



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## **NSAID overgevoeligheid bij volwassenen**

# Inhoudsopgave

NSAID overgevoeligheid bij volwassenen	1
Inhoudsopgave	2
Huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen bij NSAID	3
Laboratoriumonderzoeken bij NSAID	5
Provocatietesten bij NSAID	13

## Huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen bij NSAID

### Uitgangsvraag

Wat zijn de sensitiviteit, de specificiteit, de positief en negatief voorspellende waarde van huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen bij de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD ten opzichte van de orale provocatietest met NSAID's?

### Aanbeveling

Aanbevolen wordt om huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen niet uit te voeren ter diagnose van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD.

### Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

Het toepassen van huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen is afhankelijk van het mechanisme van de overgevoelighedsreactie. Huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen worden gebruikt bij het aantonen van respectievelijk IgE-gemedieerde en T-cel gemedieerde aandoeningen.

### Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	Volgens bestaande wetenschappelijke artikelen, aanbevelingen en internationale richtlijnen is er geen bewijs dat huidpriktesten, intracutane en epicutane testen een toegevoegde diagnostische waarde hebben bij niet-immunologisch gemedieerde overgevoelighedsreacties, inclusief NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD.
-------------------	---

### Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag zijn geen studies gevonden waarin de diagnostische accuratesse van huidpriktesten, intracutane testen en epicutane testen is vergeleken met een orale provocatietest bij patiënten met verdenking op NERD. Ter beantwoording van de uitgangsvraag zijn wetenschappelijke artikelen en richtlijnen nageslagen. De samenvatting van literatuur is in de evidencetabellen van deze module weergegeven.

Aangezien NSAID overgevoeligheid bij NERD een niet-immunologisch gemedieerde mechanisme heeft, zijn huidpriktesten, intracutane en epicutane testen niet zinvol<sup>1</sup>.

### Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag zijn wetenschappelijke artikelen, richtlijnen en de referenties hiervan nageslagen. Er is gezocht met een sneeuwbal methode in de databases PubMed en Embase vanaf januari 2000 tot december 2015 naar internationale richtlijnen betreffende NERD. Aangezien de systematische search geen artikelen heeft opgeleverd waarin deze testen vergeleken zijn met orale provocatietesten bij volwassen patiënten met verdenking op NERD, is geen GRADE toegepast.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-03-2017

Laatst geautoriseerd : 21-03-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-712.
- 2 - 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;66:818-829.
- 3 - Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-1232.
- 4 - Ortega N, Dona I, Moreno E, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:308-323.
- 5 - Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:507-24, vii-viii.
- 6 - Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7:312-320.

## Laboratoriumonderzoeken bij NSAID

### Uitgangsvraag

Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van het laboratoriumonderzoek ten opzichte van een provocatietest met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in de volgende sub-uitgangsvragen:

- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de **cellular allergen stimulation test (CAST)** ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?
- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de **basophil activation test (BAT, flowcytometrie)** ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?
- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de **aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) generation assay** ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID-overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?
- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de bepaling van de **leukotrieën E4 (LTE4)** in de urine ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID-overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?
- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de bepaling van de **15-epimer of lipoxin A4 (15-epi-LXA4)** in de urine ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID-overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?
- Wat zijn de specificiteit, de sensitiviteit, de positief en negatief voorspellende waarde van het bepalen van **eicosanoïden** in de uitademingslucht ten opzichte van de provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij volwassen patiënten in het kader van NERD?

### Aanbeveling

Aanbevolen wordt om geen standaard bloedtesten (cellular allergen stimulation test, basophil activation test, aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation assay), urinetesten (leukotrieën E4, 15-epi-lipoxin A4) of metingen van eicosanoïden in de uitademingslucht uit te voeren voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs en onderzoeksaanbevelingen

Er zijn slechts enkele observationele studies gevonden die relevant bleken voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De kwaliteit van het bewijs hiervan wordt op basis van het toepassen van het QUADAS-2 instrument en GRADE, als laag beoordeeld. Slechts bij één cross-sectionele studie is de kracht van bewijs als matig beoordeeld.

De diagnostische waarde van CAST en BAT voor de diagnose van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD blijkt beperkt te zijn, voornamelijk door een lage sensitiviteit van deze testen ten opzichte van een orale provocatie en voorgeschiedenis. Hoewel het gebruik van de 15-HETE generation assay voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD potentie lijkt te hebben, is aanvullend onderzoek in een grotere patiëntenpopulatie wenselijk om deze resultaten te verifiëren.

Aan de andere hand heeft het bepalen van LTE4 in de urine een tamelijk hoge positief en negatief voorspellende waarde en zou zinvol kunnen zijn voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD. Het bepalen van de ratio tussen de urine gehalten van LTE4 en 15-epi-LXA4 kan interessant zijn voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij patiënten met verdenking op NERD. Echter, de bevindingen over de diagnostische accuratesse van de ratio zijn verkregen met als referentietest een intraveneuze provocatie met aspirine, wat niet de gouden standaard is in Europa. Intraveneuze provocatietesten met aspirine worden in Nederland niet gebruikt wat het lastig maakt om deze resultaten naar de Nederlandse zorg te extrapoleren.

De meting van cysteinyl-leukotriënen en metabolieten van prostaglandinen in het EBC kan van waarde zijn voor het vaststellen van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD, maar vooralsnog is onduidelijk of behandeling met corticosteroïden het resultaat van de meting van het condensaat kan beïnvloeden.

