

NSAIDs-overfølsomhet

Praktisk veileder i håndtering av NSAIDs-
overfølsomhet

1. utgave 2017

Forord

Medikamentgruppen NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) er en av de vanligste årsaker til rapporterte legemiddelutløste overfølsomhetsreaksjoner. I klinisk praksis byr legemiddelutløste reaksjoner på flere utfordringer. Eventuell grunnsykdom og samtidig administrasjon av andre legemidler påvirker det kliniske bildet. Både underdiagnostisering og overdiagnostisering kan gi behandlingsmessige problem i ettertid.

Veilederen tar ikke sikte på å være en komplett lærebok i NSAIDs-overfølsomhet. Den forsøker å gi relativt kortfattet oversikt og kunnskap om klinisk klassifisering og praktiske råd i utredning av NSAIDs-overfølsomhetsreaksjoner. Den er basert på nyere dokumentert kunnskap og internasjonale anbefalinger, og er vinklet ut i fra den kliniske erfaring og kompetanse forfatterkollegiet samlet har ervervet fra sine mange ståsteder i den norske helsehverdag.

Som oppfølging av Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma- og allergisykdommer 2008-2012 (Helse- og omsorgsdepartementet 2008), og i statsbudsjettet 2011-2012, fikk de regionale foretak i oppdrag å etablere tverrfaglige kompetansemiljøer for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO) i hver helseregion. I Handlingsprogrammet 2015-2024 (Helsedirektoratet) følges de nå etablerte regionale AAO-sentrene opp under Helsedirektoratets nettverksarbeid. Fagpersoner fra de fire RAAO-ene har i et samarbeid utarbeidet denne veilederen.

Den norske legeforening har etablert kompetanseområdet allergologi i 2012 som et medisinsk fagområde med fordypning til spesialkompetanse, felles for flere spesialiteter. I tillegg setter Helsedirektoratets etablering av, nasjonal kjernejournal søkelys på gode rutiner for kvalitetssikring og dokumentasjon av kritisk informasjon, inkludert alvorlige overfølsomhetsreaksjoner på legemidler.

Gruppen har ønsket å beholde de internasjonale forkortelsene for de forskjellige typene av NSAID-overfølsomhet, og derfor valgt å beholde enkelte engelske benevnelser som: «NSAIDs-exacerbated respiratory disease», med forkortelsen NERD.

Forfatterne

RAAO Helse Sør-Øst

Eva Stylianou (1966), dr. med., spesialist i lungesykdommer og indremedisin, godkjent i kompetanseområdet i allergologi, overlege, seksjonsleder for RAAO Helse Sør-Øst, Lungemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus

Ralph Dollner (1968), dr. med., spesialist i øre-, nese-, halssykdommer, hode- og halskirurgi, overlege, godkjent i kompetanseområdet i allergologi, Øre-nese-hals-avdeling, Oslo Universitetssykehus

RAAO Helse Vest

Aud Katrine Herland Berstad (1949), dr. med., spesialist i pediatri, overlege, Seksjon for klinisk spesialallergologi, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Torgeir Storaas (1960), dr. med., spesialist i øre-, nese-, halssykdommer, hode- og halskirurgi, godkjent i kompetanseområdet i allergologi, Seksjonsleder for Seksjon for klinisk spesialallergologi/RAAO Helse Vest, Yrkesmedisinsk avdeling og overlege Øre-nese-hals-avdelingen, Haukeland universitetssykehus

RAAO Helse Midt-Norge

Malcolm Sue-Chu, (1952), dr. med., professor i lungemedisin, spesialist i anesthesiologi, lungesykdommer og indremedisin, godkjent i kompetanseområdet i allergologi, overlege i lungemedisin, St. Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim (2000-2016)

RAAO Helse Nord

Roald Bolle (1942), spesialist i pediatri, godkjent i kompetanseområdet i allergologi, overlege ved Barne- og Ungdomsklinikken Universitetssykehuset i Nord- Norge og RAAO Helse Nord

