

Komt overgevoeligheid voor aspirine vaak voor bij volwassenen met (ernstig) astma?

Klinische vraag

Wat is de prevalentie van een door aspirine verergerd respiratoir syndroom bij volwassenen met astma?

Achtergrond

Het syndroom van Widal (of triade van Widal) is een combinatie van astma, neuspoliepen/chronische rhinosinusitis en gevoeligheid voor aspirine. In de Angelsaksische literatuur spreekt men over de triade van Samter en meer recent over 'aspirin-exacerbated respiratory disease' (AERD). Dat is een complex syndroom gekenmerkt door inflammatie van de luchtwegen met astma, chronische rhinosinusitis/neuspoliepen, hypergevoeligheid voor aspirine en andere NSAID's en soms met laryngospasme¹. De astma-aanval doet zich voor binnen de 30 minuten tot 3 uur na de inname van aspirine of een ander NSAID. Bij patiënten met AERD is de morbiditeit hoger (spoedopname, hospitalisatie,...) dan bij patiënten met aspirine-tolerante astma² en de therapeutische aanpak is daarom ook anders (zie *Bespreking*). In een bevolkingsonderzoek bedroeg de prevalentie van astma door overgevoeligheid voor aspirine 1,2% (voor 4,4% van de patiënten in dezelfde populatie gediagnosticeerd met astma)³. In een kleine studie (n=45) bij patiënten met astma bedroeg de prevalentie 44%⁴. Omwille van de therapeutische implicaties leek het ons nuttig om de prevalentie van AERD nader te bekijken.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 16 juni 2013)
- referentielijsten van geselecteerde artikels
- alleen Engelstalige publicaties en studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn.

Geselecteerde studies

- klinische, gecontroleerde studies bij volwassenen (>18 jaar) met astma, met vermelding van de **prevalentie** van AERD
- exclusie van dubbele publicaties, studies zonder primaire gegevens (case reports, editoriaal, ...), met bias bij de selectie van de patiënten, of uitgevoerd in de derde lijn
- 27 studies geselecteerd.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar, met astma en/of rhinosinusitis of neuspoliepen.

Uitkomstmeting

- prevalentie van AERD op basis van de criteria die de verschillende soorten studies gebruikten: anamnese-elementen (bij het gebruik van vragenlijsten), retrospectieve analyse van patiëntendossiers (of antecedenten bezorgd door de arts), anamnese en nadien orale test; bij alle patiënten

met astma, ernstig astma, neuspoliepen of chronische rhinosinusitis

- prevalentie voor alle volwassenen met astma.

Resultaten

- prevalentie van AERD op basis van de uitkomstmaten die de verschillende studies hanteerden: zie *tabel*.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat AERD een afzonderlijk en belangrijk subtype is van astma en van sinuspathologie met poliepen. De prevalentie van AERD bedraagt 7% bij volwassenen met typisch astma en is twee keer hoger bij patiënten met ernstig astma, wat wijst op de noodzaak om AERD te identificeren. Vroegtijdige opsporing van het syndroom is cruciaal omwille van de toegenomen morbiditeit en kosten die samengaan met exacerbaties en omwille van de therapeutische optie om patiënten met AERD na desensibilisatie langdurig met aspirine te behandelen.

Financiering van de studie Scripps Clinic (V.S.)

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs zijn werknemer bij Scripps Clinic; één auteur kreeg vergoedingen voor consultancy van de Rease Steahly Clinic en andere vergoedingen van Scripps Clinic; de vierde auteur kreeg gedeeltelijk financiële steun van de NIH.

Tabel. Prevalentie van AERD op basis van de uitkomstmaten die de verschillende studies hanteerden, uitgedrukt in % met 95% BI.

Uitkomstmaat	Aantal studies	Prevalentie (uitgedrukt in % met 95% BI)
Anamnese bij astmapatiënten	7	7,3 (5,14 tot 9,53)
Analyse van het dossier bij astmapatiënten	6	5,5 (2,36 tot 8,66)
Gecombineerde methode bij astmapatiënten	3	12,4 (4,04 tot 20,67)
Patiënten met ernstig astma	4	14,9 (6,48 tot 23,29)
Patiënten met neuspoliepen	7	9,7 (2,16 tot 17,22)
Patiënten met chronische rhinosinusitis	3	8,7 (-1,02 tot 18,34)