Op basis van de literatuur kan geconcludeerd worden dat geen van de onderzochte laboratoriumonderzoeken voor de diagnose van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD op dit moment voldoende gevalideerd is voor dagelijks gebruik in de klinische praktijk.

### **Patiëntperspectief en perspectief van de professional**

Uit het perspectief van de patiënt zou een betrouwbare *in vitro* test voor het vaststellen van NERD wenselijk zijn. Hier zijn minder risico's aan verbonden, de tijdsbelasting is lager en de bloedtest kan overal worden afgenomen. De voordelen voor de zorgprofessional zijn dat de diagnostiek direct kan worden uitgevoerd zonder de inzet van gespecialiseerd personeel en faciliteiten zoals vereist voor een *in vivo* diagnostiek.

## **Inleiding**

Diverse *in vitro* testen zijn in ontwikkeling voor patiënten met NERD, maar nog geen enkel van deze testen is door internationale richtlijnen aanbevolen voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD<sup>1</sup>. Deze module tracht inzicht te geven in de toegevoegde diagnostische waarde van de onderstaande laboratoriumonderzoeken ten opzichte van de provocatietest met aspirine bij verdenking op NERD.

### 1. Bloedtesten:

- **Cellular allergen stimulation test (CAST):** *in vitro* meting van cysteinyl-leukotriënen uitgescheiden door de geïsoleerde leukocyten na incubatie met een allergeen (aspirine of een andere NSAID) met behulp van de enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA).
- **Basophil activation test (BAT):** flowcytometrische meting van de *in vitro* expressie van CD63, CD69 en CD203c op het celmembraan van met aspirine gestimuleerde basofiele granulocyten.
- **Aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) generation assay:** de meting van 15-HETE gegenereerd door perifeer bloed leukocyten na stimulatie met aspirine met behulp van de ELISA.

## 2. Urinetesten:

- **Leukotrieën E4 (LTE4)** in de urine: ELISA-meting van LTE4, een eicosanoïde.
- **15-Epimer of lipoxin A4 (15-epi-LXA4)** in de urine: meting van 15-epi-LXA4 (één van de eicosanoïden geproduceerd tijdens cel interactie, beïnvloed door aspirine) met ELISA en high performance liquid chromatography.

## 3. Metingen in de uitademingslucht:

- **Eicosanoïden in exhaled breath condensates (EBC):** meting van eicosanoïden in het EBC door massaspectrometrie.

## Conclusies

### Cellular allergen stimulation test (CAST)

<b>Zeer laag GRADE</b>	De sensitiviteit van de CAST voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest is mogelijk 25%, de specificiteit is mogelijk 92%, de PVW is mogelijk 29% en de NVW is mogelijk 91% <sup>3</sup> .
------------------------	---

### Basophil activation test (BAT)

<b>Zeer laag tot laag GRADE</b>	De sensitiviteit van BAT(CD63) met lysine-aspirine voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest is mogelijk 30-33%, de specificiteit ligt mogelijk tussen 40%-75%, de PVW is mogelijk 14% en de NVW is mogelijk 90% <sup>2,4</sup> . De sensitiviteit van BAT(CD203c) met lysine-aspirine voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest is mogelijk 16.7%-70.0%, de specificiteit is mogelijk 45%-100%, de PVW is mogelijk 100% en de NVW is mogelijk 91% <sup>2,4</sup> .
---------------------------------	---

### Aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) generation assay

<b>Zeer laag GRADE</b>	De sensitiviteit van de 15-HETE generation assay voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest is mogelijk 83%, de specificiteit is mogelijk 82%, de PVW is mogelijk 79% en de NVW is mogelijk 86% <sup>5</sup> .
------------------------	---

### Leukotrieën E4 (LTE4) in de urine

<b>Matig tot laag GRADE</b>	Het bepalen van LTE4 in de urine (voorafgaand aan de provocatie) voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest heeft waarschijnlijk een sensitiviteit van 87.50%-92.90% en een specificiteit van 93.75%-95.00% <sup>7,8</sup> . De PVW van het bepalen van LTE4 in de urine (voorafgaand aan de provocatie) ten opzichte van een orale provocatietest is waarschijnlijk 93% en de NVW is waarschijnlijk 95% <sup>8</sup> .
-----------------------------	--

### Ratio tussen LTE4 en 15-epi-LXA4 in de urine

<b>Zeer laag GRADE</b>	De sensitiviteit, de specificiteit, de NVW en de PVW van het bepalen van de ratio tussen de urine gehalten van LTE4 en 15-epi-LXA4 voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een intraveneuze provocatie met aspirine als referentietest zijn niet vermeld in de beschikbare literatuur alsmede een diagnostisch relevante afkapwaarde van deze ratio.
------------------------	--

#### Eicosanoïden in exhaled breath condensates (EBC)

<b>Zeer laag GRADE</b>	De meting van cysteinyl-leukotriënen en metaboliëten van prostaglandinen in het EBC bij de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatietest als referentietest heeft mogelijk een sensitiviteit van 92.9%, een specificiteit van 50.0%, een PVW van 56.5% en een NVW van 90.9% <sup>8,9</sup> .
------------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving van de studies*

Voor de bloedtesten zijn vier artikelen geselecteerd: één prospectieve studie over CAST, één retrospectieve studie naar de voorspellende waarde van de 15-HETE generation assay en twee studies over BAT<sup>2-5</sup>. Eén van de BAT studies is prospectief van opzet en bij de andere is de manier van patiënteninclusie onvoldoende beschreven<sup>2, 4</sup>. Voor de urinetesten zijn de gegevens uit drie artikelen gebruikt<sup>6-8</sup>. Twee artikelen over de metingen van eicosanoïden in de uitademingslucht hebben aan de inclusiecriteria voldaan<sup>8, 9</sup>. Alle studies, behalve één cross-sectioneel onderzoek naar de voorspellende waarde van LTE4 meting in de urine<sup>7</sup>, hadden een case-control opzet. In 4 van de geïncludeerde studies is de diagnose NERD op basis van een orale provocatietest met aspirine en in de voorgeschiedenis (bij een gedeelte van de studiegroep) gesteld. In 3 studies is de NERD geverifieerd met een orale provocatietest en in 1 studie met een intraveneuze provocatie met aspirine.