Innhold

Forord	1
Forfatterne	2
Forkortelser	4
1. Innledning.....	5
2. Henvisningsveiledning	6
3. Dokumentasjon.....	6
4. Farmakologiske aspekter.....	7
4.1. Kjemisk struktur og patomekanismer	7
<i>Tabell I</i> : NSAIDs: Kjemisk klassifisering.....	8
<i>Figur I</i> : Forenklet fremstilling av arakidonsyremetabolismen og virkningsmekanismer for NSAIDs	9
5. Klinisk klassifisering.....	10
<i>Tabell II</i> : Reaksjonstyper og antatte patomekanismer ved NSAIDs-overfølsomhet.....	11
6. Generelle betraktninger om utredning, provokasjonstest og toleransetest.....	12
<i>Tabell III</i> : Konsentrasjoner for hudtester	15
<i>Figur II</i> : Algoritme for utredning av akutte reaksjoner med urtikaria, angioødem, anafylaksi.....	16
7. Kliniske subgrupper	17
7.1. NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD).....	17
<i>Figur III</i> : Algoritme for utredning av NERD	20
7.2. NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	20
7.3. NSAID-indusert urtikaria/angioødem (NIUA).....	21
7.4. Singel NSAID-indusert urtikaria/angioødem eller anafylaksi (SNIUAA).....	21
7.5. Singel NSAIDs-indusert forsinket reaksjon (SNIDHR).....	22
8. NSAIDs-overfølsomhet hos barn	22
9. NSAIDs-overfølsomhet ved kardiovaskulær sykdom.....	23
<i>Figur IV</i> : Protokoll desensibilisering hos pasienter ved kardiovaskulær indikasjon ...	24
Referanser.....	25
Vedlegg 1: Utredning NECD, NIUA og SNIUAA	28
Vedlegg 2: Protokoll oral provokasjon/desensibilisering ASA	29
Vedlegg 3: Nasal provokasjonstest ASA	33
Vedlegg 4: Akutt desensibilisering ASA kardiovaskulær indikasjon.....	39
Vedlegg 5: Pasientinformasjon utredning NSAIDs-overfølsomhet.....	40
Vedlegg 6: Pasientinformasjon ASA	41
Vedlegg 7: Pasientinformasjon nasal provokasjon	43

Forkortelser

AGEP Akutt generalisert eksantematøs pustulose

ASA Acetyl-Salicylic Acid

DRESS Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology

ENDA European Network of Drug Allergy

FDE Fixed Drug Eruption

FEV₁ Forsert ekspiratorisk volum i løpet av første sekund

NECD NSAID Exacerbated Cutaneous Disease

NERD NSAID Exacerbated Respiratory Disease

NIUA NSAID Induced Urticaria/Angioedema

NSAIDs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

PEF Peak Expiratory Flow

PNIF Peak Nasal Inspiratory Flow

SJS Stevens-Johnson syndrom

SNIDHR Single NSAID Induced Delayed Hypersensitivity Reaction

SNIUAA Single NSAID Induced Urticaria or Angioedema or Anaphylaxis

TEN Toksisk epidermal nekrolyse

VAS Visuell Analog Skala

1. Innledning

Uønskede legemiddelreaksjoner forekommer hyppig og er et stort helseproblem. De inndeles i type A reaksjoner, som er knyttet til farmakologiske egenskaper, er forutsigbare og doserelaterte (bivirkninger ved normaldosering, interaksjoner med andre legemidler, bivirkninger/toksisitet pga. feildosering eller -administrering), og Type B reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner), som ikke er forutsigbare eller doserelaterte (1). I denne veilederen omtales overfølsomhetsreaksjoner.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (heretter kalt NSAIDs) er blant verdens mest brukte terapeutiske midler, og nylig publiserte studier indikerer at de er den vanligste årsak til rapporterte legemiddelutløste overfølsomhetsreaksjoner (2, 3).

Prevalensen av NSAIDs-overfølsomhet er antatt å være rundt 0,6-2,5 % hos den generelle befolkningen, men hyppigere hos pasienter med astma med en rapportert prevalens over 20 % hos pasienter med alvorlig astma, kronisk rhinosinussitt og nasale polypper. NSAIDs-overfølsomhet forekommer også hyppig hos pasienter med kronisk spontan urtikaria med en prevalens opptil 30 % (3,4,5).

NSAIDs kan forårsake et bredt spektrum av overfølsomhetsreaksjoner med ulike tidsforløp, varierende klinisk presentasjon og ulik alvorlighetsgrad. Både immunologiske (allergiske) og ikke- immunologiske mekanismer antas å være involvert ved NSAIDs- overfølsomhet (3-7).

