria die plots urticaria of angio-oedeem ontwikkelen bij inname van aspirine of COX-1-inhibitoren (van verschillende chemische groepen). Atopie blijkt hier een voorbeschikkende factor te zijn.

Naast een meer klassieke presentatie van urticaria en/of, angio-oedeem kunnen deze patiënten zich presenteren met een vrij karakteristiek geïsoleerd faciaal oedeem.

Hoewel ook bij deze patiënten een gelijkwaardige pathogenese met inhibitie van het COX-1 vermoed wordt, blijkt er toch soms tolerantie te bestaan voor bepaalde NSAID's.

In deze drie groepen gaat het dus om multireactors die op verschillende niet chemisch verwante NSAID's reageren, wat een farmacologisch effect doet vermoeden.

- Groep vier behelst single-reactors. Dit zijn patiënten die slechts op één (chemisch) type NSAID reageren (30% van de gevallen van overgevoeligheid voor NSAID). In dat geval behoort een IGE-gemedieerde reactie tot de mogelijkheden. Pyrazolones, diclofenac en proprionzuurderivaten zijn hiervoor de meest gerapporteerde NSAID'S.⁸ Uiteraard kan men slechts van een echte single-reactor spreken indien een eerste reactie bij een multireactor uitgesloten werd, wat implicaties heeft bij de investigatie en de therapeutische aanpak (verbod voor 1 specifieke versus totaalverbod voor alle COX-1-inhibitoren).

De classificatie in deze vier groepen dient in feite nog aangevuld te worden met twee andere groepen, namelijk patiënten waarbij de inname van aspirine of NSAID een acute reactie op voeding of bij inspanning faciliteert (voeding- en inspanninggerelateerde anafylaxis), en patiënten met een systeem-mastocytosis.⁹

Acute reacties: pathofysiologie

Activatie van mastcellen ligt aan de basis van deze acute reacties.

- Dit kan via de immunologische *pathway* met specifieke IGE-antistoffen. Hier dient vooral aan gedacht te worden bij geïsoleerde reacties (of reacties beperkt tot 1 chemische groep) die vooral voorkomen bij pyrazolones, diclofenac en proprionzuurderivaten maar die in principe kunnen optreden bij alle NSAID's en zelfs paracetamol.¹⁰
- Dit kan via een farmacologisch effect, met name een verstoring van het evenwicht tussen remmende en anderzijds stimulerende factoren leidend tot mastcellactivatie. Dit verklaart meteen ook de reactie voor meerdere chemisch niet, maar farmacologisch wel verwante substanties.

Het farmacologische aangrijppingspunt voor NSAID is het arachidonzuurmetabolisme waarin vooral de cyclo-oxygenase-*pathway*, leidend tot productie van prostaatglandines en anderzijds de lipooxygenase-*pathway* leidend tot productie van cysteinyl leukotriënen een hoofdrol spelen.

Inname van NSAID leidt tot een verminderde productie van prostaglandines, in het bijzonder van PGE₂ dat een remmend effect heeft op de activatie van de mastcel en op de productie van cysteinyl leukotriënen.

Cysteinyl leukotriënen (LCT) zijn zeer krachtige inflammatoire mediators die geproduceerd worden door mastcellen, basofielen, eosinofielen en macrofagen.¹¹

Dit kan echter niet verklaren waarom dit farmacologische effect zich niet bij iedereen manifesteert, doch enkel bij voorbeschikte personen en waarom er ook binnen de groep van de multireactorpatiënten verschillende fenotypes (respiratoire versus cutane symptomen, opstoten bij chronische urticaria versus acute urticaria) bestaan.

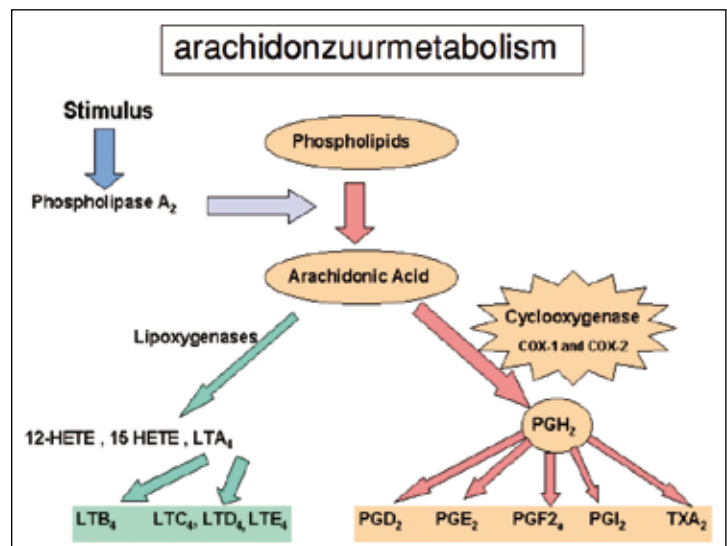
Een mogelijke verklaring hiervoor kan gevonden worden in kleine (genetisch bepaalde) verschillen die bestaan in de talrijke enzymen (meer dan vijftig) en de receptoren die deel uitmaken van de complexe arachidonzuur-*pathway*.¹²