### *Resultaten*

#### 1. Bloedtesten

De studie van Bavbek *et al.* naar de voorspellende waarde van cellular allergen stimulation test (CAST) is uitgevoerd bij 40 patiënten met NERD, 13 astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid en 26 gezonde vrijwilligers<sup>3</sup>. Tijdens CAST is de concentratie van cysteinyl-leukotriënen na stimulatie met aspirine significant hoger bij patiënten met NERD ten opzichte van aspirine-tolerante patiënten<sup>3</sup>. De specificiteit van CAST is 92% en de NVW is 91%<sup>3</sup>. Echter, CAST heeft lagere sensitiviteit (25%) en PVW (29%) bij patiënten met NERD in deze studie<sup>3</sup>.

De diagnostische waarde van BAT met CD63 en CD203c is onderzocht in twee studies met in totaal 28 patiënten met NERD, 12 astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid en 22 gezonde vrijwilligers. Deze studies hebben aangetoond dat de sensitiviteit van BAT (CD63) met lysine-aspirine 30.0%-33.3% bedraagt en de specificiteit tussen 40%-75% ligt<sup>2, 4</sup>. De NVW van BAT (CD63) is 14% en de PVW is 90%<sup>4</sup>. De sensitiviteit van BAT (CD203c) varieert tussen 16.7% en 70.0% en de specificiteit is tussen 45% en 100%<sup>2, 4</sup>. De NVW van BAT (CD203c) is 100% en de PVW is 91%<sup>4</sup>. De studie van Celik *et al.* vermeldt de sensitiviteit van BAT (CD69) van 80% en de specificiteit van 34% (berekend op basis van de gegevens van 10 patiënten met NERD en 10 gezonde deelnemers)<sup>2</sup>. De NVW en PVW voor BAT (CD69) zijn in deze studie niet vermeld<sup>2</sup>.



Uit de studie van Kowalski *et al.* naar de diagnostische waarde van aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) generation assay in perifeer bloed leukocyten van 43 astmapatiënten met chronische rhinosinusitis en NSAID overgevoeligheid, 35 astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid in de voorgeschiedenis en 17 gezonde vrijwilligers blijkt de sensitiviteit van deze test 83% en de specificiteit 82% te zijn<sup>5</sup>. De PVW is 79% en de NVW is 86%<sup>5</sup>.

## 2. Urinetesten

In de studie van Celejewska-Wójcik *et al.* is leukotrieën E4 (LTE4) in de urine gemeten tijdens een placebogecontroleerde orale provocatietest (OPT) met aspirine bij 24 patiënten met chronische rhinosinusitis en neuspoliepen<sup>7</sup>. De mediaan van de baseline LTE4 urine gehalte is 7,5 maal hoger bij patiënten met NERD ten opzichte van de rest van de studiepopulatie zonder NSAID overgevoeligheid<sup>7</sup>. De sensitiviteit en specificiteit van de pre-test LTE4 (gemeten 2-4 uur voor de orale provocatie) zijn respectievelijk 87.50% en tussen de 37.50%-93.75%<sup>7</sup>. De grote range van de specificiteit heeft te maken met de verschillende gekozen afkapwaarden voor LTE4 gehalte in de urine<sup>7</sup>. De afkapwaarde van pre-test LTE4 van 859 pg/mg creatinine heeft de hoogste specificiteit (93.75%). De afkapwaarde van post-test LTE4 van 940 pg/mg creatinine heeft een sensitiviteit van 100% en de specificiteit van 93%<sup>7</sup>. De NVW en PVW zijn niet vermeld.

In de studie van Sanak *et al.* bij 34 astmapatiënten is het gehalte van LTE4 in urine voor de provocatie met aspirine en 2 uur na afloop van de provocatie bij astmapatiënten bepaald<sup>8</sup>. De sensitiviteit van de baseline (voor de provocatie gemeten) LTE4 is 92.9%, de specificiteit is 95.0%, de PVW is 92.9% en de NVW is 95.0% (bij een afkapwaarde van LTE4 boven 626 pg/mg creatinine)<sup>8</sup>. De meting van post-test LTE4 in de urine heeft een sensitiviteit van 92.9%, een specificiteit van 100%, een PVW van 93.0% en een NVW van 95.2% (bij een afkapwaarde van LTE4 van 493 pg/mg creatinine)<sup>8</sup>.