Kunnskap om kliniske karakteristika ved NSAIDs-utløste overfølsomhetsreaksjoner, tidsforløp, underliggende sykdommer, underliggende mekanismer, og kryssreaktivitet med andre NSAIDs, er avgjørende for riktig klassifikasjon, håndtering og utredning av slike reaksjoner.

Utredning av NSAIDs-overfølsomhet bør utføres av legespesialister og med tilhørende medisinsk team med allergologisk kompetanse, og med klinisk erfaring i utredning av legemiddeloverfølsomhet. Den må foregå under overvåking for rask identifisering av alvorlige reaksjoner, og med akuttberedskap for korrekt behandling. Arbeidsgruppen anbefaler at provokasjoner foregår på sykehus med umiddelbar tilgang til intensivberedskap. Etablering av metode og utredningstilbud bør skje i samarbeid med de regionale sentrene for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO).

2. Henvisningsveiledning

- I. Henvisende lege må først vurdere om pasienten har en Type A-reaksjon eller Type B-reaksjon (1). Sistnevnte kan henvises for utredning.
 - a. Type A-reaksjon: knyttet til farmakologiske egenskaper, er forutsigbare og doserelaterte (bivirkninger ved normaldosering, interaksjoner med andre medikamenter, bivirkninger/toksisitet pga. feil dosering eller administrering).
 - b. Type B reaksjoner: overfølsomhetsreaksjoner som ikke er forutsigbare eller doserelaterte.
- II. Henvisning skal inneholde følgende (3, 4, 7):
 - a. Navn, dosering og indikasjon for bruk av mistenkt medikament
 - b. Tidsforløp: Dato for reaksjon; tid fra inntak av mistenkt medikament til symptomdebut, varighet av symptomer
 - c. Beskrivelse av klinisk reaksjonsmønster og vurdering ved legevakts/sykehus, med kopi av journal fra disse
 - d. Samtidig bruk av andre medikamenter, inkludert naturlegemidler
 - e. Opplysninger om tidligere reaksjoner / toleranse for NSAIDs, med dose og navn på medikament
 - f. Kjent allergi
 - g. Beskrivelse av underliggende kronisk sykdom
 - h. Liste over faste medikamenter

Melding til RELIS i henhold til deres retningslinjer

3. Dokumentasjon

Det bør alltid gis skriftlig informasjon til pasienten om hvilke legemidler som bør unngås, og hvilke som kan gis som alternativ. Ved påvist overfølsomhet legges opplysningene inn i kjernejournalen.

En EAACI/ENDA arbeidsgruppe anbefaler felles europeiske rutiner for dokumentasjon av medikamentallergier, og har utarbeidet forslag og retningslinjer for et «Medikamentallergipass» og et «Medikamentallergi SOS-kort» som pasienten alltid bør ha med seg. Medikamentallergipasset skal angi kortfattet hvilke medikamenter pasienten har overfølsomhetsreaksjon for, hvilke type reaksjon og symptomer som utløses, evt kryssreaksjoner og alternative medikament som trygt kan brukes. Flere land har tatt i bruk denne dokumentasjonen (8).

