

## Anafylactische reacties bij NSAID's

Een anafylactische reactie is een ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische overgevoeligheidsreactie, met als symptomen een of meer van de volgende: urticaria en pruritus, angioedeem, rhinorroe en niezen, conjunctivitis, bronchospasme en stridor, buikkrampen en diarree, misselijkheid en braken en arritmieën en hypotensie[1]. Voor een uitgebreidere bespreking van dit beeld wordt verwezen naar de achtergrondinformatie over anafylaxie.

Een anafylactische reactie kan afhankelijk van het onderliggend mechanisme worden verdeeld in allergische en niet-allergische anafylactische reacties. Bij een allergische anafylaxie is er sprake van specifieke allergische (IgE) antilichamen en is er voorafgaande aan de reactie sensibilisatie opgetreden, dat wil zeggen dat de allergische antilichamen zijn aangemaakt bij een eerdere blootstelling. Bij niet-allergische anafylaxie is er sprake van spontane mestceldegeneratie [2]. Voor NSAIDs wordt in het algemeen aangenomen dat er sprake is van het laatste mechanisme, alhoewel er ook aanwijzingen zijn in de literatuur dat mogelijk toch een allergisch mechanisme een rol speelt [3-7]. Dit zou dan een verklaring kunnen zijn voor het gegeven dat sommige patiënten anafylactisch reageren op een bepaald NSAID, maar vervolgens niet reageren op een verwant NSAID.

Klinisch zijn de beide typen anafylaxie niet van elkaar te onderscheiden voor wat betreft symptomencomplex en ernst.

NSAIDs kunnen een direct effect uitoefenen op een mestcel, wat tot een niet-allergische anafylactische reactie leidt. De mestcel is een immunologische cel in huid en slijmvliezen, die vol zit met vaso-actieve stoffen en die bij ontlading van deze inhoud weer andere mestcellen kan prikkelen om ook te degranuleren. Het directe effect van NSAIDs op de mestcel bestaat uit een verstoring van het arachidonzuurmetabolisme, door remming van cyclo-oxygenase 1 (COX-1). Hierdoor treedt activatie van het complementsysteem en leukotriënen op en daardoor kan de mestcel worden aangezet tot degranulatie [7]. Hierbij is geen eerdere blootstelling noodzakelijk, een dergelijke reactie kan bij de eerste toediening al optreden. Overigens kunnen bijvoorbeeld ook röntgencontrastmiddelen en opiaten via een direct effect op de mestcel een niet-allergische anafylactische reactie veroorzaken.

Bij sommige patiënten kan er sprake zijn van een trias bestaande uit astma, neuspoliepen en aspirine intolerantie. Deze patiënten reageren vooral met acute neusverstopping/loopneus en bronchospasmen op blootstelling aan een NSAID [8].

Ook zijn er patiënten die uitsluitend met urticaria reageren op blootstelling aan een NSAID. Deze patiënten hebben vaker last van urticaria die door uiteenlopende prikkels kunnen worden uitgelokt. Zo zou 20-30% van de mensen met chronische idiopathische urticaria exacerbaties hiervan ervaren na blootstelling aan een NSAID [8].

Het merendeel van de patiënten die een anafylactische reactie hebben op een NSAID zijn kruisovergevoelig voor meerdere NSAIDs. Deze kruisovergevoeligheid hangt mogelijk samen met de mate van COX-1 inhibitie. De meeste, maar niet alle patiënten verdragen wel paracetamol. Ook de selectieve COX-2 remmers kunnen voor deze groep een alternatief zijn [9-12]. Er zijn echter ook case reports van anafylactische reacties op selectieve COX-2 remmers [13-15].