De studie van Yamaguchi *et al.* vergelijkt de baseline concentratie van LTE4, lipoxin A4 (LXA4) en 15-epimer van lipoxin A4 (15-epi-LXA4) in de urine van 31 astmapatiënten met en zonder aspirine overgevoeligheid en 10 gezonde vrijwilligers<sup>6</sup>. De diagnose van NERD is geverifieerd aan de hand van een intraveneuze provocatie met lysine-aspirine twee jaar voor de metingen<sup>6</sup>. De diagnostische accuratesse van de studies is met behulp van de receiver operator characteristic (ROC) curves bepaald. Uit dit artikel blijkt het gehalte van LTE4 in urine hoger te zijn bij de patiënten met NERD dan bij de aspirine tolerante patiënten. Het gehalte van 15-epi-LXA4 in urine is lager bij patiënten met NERD ten opzichte van patiënten zonder aspirine overgevoeligheid. De ratio tussen de gehalten van LTE4 en 15-epi-LXA4 in urine is de meest accurate parameter voor het bewijzen van aspirine overgevoeligheid (area under ROC curve 0.98 (95% BI, 0.89–0.99) in vergelijking met het meten van de gehalten van LTE4 (0.79; 95% BI, 0.58–0.91), LXA4 (0.70; 95% BI, 0.48–0.85) of 15-epi-LXA4 (0.91; 95% BI, 0.74–0.97) in urine<sup>6</sup>. De sensitiviteit, de specificiteit, de NVW en de PVW zijn niet vermeld.

## 3. Metingen van eicosanoiden in de uitademingslucht

Twee studies door Sanak *et al.* hebben de voorspellende waarde van de concentratie van eicosanoiden in exhaled breath condensates (EBC) van astmapatiënten onderzocht<sup>8, 9</sup>. De eerste studie beoordeelde de voorspellende waarde van het meten van cysteinyl-leukotriënen en prostaglandinen (PGE2, PGF2a, 9α11β-PGF2α en iso-PGF2) in het EBC voor en na een orale provocatietest met aspirine bij 34 patiënten met astma (zonder en met NSAID overgevoeligheid) behandeld met corticosteroïden en 10 gezonde vrijwilligers<sup>8</sup>. Er zijn geen verschillen gevonden in de concentraties van PGE2, PGF2a en iso-PGF2 tussen de astmapatiënten en de

controlegroep (gezonde vrijwilligers)<sup>8</sup>. De uitademingslucht van astmapatiënten met NSAID overgevoeligheid voor en na de provocatie is gekenmerkt door een lage concentratie van  $9\alpha 11\beta$ -PGF<sub>2</sub><sup>8</sup>. Het meten van  $9\alpha 11\beta$ -PGF<sub>2</sub> in het EBC voor de provocatie heeft een sensitiviteit van 92.9%, een specificiteit van 50.0%, een PVW van 56.5% en een NVW van 90.9% (bij de afkapwaarde van  $9\alpha 11\beta$ -PGF<sub>2</sub> van onder 5.85 pg/ml)<sup>8</sup>. De specificiteit van het meten van cysteinyl-leukotriënen in het EBC na de provocatie is 78.6% en de specificiteit is 75.0%, de PVW is 68.8% en de NVW is 83.3% (bij een afkapwaarde van cysteinyl-leukotriënen van 1pg/ml)<sup>8</sup>. Omdat de concentratie van cysteinyl-leukotriënen in het EBC bij astmapatiënten behandeld met corticosteroïden lager is dan bij patiënten die geen corticosteroïden gebruiken, heeft het bepalen cysteinyl-leukotriënen in het EBC een beperkte diagnostische waarde bij deze groep patiënten<sup>8</sup>.

De andere studie heeft een verhoogde concentratie van bepaalde eicosanoiden (zoals 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE) en metabolieten van prostaglandinen E2 en D2 in het EBC van astmapatiënten met NSAID overgevoeligheid (n=62) aangetoond ten opzichte van gezonde vrijwilligers (n=38) en astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid (n=53)<sup>9</sup>. Een verlaagde concentratie van cysteinyl-leukotriënen in het EBC van astmapatiënten met NSAID overgevoeligheid is waargenomen bij het vergelijken van astmapatiënten met en zonder NSAID overgevoeligheid. Het evalueren van de eicosanoïde profiel van EBC resulteerde in een 92% correcte classificatie van patiënten met NERD<sup>9</sup>. De sensitiviteit, de specificiteit, de NVW en de PVW zijn in deze studie niet vermeld.

### *Bewijskracht*

In de voor deze module geselecteerde studies is de kans op bias per uitkomstmaat beoordeeld, gebruikmakend van internationaal aanbevolen QUADAS-2-instrument voor de beoordeling van diagnostische studies. De bewijskracht van de studies is met het GRADE-instrument beoordeeld.

De sensitiviteit en de specificiteit afkomstig uit de individuele artikelen en, waar mogelijk, een range van sensitiviteit en specificiteit zijn gebruikt in deze review. De afwaardering van de kwaliteit van bewijs bij de GRADE-beoordeling is gedaan op basis van de studie opzet (case-controle studies zijn met 1 punt afgewaardeerd), het risico op bias (aan de hand van het QUADAS-2 instrument), de categorieën 'indirectness' (betreft de orale provocatietest (referentietest) en verschillen in patiëntenkarakteristieken) en 'imprecision' (vooral bepaald door de grootte van de patiëntenpopulatie). De categorie 'inconsistency' kon vaak niet beoordeeld worden, omdat slechts een studie was geselecteerd per diagnostische test. De scores op de verschillende domeinen van het QUADAS-2-instrument van de geïncludeerde studies en de tabellen met GRADE beoordeling zijn te vinden onder 'aanverwant'.