4. Farmakologiske aspekter

4.1.1.1.1. Kjemisk struktur og patomekanismer

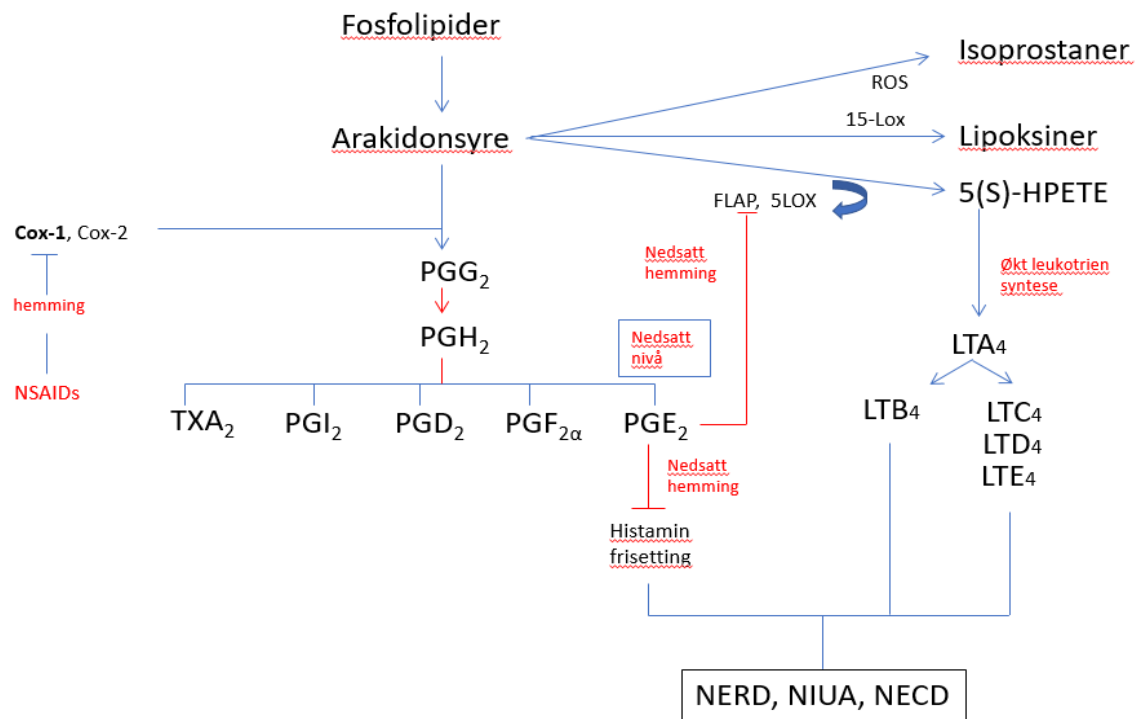
NSAIDs utgjør en heterogen gruppe legemidler med ulike kjemiske strukturer (Tabell I) (9, 10) som har betennelsesdempende, febernedsettende og smertestillende egenskaper. Disse legemidlene hemmer cyklooksygenase-enzymene (COX-1 og COX-2) som er nødvendige for dannelsen av prostaglandiner, prostasyklin og tromboksan fra arakidonsyre (Figur 1). Isoenzymet COX-2 er induserbart og oppreguleres ved inflammasjon. Hemming av COX-2 er en viktig forklaring på antiinflammatoriske og analgetiske effekter av NSAIDs. Hemming av det konstitutive isoenzymet COX-1 forklarer mange av midlenes bivirkninger, særlig hemming av blodplatenes aggregering og risiko for magesår og gastrointestinale blødninger (9, 10). Ikke-immunologiske overfølsomhetsreaksjoner på NSAIDs antas også å være relatert til hemming av COX-1 med påfølgende shunting av arakidonsyre-metabolismen mot den alternative 5-lipooksygenaseveien. Dette medfører overproduksjon av cysteinyl-leukotriener som er potente inflammasjonsmediatorer og kan indusere inflammasjon, bronkospasme og ødem (3-5, 7).

Tabell I. NSAIDs: Kjemisk klassifisering, grad av Cox-hemming og selektivitet for COX-enzymene

Kjemisk gruppe		Virkestoff	Preparater	Hemming av COX-1 og -2
Salisylsyrederivater		Acetylsalisylsyre*	Aspirin, Dispril	Irreversibel COX-1 og Cox-2 hemmer
		Sulfasalazin*	Salazopyrin	Data ikke kjent
		Olsalazin*	Dipentum	
		Salisylsalicylinsyre		
		Salsalat		Svak COX-1 og COX-2 hemmer
Para-aminofenol derivater		Paracetamol*	Pamol, Panodil, Paracet, Paracetamol, Pinex, Therimin Paracet duo(+koffein) Paralen (ASA, koffein)	
		Paracetamol +kodein *	Codaxol Paralgin forte Paralgin major Paramax comp Pinex forte Pinex major	
Indolsyre og indenacetylsyre		Indometacin		Ikke-selektive COX-hemmere
		Sulindak		
		Etodolac		
Heteroarylacetylsyre		Diklofenak*	Cataflam, Diclofenac, Dicuno, Modifenac, Voltaren, Voltarol, Artrotec (+misoprostol)	
		Ketorolak*	Toradol	
		Tolmetin		
Arylpropionylsyre		Ibuprofen*	Brufen retard, Ibumax, Ibumetin, Ibuprofen, Ibux, Nurofen	
		Deksibuprofen*	Seractiv	
		Naproxen*	Napren-E, Naproxen-E, Naproxen, Proxan, Vimovo (+esomeprazol)	
		Ketoprofen*	Orudis	
		Dekseketoprofen*	Kettesse, Orodek	
		Fenoprofen		
		Flurbiprofen		
		Oksaprozin		
Antranilylsyre (fenamater)		Tolfenamsyre*	Migea	
		Mefenaminsyre Meklofenaminsyre		
Enolsyre	Oksikamer	Piroksikam*	Brexidol, Piroxicam	
		Meloksikam*	Meloxicam	
		Tenoksicam		Fortrinnsvis COX-1-hemmer
		Pyrazoloner	Fenazon*	Fanalgin , Fenazon-Koffein
Alkanoner (Ikke-syrederiverte)		Nabumeton*	Relifex	Fortrinnsvis COX-2-hemmer
Koksiber		Celekoksib*	Celebra	Selektiv COX-2-hemmer
		Parekoksib*	Dynastat	
		Etorikoksib*	Arcoxia	