Zo wordt een verhoogde 5-leukotriënen-C₄-synthetaseactiviteit vastgesteld bij patiënten uit de drie groepen van multireactors.¹³

Ook omgevingsfactoren (bijvoorbeeld chronische inflammatie, virale of bacteriële infecties en auto-immuniteit) kunnen een stimulerende invloed op mastcellactivatie uitoefenen en bieden mogelijk een verklaring waarom patiënten bijvoorbeeld eerder respiratoire dan wel cutane symptomen ontwikkelen.¹⁴

Acute reacties: diagnostiek

De diagnostiek moet er op gericht zijn het pathofysiologisch mechanisme te achterhalen omdat het voor de patiënt van wezenlijk belang is of hij in de



Figuur 1. Arachidonzuurmetabolisme met productie van prostaglandines en leukotriënen.

toekomst één (of één chemische) groep dan wel alle COX-1-inhibitoren dient te vermijden.

Een immunologische versus een farmacologische oorzaak kan achterhaald worden door middel van:

- De anamnese waarbij men probeert aanwijzingen te vinden voor een farmacologisch effect (bijvoorbeeld onderliggend chronische urticaria of de geschiedenis van reacties op meerdere chemisch niet-verwante NSAID's)
- Pricktesten, intradermo's zijn in principe alleen zinvol bij IGE-gemedieerde reacties. Aangezien ze weinig gestandaardiseerd zijn en er praktische problemen zijn bij het bereiden ervan riskeren ze negatief te blijven; wat een vals-negatieve immunologische test dan wel een farmacologisch effect zou kunnen betekenen.
- Rasten zijn niet gestandaardiseerd of onbestaande.
- De basofiele activatietest (BAT), gebaseerd op flow cytometrische quantificatie van de mastcel activatiemarker CD63 gemeten na incubatie van witte bloedcellen met een medicament, lijkt veelbelovend en nuttig in bepaalde omstandigheden, doch bij overgevoeligheid voor NSAID weinig zinvol.¹⁵
- Metingen van LTC₄ in de urine. De waarde hiervan kan basaal verhoogd zijn en stijgen bij provocatie met aspirine of NSAID bij patiënten met NSAID-uitgelokte chronische urticaria of bronchospasmen.¹¹
- Provocatietesten zijn in feite de enige betrouwbare testen. Naast de klassieke bezwaren tegen provocatietesten zoals het gevaar op zeer hevige reacties, stellen zich bij NSAID enkele specifieke problemen.
De klassieke provocatietest met het verdachte geneesmiddel is hier weinig zinvol omdat deze niet differentieert tussen een farmacologische en een immunologische oorzaak.

Vanuit praktisch oogpunt kan de volgende benadering zinvol zijn:

1. Bij patiënten met een onderliggend lijden (zoals chronische urticaria) of bij een duidelijk verhaal van een reactie op meerdere niet verwante NSAID'S zou men in principe onmiddellijk het gebruik van paracetamol of een selectieve COX-2-inhibitor kunnen aanraden (eventueel toch voorafgegaan door een provocatietest omdat patiënten, alhoewel zeer uitzonderlijk, hier toch nog op kunnen reageren).
2. Het grootste probleem stellen patiënten zonder chronische urticaria met een verhaal van een geïsoleerde reactie. Het kan hier immers gaan om hetzij een immunologische single-reactor of een eerste reactie bij een farmacologische multireactor. In dat geval kan men provoceren met een andere niet selectieve COX-inhibitor om het onderscheid tussen de 2 te maken.¹⁶

Acute reacties: behandeling

Behandeling van een geneesmiddeleneruptie berust op de eerste plaats op het vermijden van het oorzakelijke medicament en het aanbieden van een alternatief.

Bij NSAID dient hetzij een specifiek (chemisch verwante groep bij singlereactors) hetzij een volledig (farmacologisch, bij multireactors) verbod voor NSAID opgelegd te worden. Alternatieven voor deze patiënten zijn paracetamol of selectieve COX-2-inhibitoren.

Bij absolute nood aan aspirine of NSAID kan desensibilisatie overwogen worden.

Ook hier weer blijkt dat de klinische indeling van belang is; desensibilisatie werkt vooral bij patiënten met respiratoire klachten en blijkt minder effectief bij patiënten met chronische urticaria.¹⁷

Laattijdige reacties

Laattijdige reacties: kliniek

Reacties worden als laattijdig beschouwd indien ze optreden 24 uur na expositie. De belangrijkste huidmanifestaties hiervan zijn: de maculopapuleuze rash, veralgemeend eczeem, de *fixed* drugruptie, erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom, TEN, DRESS en AGEP.