De meeste geïncludeerde studies zijn kleinschalig en experimenteel van karakter. De conclusies over de toegevoegde waarde van de CAST-test, 15-HETE generation assay en de bepaling van 15-epi-LXA zijn getrokken aan de hand van gegevens afkomstig uit slechts één artikel per test.

De beperkingen van de gevonden studies betreffen onvoldoende beschrijving van methoden van patiënteninclusie, de slechte definiëring van in- en exclusiecriteria, het ontbreken van toelichting voor de gekozen afkapwaarden voor het bepalen van diagnostische accuratesse en het ontbreken van informatie over de blindering. De case-controle opzet van de meeste studies en het gebruik van gegevens van gezonde studiedeelnemers bij de bepaling van diagnostische accuratesse kunnen van invloed zijn geweest op de

gerapporteerde cijfers van sensitiviteit en specificiteit van de indextesten (laboratoriumonderzoek). De inclusie van gezonde vrijwilligers kan leiden tot hogere sensitiviteit en specificiteit dan bij het vergelijken van deze groep met patiënten met neuspoliepen en/of astma zonder NSAID overgevoeligheid.

De generaliseerbaarheid van de bevindingen wordt gelimiteerd door het gebrek aan consistentie van de toegepaste referentietesten tussen de studies en door de verschillen van de patiëntenkarakteristieken (zoals de aanwezigheid van neuspoliepen of chronische rhinosinusitis). In enkele studies hebben patiënten met de anamnese passend bij NERD geen orale provocatie ondergegaan, maar de gegevens zijn wel gebruikt bij het bepalen van diagnostische accuratesse.

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de bovengenoemde sub-uitgangsvragen. De sensitiviteit, de specificiteit, de negatief en positief voorspellende waarde van de *in vitro* diagnostische testen zijn gebruikt als uitkomstmaten. In de databases PubMed en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar de studies van laboratoriumonderzoek bij NERD in het Engels en zonder beperking op study design, die van 1 januari 2000 tot 31 december 2015 zijn gepubliceerd. De zoekstrategie is weergegeven onder 'Zoekverantwoording'.

Studies zijn geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: diagnostische accuratesse studies bij volwassen patiënten met NERD, vergelijking van *in vitro* testen versus provocatie met aspirine bij volwassen patiënten met NERD en voldoende datapresentatie, van minimaal één van de volgende uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde en positief voorspellende waarde. De literatuurzoekactie leverde 199 treffers op. Op basis van de titel en het abstract zijn in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, zijn vervolgens 24 studies geëxcludeerd op basis van de volgende criteria: geen vergelijking met een provocatietest, proof-of-concept studies, patiëntenpopulatie afwijkend van de PICO-vraag (in termen van leeftijd of diagnose), onvoldoende informatie over de uitkomstmaten. Acht onderzoeken zijn definitief geselecteerd en opgenomen in de literatuuranalyse.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-03-2017

Laatst geautoriseerd : 21-03-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:312-320.
- 2 - Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, Saini SS, Adkinson NF. Effect of *in vitro* aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1522-1531.
- 3 - Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149:58-64.

- 4 - Bavbek S, Ikinciogullari A, Dursun AB, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:261-270.
- 5 - Kowalski ML, Ptasińska A, Jedrzejczak M, et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest). *Allergy.* 2005;60:1139-1145.
- 6 - Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A(4) are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1711-1718.
- 7 - Celejewska-Wojcik N, Mastalerz L, Wojcik K, et al. Incidence of aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and diagnostic value of urinary leukotriene E4. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122:422-427.
- 8 - Sanak M, Kielbasa B, Bochenek G, Szczeklik A. Exhaled eicosanoids following oral aspirin challenge in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1899-1904.
- 9 - Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1141-7.e2.

# Provocatietesten bij NSAID

## Uitgangsvraag

- Wat zijn de sensitiviteit, de specificiteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de bronchiale provocatietest met lysine-aspirine ten opzichte van een orale provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD bij volwassen patiënten?
- Wat zijn de sensitiviteit, de specificiteit, de positief en negatief voorspellende waarde van de nasale provocatietest (met lysine-aspirine of ketorolac) ten opzichte van een orale provocatie met aspirine voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD bij volwassen patiënten?

## Aanbeveling

Bij patiënten met verdenking op NERD dient de keuze van het type provocatie (oraal, bronchiaal of nasaal) te worden gemaakt door de behandelende specialist aan de hand van de individuele karakteristieken van de patiënt (zie 'EAACI-protocollen voor provocatietesten bij NSAID' onder aanverwant).

Aanbevolen wordt om bij voorkeur een orale provocatie met aspirine voor diagnostiek van NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD uit te voeren.

Wanneer een bronchiale of nasale provocatietest worden uitgevoerd en deze negatief uitvallen, wordt aanbevolen om een orale provocatietest met aspirine uit te voeren.

De werkgroep adviseert om de internationaal aanbevolen standaard protocollen voor nasale, bronchiale en orale provocaties van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) te gebruiken (zie 'EAACI-protocollen voor provocatietesten bij NSAID' onder aanverwant).

## Overwegingen

### Algemene overwegingen

De afdeling waarin de provocatietesten plaatsvinden dient te beschikken over de benodigde faciliteiten voor de opvang van een anafylactische reactie en intensive care mogelijkheden. Voor uitgebreide overwegingen rondom de organisatie van zorg bij provocatietesten wordt de lezer verwezen naar de richtlijn "Voedselprovocatie" ontwikkeld door de NVvA.