Methodologische beschouwingen

Bij de studiemethode vermelden de auteurs dat ze de methodologie van de Cochrane Collaboration gebruiken om het risico van bias te evalueren in iedere studie, maar in de analyse vinden we hierover geen resultaten terug behalve dat ze de studies met een risico van bias op het vlak van patiëntselectie excludeerden. Twee auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens en overlegden met elkaar bij discrepantie. Zoals hoger vermeld (zie *Samenvatting*), is de prevalentie van AERD naargelang de studies gebaseerd op sterk wisselende uitkomstmaten, wat leidt tot heterogeniteit van de resultaten. De auteurs pasten voor hun meta-analyse het **random effects model** toe met weging door inschatting van het omgekeerde van de variantie. Dat is een correcte methode, maar lost het probleem van de **klinische heterogeniteit** niet op. Van de 6 studies met een orale provocatietest zijn er 3 enkelblind uitgevoerd en van 2 studies weten we niets over een eventuele blinding. Die studies zijn gepubliceerd tussen 1968 en 2012. We weten niet of de provocatietesten gestandaardiseerd werden. Zoals reeds hoger vermeld geven de auteurs van de meta-analyse geen informatie over de methodologische kwaliteit van de studies, maar die lijkt globaal gezien zwak.

Resultaten in perspectief

Door de klinische heterogeniteit van de studies is de 7% 'globale' prevalentie van AERD bij volwassenen met astma (op basis van alle methoden samen), vrij onzeker. In 2004 publiceerden Jenkins et al. een systematisch overzicht over aspirine-geïnduceerd astma⁵. Ze stelden bij volwassenen met astma een prevalentie vast van 21% (95% BI van 14 tot 29%) op basis van een orale provocatietest tegenover slechts 3% (95% BI van 2 tot 4%) op basis van alleen anamnese. Ze vermeldden ook een belangrijke kruisovergevoeligheid met de andere NSAID's: ibuprofen (98%), naproxen (100%), diclofenac (93%). In de hier besproken studie is de prevalentie lager wanneer ze gemeten is op basis van het oordeel van de arts of van het patiëntendossier, in vergelijking met meting door de patiënt via een vragenlijst (5,5% versus 7,3%).

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht poogt de prevalentie in te schatten van aspirine-overgevoeligheid en illustreert hoe moeilijk dat is. De diagnostische criteria van deze overgevoeligheid lopen immers uiteen, er bestaat geen in-vitrotest en ook geen gestandaardiseerde provocatietest.

Voor de praktijk

De GINA-richtlijnen spreken zich niet uit over de prevalentie van 'aspirin-exacerbated respiratory disease' (AERD), de moderne benaming van de triade van Widal (astma, nasale/sinuspoliepen, intolerantie voor aspirine)⁷. De diagnostische en therapeutische aanpak van GINA is gebaseerd op studies die minstens 15 jaar oud zijn.

Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht bevestigt de onzekerheid over de prevalentie van dit subtype van astma. Nochtans is het belangrijk om bij patiënten met ernstig astma de mogelijkheid van AERD te overwegen, vooral bij nasale poliepen en chronische rhinosinusitis. De diagnostiek en de behandeling horen thuis in gespecialiseerde centra.

Volgens sommige auteurs reageert 15% van de patiënten met een respiratoire reactie op de inname van aspirine of een NSAID, niet op een provocatietest⁶. In de hier besproken studie wijzen de auteurs er op dat sommige geneesmiddelen zoals leukotriënantagonisten en antihistaminica een reactie op de provocatietest kunnen maskeren. Volgens hen worden deze geneesmiddelen (vooral de leukotriënantagonisten) soms gebruikt om de veiligheid van een provocatietest te verhogen... maar ze maskeren op die manier de reacties en leiden tot een vals-negatief testresultaat. Daarmee is ook duidelijk dat er geen gestandaardiseerd protocol bestaat voor de provocatietest.

In de studie van Jenkins et al. vertoont de helft van de patiënten met aspirinegevoeligheid ook symptomen bij kleinere doses (≤ 80 mg)⁵.

Andere onderzoekers van Scripps Clinic stelden vast dat de meeste reacties zich voordeden met aspirine aan doses van 45 tot 100 mg¹.

Als behandeling van AERD wordt momenteel desensibilisatie voorgesteld en nadien een onderhoudsbehandeling aan doses waarover er geen consensus bestaat¹ omdat er onvoldoende studies van goede kwaliteit beschikbaar zijn.

In de laatste versie van de GINA-richtlijn (2015) is de prevalentie van AERD niet vermeld⁷. Voor de diagnostiek en de behandeling verwijst de GINA-richtlijn naar studies uit 1982 tot 2000. De richtlijn vermeldt de verschillende provocatietesten (oraal, inhalatie, nasaal) en wijst op de noodzaak dat de testen uitgevoerd worden in gespecialiseerde centra met de nodige veiligheidsmaatregelen (cardiopulmonaire reanimatie).

Referenties

1. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
2. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
3. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
4. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.