- Maculopapuleuze rash werden reeds beschreven voor pyrazolones, diclofenac, ibuprofen en ook de COX-2 selectieve inhibitoren zoals celecoxib.¹⁸⁻²⁰
- Veralgemeend eczeem kan optreden na systeemexpositie bij een gesensibiliseerde persoon. Voorafgaandelijke sensibilisatie kan het gevolg zijn van topisch gebruik van NSAID zoals met ketoprofen of door kruisreactie zoals die bestaat tussen thiomersal en piroxicam.
- Fixed drug: NSAID'S zijn de frequentste veroorzakers hiervan.^{21,22}
- AGEP: hoewel antibiotica de voornaamste veroorzakers zijn van een AGEP, zijn er meldingen hierover op celecoxib, nimesulide, ibuprofen en paracetamol.²³⁻²⁵
- EEM, SJ, TEN worden slechts uitzonderlijk uitgelokt door NSAID. Het risico bij oxicams ligt hoger. Deze reacties treden meestal op bij oudere patiënten, vrouwen en binnen de eerste maand na het opstarten van de medicatie.^{26,27}
- DRESS werd reeds beschreven voor aspirine, phenylbutazones en celecoxib.²⁸⁻³⁰
- Daarnaast werden ook associaties beschreven met lineaire IGA, erythema nodosum, lichenoïde drugruptiesserumziekte, sweetsyndroom, vasculitis, drug induced lupus en psoriasis alopecia, pseudoporfyria (naproxen en rofecoxib) en foto-overgevoeligheid (naproxen of ketoprofen bij voorafgaandelijke cutane sensibilisatie).³¹⁻³³

Laattijdige reacties: pathofysiologie

Laattijdige reacties zijn T-celgemedieerde type 4-reacties waarbij de finale klinische presentatie afhangt van de belangrijkste effectorcellen (monocyten, eosinofielen, CD4- en CD8-lymfocyten en neutrofielen).³⁴

Recente literatuur toont aan dat bij een DRESS reactivatie van herpesinfecties van belang is in de pathogenese.³⁵

Laattijdige reacties: diagnostiek

- Herkenning van de kliniek en een goede anamnese liggen zoals steeds aan de basis van een correcte diagnostiek.
- Aangezien het om laattijdige reacties gaat is de patchtest de aangewezen tool in in-vivodiagnostiek. De betrouwbaarheid van patchtesten hangt af van praktische aspecten (het tijdstip van uitvoeren, de bereiding van de patchtest, ...), het oorzakelijke medicament en het type reactie. De praktische aspecten van patchtesten bij medicamenteuze erupties werden uitvoerig beschreven door Barbaud.³⁶ In het geval van fixed drugeruptions is het belangrijk de patchtest uit te voeren op de plaats van de eruptie. Bij NSAID blijkt de patchtest betrouwbaar in het geval van nimesulide, piroxicam en etoricoxib. Publicaties over irritatieve patchtestreacties op celecoxib wijzen op het gevaar van vals positieve testen.³⁸ Uiteraard dient er ook rekening gehouden te worden met vals-negatieve reacties.³⁹ Het risico op het uitlokken van reacties blijkt zelfs bij de meest hevige drugeruptions eerder klein te zijn, waardoor patchtesten als veilig kunnen worden beschouwd.³⁹
- Provocatietesten kunnen gepaard gaan met een hoog risico op hevige reacties en dienen slechts bij uitzondering gebruikt te worden.
- Hoewel de lymfocytentransformatietest de aangewezen test is voor in-vitrodiagnostiek in het geval van laattijdige reacties, en reeds succesvol gebruikt bij reacties op celecoxib, blijft de praktische uitvoering moeilijk en controversieel.⁴⁰

Laattijdige reacties: behandeling

Vermijden van het oorzakelijke medicament is de voornaamste conclusie bij drugeruptions. Hoewel theoretisch kruisreacties mogelijk zijn binnen dezelfde chemische groep, blijkt dit in de praktijk niet steeds het geval.⁴¹ Voor de coxibs zijn er tegenstrijdige resultaten in verband met potentiële kruisreacties met sulfonamides.⁴²

LITERATUUR

1. Rijkers GT, Kroese FGM. *Immunologie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
2. Mortaz E, Redegeld FA, Nijkamp FP, Engels F. Dual effects of acetylsalicylic acid on mast cell degranulation, expression of cyclooxygenase-2 and release of pro-inflammatory cytokines. *Biochem Pharmacol* 2005;69(7):1049-57.
3. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1591.
4. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33(8):1033-40.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(1):101-6.
6. Strom BL, Carson JL, Morse ML, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987;30(10):1142-8.
7. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;66(7):818-29.
8. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(4):293-7.
9. Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Dramatic augmentation of wheat allergy by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5):712-3.
10. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(1):60-4.
11. Schäfer D, Maune S. Pathogenic Mechanisms and In Vitro Diagnosis of AERD. *J Allergy* 2012;1-18.
12. Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy* 2012;42(12):1772-81.
13. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, et al. The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(5):375-82.
14. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):39-57.
15. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 May;7(3):349-55.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.nl.