### Kwaliteit van bewijs

De beperkingen van de gevonden studies betreffen het beperkte aantal studies en studiedeelnemers, de slechte beschrijving van methoden van patiënten inclusie en patiëntenkarakteristieken alsmede de geringe vergelijkbaarheid van gebruikte provocatieprotocollen. De patiëntenpopulaties van de verschillende studies zijn vaak slecht gekarakteriseerd, waardoor goed vergelijken lastig is. De generaliseerbaarheid van de bevindingen is ook gelimiteerd, omdat provocatieprotocollen uit de geïncludeerde studies mogelijk niet direct naar de Nederlandse praktijk kunnen worden overgenomen. Andere beperkingen betreffen de verschillen in het uitvoeren van de testen, de niet rechtstreekse vergelijking van de resultaten van de index- en referentietesten en het gebruik van verschillende test geneesmiddelen (ketorolac en lysine-aspirine) bij nasale provocaties.

De kwaliteit van bewijs is negatief beïnvloed door het vaak samenvoegen van de gegevens van gezonde vrijwilligers met de gegevens van patiënten met NERD bij het berekenen van de sensitiviteit en specificiteit van de onderzochte test (indextest). Tevens is er sprake van slechte definiëring van in- en exclusiecriteria en het ontbreken van informatie over de blinding van de testen. Ook heeft een gedeelte van patiënten met de anamnese passend bij NERD (met ernstige bronchoconstrictie na de inname van NSAID's behandeld in ICU) in enkele studies geen orale provocatietest (referentietest) ondergaan.

### **Balans van voor- en nadelen**

De orale provocatietest met aspirine is de 'gouden standaard' van de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij patiënten met verdenking op NERD, uitgaande van een eerder positief resultaat bij provocatie en positieve anamnese. Geneesmiddelprovocatie is echter een tamelijk arbeidsintensieve en kostbare test en het optreden van een ernstige allergische reactie tijdens provocatie valt niet volledig uit te sluiten. De nasale provocatie kan worden gebruikt bij ernstige comorbiditeit vanwege een beter veiligheidsprofiel. Hetzelfde geldt voor een bronchiale provocatie<sup>2</sup>. Anderzijds sluit een negatief resultaat van bronchiale of nasale provocaties de diagnose NERD niet altijd uit en waardoor, gezien de ernst van een mogelijk reactie, een orale provocatie alsnog uitgevoerd dient te worden. Dit leidt tot hogere kosten en meer tijdsbelasting voor de patiënt en de specialist.

### **Patiëntperspectief en perspectief van de professional**

Uit het oogpunt van de patiënt en behandelaar is het van belang om te weten of er sprake van NSAID overgevoeligheid is en welke medicatie de patiënt als alternatief kan gebruiken bij pijn, koorts of antistolling. De keuze voor een bepaalde type provocatietest wordt gemaakt op basis van de mogelijkheden in de desbetreffende kliniek, de inschatting van de specialist en de voorkeur van de patiënt.

### **Middelenbeslag en haalbaarheid**

De provocaties worden over het algemeen als veilige procedures beschouwen, mits de uitvoering in een centrum met voldoende ervaring met het uitvoeren van provocatietesten. Voor het uitvoeren van een provocatietest dient een veilige setting gecreëerd te worden. Voorafgaande aan de provocatie wordt de patiënt ingelicht over het doel, de duur, de locatie, de procedure en de consequenties van de uitkomst van de provocatie. De provocatietest en de observatie na afloop van de test dienen te worden gedaan onder de supervisie van een ervaren arts en deskundig personeel. De afdeling waarin de provocatietesten plaatsvinden moet beschikken over een anafylaxie protocol, de benodigde medicatie voor de opvang van een anafylactische reactie, zuurstoftoediening en intensive care mogelijkheden.

### **Inleiding**

Een provocatietest met aspirine wordt beschouwd als de meest betrouwbare methode voor het stellen van de diagnose NERD<sup>1</sup>. Provocatietesten zijn ingedeeld naar de route van toediening van provocatiegeneesmiddelen in orale, bronchiale (inhalatie), nasale en intraveneuze provocaties<sup>1, 2</sup>.

Verschillende enkelblinde, placebogecontroleerde diagnostische provocatieprotocollen zijn in gebruik in Europa en de Verenigde Staten<sup>2, 3</sup>. Historisch is de orale provocatietest met aspirine aan de hand van de *expert opinion* de gouden standaard voor de diagnostiek van NSAID overgevoeligheid bij verdenking op NERD<sup>1, 2</sup>. De orale provocatietest bij patiënten met een in het verleden vastgestelde NERD laat echter zien dat een tweede

provocatie niet altijd positief is. Uit de studie van Nizankowska *et al.* bij 35 patiënten met een middels provocatie vastgestelde NERD blijkt de sensitiviteit en de specificiteit van de tweede orale provocatietest 89% en 93% te zijn, gebruikmakend van een afkapwaarde bestaande uit de dalende forced expiratory volume in one second (FEV1) > 20% met of zonder extrabronchiale symptomen<sup>4</sup>.

De sensitiviteit van de orale provocatie is lager (69%) en de specificiteit hoger (100%) bij gebruik van alleen de dalende FEV1 > 20%<sup>4</sup>. Dit geeft aan dat de sensitiviteit en specificiteit van de orale provocatietest als 'gouden' standaard voor het vaststellen van de diagnose NERD niet altijd 100% zijn.