Op basis van hun structuur worden de NSAIDs als volgt ingedeeld:

*Azijnzuurdervaten:* diclofenac, indometacine

*Oxicamderivaten:* meloxicam, pyroxicam

*Propionzuurderivaten:* ibuprofen, naproxen

*Salicylaten:* acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium

*Overige:* celecoxib, propyfenazon, rofecoxib, valdecoxib

Helaas biedt de chemische structuur onvoldoende houvast voor het voorspellen van de kans op recidief.

In het geval van een anafylactische reactie op een NSAID verdient het aanbeveling om patiënt te verwijzen naar een specialist met ervaring in de diagnostiek van anafylaxie, tenzij de patiënt kan volstaan met een (lieft goed omschreven) advies welke medicamenten levenslang gecontraïndiceerd zijn. Dat een goede communicatie tussen arts en apotheker en patiënt hierbij van groot belang is moge duidelijk zijn.

Diagnostiek in de vorm van huidtesten of laboratoriumonderzoek (IgE bepaling met een RAST-test) is vaak niet mogelijk, omdat bij het merendeel van de reacties op een NSAID er geen IgE aantoonbaar is. Wel bestaat er de mogelijkheid om onder gecontroleerde omstandigheden een provocatie test te verrichten met het verdachte geneesmiddel of met een alternatief [16]. In bepaalde gevallen kan er worden overgegaan tot geleidelijke desensibilisatie, waarna het betreffende NSAID in onderhoudstherapie goed verdragen wordt [17].

In de Lareb databank staan meerdere meldingen van anafylactische reacties op NSAIDs, niet alleen op aspirine, diclofenac en ibuprofen, maar ook op rofecoxib en celecoxib en op propyphenazon. Vooral deze laatste, in combinatie met paracetamol en coffeine zonder recept verkrijgbaar als onder andere Saridon®, wordt vaak niet als NSAID herkend.

## Literatuur:

1. Gerth van Wijk R, Van Cauwenberge PB, Johansson SG. [revised terminology for allergies and related conditions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;146(48):2289-93.
2. Murrant T, Bihari D. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Int J Clin Pract* 2000;54:322-8
3. Vodegel RM, Kardaun SH. Periorbitale zwelling bij gebruik van carbasalaatcalcium. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(31):1550-4
4. Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2002;6:24-9
5. Berkes E. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin rev Allergy Immunol* 2003;24(2):137-48
6. Jonker MJ, Bruynzeel DP. Anaphylactic reaction elicited by patch testing with diclofenac. *Contact Dermatitis* 2003;49:114-5
7. Corominas M. Mechanisms Implicated in adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp allergy* 1998;28(supp 4):41-5
8. Reed CE, Eltis EF, Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy Principles and Practices*. Hoofdstuk 87. Edited by Middleton E. Jr. 5<sup>th</sup> ed. 1998. Mosby, St Louis USA
9. Ahlbach SEA, Usadel KH, Kaufmann R, Boehnicke WH, [the selective cyclooxygenase-2-inhibitor celecoxib is a safe alternative in patients with pseudoallergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Med Klin (Munich)* 2003;98(5):242-4
10. Senna GE, Passalacqua G, et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allerg Immunol* 2003;35(10):393-6
11. Muñoz-Bellido FJ, Terrón M, León A. Safety of rofecoxib in nonsteroidal anti-inflammatory drugs intolerance. *Allergy* 2003;58:1072-5
12. Quieralte J, Delgado J, Saenz de San Pedro B, Lopez-Pascual E, Nieto MA, Ortega N, Florido JF, Conde J. Safety of the new selective cyclooxygenase type 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib in patients with anaphylactoid reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(4):360-4
13. Schellenberg RR, Isserow SH. Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. *N Eng J Med* 2001;345(25):1856
14. Grob M, Pichler WJ, Wuthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002;57(3):264-5
15. Cagnon R, Julien M, Gold P. Selective celecoxib-associated anaphylactoid reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1404-5
16. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63
17. Phaff RA, Gerth van Wijk R, NAbers J, Dieges PH. [desensitization in intolerance to acetylsalicylic acid]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(50):2283-6