De bronchiale en nasale provocatietesten met lysine-aspirine en ketorolac zijn ontwikkeld vanwege de mogelijke veiligheidsrisico's (systemische reacties) verbonden met de orale provocatie. De nasale provocatie is van belang bij patiënten met voornamelijk nasale symptomen en bij contra-indicaties voor een orale provocatie, zoals ernstig astma<sup>2</sup>. Intraveneuze provocaties worden in Nederland voor zover bekend niet toegepast en zijn daarom in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. De provocatieprotocollen geadviseerd door de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) en contra-indicaties voor de provocatietesten zijn te vinden onder 'aanverwant'<sup>2</sup>.

In deze module wordt nagegaan wat de verschillen in de diagnostische accuratesse zijn tussen nasale en bronchiale provocatietesten ten opzichte van de orale provocatie.

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	De enkel geblindeerde placebo-gecontroleerde orale provocatietest met een cumulatieve dosering van aspirine van 500 mg en de dalende FEV1 > 20% met of zonder extrabronchiale symptomen als criteria voor een positieve respons op de provocatie (zoals beschreven door Nizankowska <i>et al.</i> , 2000) heeft een sensitiviteit van 89%, een specificiteit van 93%, een PVW van 97% en een NVW van 77% <sup>4</sup> .
<b>Zeer laag GRADE</b>	De sensitiviteit van bronchiale provocatietest voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatie volgens Nizankowska <i>et al.</i> <sup>4</sup> als referentietest is mogelijk 77%, de specificiteit is mogelijk 93%, de PVW is mogelijk 96% en de NVW is mogelijk 64% <sup>4</sup> . De sensitiviteit van bronchiale provocatietest voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatie, zoals beschreven door Barranco <i>et al.</i> , als referentietest is mogelijk 70%, de specificiteit is mogelijk 100%, de PVW is mogelijk 100% en de NVW is mogelijk 80% <sup>5</sup> .
<b>Zeer laag GRADE</b>	De sensitiviteit van nasale provocatie met lysine-aspirine voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatie als referentietest varieert mogelijk tussen 73% tot 88%, de specificiteit ligt mogelijk tussen 92.5% en 94.0%, de PVW is mogelijk 84.2% en de NVW is mogelijk 89.2% <sup>8,9,10</sup> . Een nasale provocatie met ketorolac voor de diagnose NSAID overgevoeligheid in het kader van NERD met een orale provocatie met aspirine als referentietest heeft mogelijk een sensitiviteit tussen 56.1% en 78.0%, heeft mogelijk een specificiteit van 64.0% tot 94.1%, heeft mogelijk een PVW van 95.5% en een NVP van 49.0% <sup>6,7</sup> .

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving van de studies*

In de literatuuranalyse zijn 7 studies van diagnostische accuratesse van bronchiale en nasale provocaties geïnccludeerd, namelijk 2 studies over bronchiale provocatie met lysine-aspirine en 5 studies over nasale provocaties. Van 5 studies over nasale provocaties beschrijven 3 studies een provocatie met lysine-aspirine en 2 studies een provocatie met ketorolac. Vijf studies zijn uitgevoerd in Europa en de 2 ketorolac studies zijn in de Verenigde Staten gedaan. In totaal zijn er 78 deelnemers in de studies van bronchiale provocatie en 450 deelnemers in de studies van nasale provocaties. Alle artikelen betroffen case-control studies.

### *Resultaten*

#### 1. Bronchiale provocatie

Het artikel van Nizankowska *et al.* onderzocht de voorspellende waarde van een bronchiale provocatietest met cumulatieve dosering van 182 mg aspirine bij 35 patiënten met NERD en 15 astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid<sup>4</sup>. De diagnose NERD bij deze 35 patiënten was voorafgaand aan de studie gesteld aan de hand van de voorgeschiedenis en geverifieerd door een orale provocatietest<sup>4</sup>. De bronchiale provocatietest had een sensitiviteit van 77%, een specificiteit van 93%, een negatief voorspellende waarde (NVW) van 64% en een positief voorspellende waarde (PVW) van 96%<sup>4</sup>.

De studie van Barranco *et al.* onderzocht de diagnostische waarde van de bronchiale provocatie bij 22 patiënten met verdenking op NERD en 6 patiënten met astma<sup>5</sup>. Als eerste werd de bronchiale provocatie met lysine-aspirine (180 mg/ml) uitgevoerd en bij een negatieve uitslag werd dit gevolgd door een orale provocatie met aspirine (500 mg). Uit de groep van patiënten met NERD hadden 7 patiënten een positieve bronchiale provocatie. Van de overige vijftien patiënten met NERD hadden er drie een positieve orale provocatie. Volgens de studie zijn de sensitiviteit en de specificiteit van de bronchiale provocatie respectievelijk 70% en 100%, de PVW is 100% en de NVW is 80%<sup>5</sup>.

#### 2. Nasale provocaties

Artikelen van Celikel *et al.* en White *et al.* beschreven de diagnostische accuratesse van een nasale provocatie met ketorolac (maximale dosering 7.58 – 7.80 mg) bij in totaal 194 patiënten met verdenking op NERD in een allergiecentrum in de Verenigde Staten<sup>6, 7</sup>. Beide studies hebben de peak nasal inspiratory flow (PNIF) als maat voor de neusdoorgankelijkheid genomen. In de studie van White *et al.* is een daling van PNIF > 20% van de baseline in combinatie met nasale en oculaire symptomen (beoordeeld met een score) als indicator van een positieve provocatie gebruikt<sup>7</sup>. De sensitiviteit van nasale provocatie met deze criteria is 78% en de specificiteit is 64%<sup>7</sup>. De PVW en NVW zijn niet vermeld. In tegenstelling tot dit onderzoek laat de studie van Celikel *et al.* zien dat de dalende PNIF > 20% een lagere sensitiviteit van 61% en hogere specificiteit van 86% heeft. Echter heeft de dalende PNIF > 25% in de studie van Celikel *et al.* de beste diagnostische accuratesse (AUC van de ROC curve 0.76) ten opzichte van andere afkapwaarden van PNIF ( $\geq 20\%$ ,  $\geq 30\%$  en  $\geq 35\%$ )<sup>6</sup>. Bij de dalende PNIF > 25% is de sensitiviteit van de nasale provocatie met ketorolac 56% en de specificiteit 94%, de PVW is 95.5% en de NVW is 49.0%<sup>6</sup>.

In de studie van Alonso-Llamazares *et al.* hebben 20 patiënten met eerder vastgestelde NERD en een controlegroep van 40 personen (30 gezonde personen en 10 astmapatiënten) zonder NSAID overgevoeligheid een nasale provocatie met 5, 25, 50 en 100 mg/ml lysine-aspirine ondergaan<sup>8</sup>. De nasale provocatie was positief bij 16 van de 20 patiënten met NERD, waarvan 5 patiënten een positieve respons hadden bij dosering van



lysine-aspirine gelijk aan 3 mg van aspirine, 1 patiënt bij 8 mg en 10 patiënten bij 18 mg van aspirine<sup>8</sup>. Volgens deze studie is de specificiteit van de nasale provocatie met lysine-aspirine 92.5% en de sensitiviteit 80% ten opzichte van de orale provocatie<sup>8</sup>. De NVW is 89.2% en de PVW is 84.2%<sup>8</sup>.

De studie van Miller *et al.* heeft een protocol voor nasale provocatie met lysine-aspirine (maximale cumulatieve dosering 75-100 mg) bij 150 patiënten met rhinosinusitis geëvalueerd<sup>9</sup>. De specificiteit van de nasale provocatie bedroeg 88%<sup>9</sup>. De sensitiviteit, de PVW en de NVW zijn niet vermeld.

In het artikel van Casadeval *et al.* is een nasale provocatie met 25 mg lysine-aspirine bij 15 patiënten met NERD, 8 astmapatiënten zonder NSAID overgevoeligheid en 8 gezonde vrijwilligers beschreven<sup>10</sup>. Een daling van de nasale volume van meer dan 25% bij akoestische rhinometrie is als een positieve respons op de provocatie beschouwd. De sensitiviteit van de nasale provocatie is 73% en de specificiteit is 94%<sup>10</sup>. De PVW en de NVW zijn niet vermeld.

### *Bewijskracht*

In de voor deze module geselecteerde studies is de kans op bias per uitkomstmaat beoordeeld, gebruikmakend van internationaal aanbevolen QUADAS-2-instrument voor de beoordeling van diagnostische studies. De sensitiviteit en de specificiteit afkomstig uit de individuele artikelen en, waar mogelijk, een range van sensitiviteit en specificiteit zijn gebruikt in deze review. De afwaardering van de kwaliteit van bewijs bij de GRADE-beoordeling is gedaan op basis van de studie opzet (case-controle studies zijn met 1 punt afgewaardeerd), het risico op bias (aan de hand van het QUADAS-2 instrument), de categorieën 'indirectness' (betreft de referentietest) en 'imprecision' (de grootte van de patiëntenpopulatie). De categorie 'inconsistency' kon vaak niet beoordeeld worden, omdat slechts één studie was geselecteerd per diagnostische test. De scores op de verschillende domeinen van het QUADAS-2-instrument van de geïncludeerde studies en de GRADE-tabellen zijn te vinden onder 'aanverwant'.

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de bovengenoemde uitgangsvragen. De sensitiviteit, de specificiteit, de negatief en positief voorspellende waarde van de provocatietesten zijn gebruikt als uitkomstmaten. In de databases PubMed en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar de studies van provocatietesten bij NERD in het Engels en zonder beperking op studie design, die vanaf 1 januari 2000 tot 31 december 2015 gepubliceerd zijn. De zoekstrategie is weergegeven onder 'Zoekverantwoording'.

Studies zijn geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: diagnostische accuratesse studies in volwassenen met NERD, vergelijking van een orale provocatie versus nasale of bronchiale provocatie met aspirine bij volwassen patiënten met NERD en voldoende datapresentatie, van minimaal één van de volgende uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde en positief voorspellende waarde. Op basis van de titel en het abstract zijn 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, zijn vervolgens 6 studies geëxcludeerd op basis van de volgende criteria: geen vergelijking met een orale provocatietest, patiëntenpopulatie afwijkend van de PICO-vraag, onvoldoende informatie over de uitkomstmaten. Zeven onderzoeken (2 naar bronchiale en 5 naar nasale provocatietesten) zijn definitief geselecteerd en opgenomen in de literatuuranalyse.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-03-2017

Laatst geautoriseerd : 21-03-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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;66:818-829.
- 2 - Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62:1111-1118.
- 3 - Macy E, Bernstein JA, Castells MC, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:172-174.
- 4 - Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 2000;15:863-869.
- 5 - Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, Lopez-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:446-452.
- 6 - Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:252-255.
- 7 - White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:190-195.
- 8 - Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002;57:632-635.
- 9 - Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:874-880.
- 10 - Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax*. 2000;55:921-924.