Fotnoter: Fargene definerer COX-1 og COX-2-hemming, Ref. 9. * registrert i Norge.

Figur I: Forenklet fremstilling av arakidonsyremetabolismen og virkningsmekanismer for NSAIDs



Arakidonsyre metaboliseres av lipoksygenaser (5-LOX og 15-LOX) til lipoxiner og leukotriener (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) og av cyklooksygenaser (COX-1 og COX-2) til prostaglandiner (PGE₂, PGF₂ og PGD₂), prostasyklin (PGI₂) og tromboksan (TXA₂). COX-1 isoenzym er konstitutivt til stede og COX-2 isoenzym induseres ved inflammasjon, med produksjon av prostaglandiner med pro-inflammatoriske egenskaper. PGE₂ spiller en viktig beskyttende rolle i kroppens husholdning, spesielt i gastrointestinal traktus, nyrer og trombocytter, og har en bremsende funksjon på 5 lipooksygenase aktiverende protein (FLAP) og histamin frisetting. NSAIDs hemmer COX-1 og COX-2 i varierende grad. COX-1 hemming fører til nedsatt produksjon av PGE₂ med påfølgende økt frisetting av histamin og produksjon av leukotriener og eosinofil inflammasjon. 5-HPETE, 5-hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid, ROS, Reaktive oksygenfobindelser.

5. Klinisk klassifisering

En forutsetning for adekvat diagnostikk og behandling, er korrekt klassifisering av overfølsomhetsreaksjoner basert på kliniske manifestasjoner og antatt mekanisme. Reaksjonene er klassifisert i akutte (oppstår innen minutter til noen timer etter inntak av et NSAID), eller forsinkede (oppstår senere enn 24 timer etter inntak). Både immunologiske (allergiske) og ikke- immunologiske mekanismer antas å være involvert ved NSAIDs-overfølsomhet (3-7, 11).

Basert på et konsensusdokument fra EAACI (4) er klassifisering gjengitt i Tabell II.

Akutte reaksjoner er ytterligere klassifisert i 4 kategorier:

- I. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): NSAID-forverret rhinitt og/eller astma hos pasienter med underliggende astma og rhinosinussitt med nasale polypper
- II. NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD): NSAID-indusert urtikaria og angioødem hos pasienter med underliggende kronisk spontan urtikaria
- III. Multippel NSAID-indusert urtikaria/angioødem (NIUA)
- IV. Singel NSAID-indusert urtikaria/angioødem/anafylaksi (SNIUAA)

Blandede reaksjoner:

En del pasienter har i tillegg til de beskrevne reaksjonstyper i Tabell II et blandet klinisk bilde som vanskeliggjør en entydig klinisk klassifisering.

Forsinkede reaksjoner:

Single NSAIDs Induced Delayed Hypersensitivity Reaction (SNIDHR): Symptomene ved en forsinket reaksjon varierer fra mildt eksantem til alvorlige hudreaksjoner. Andre reaksjoner som hemolytisk anemi, trombocytopeni (antistoff medierte) og vaskulitt (immunkompleks medierte) er sjeldne forsinkete reaksjoner. (3, 4, 6, 7, 11, 12). Se Tabell II.

Mulige patomekanismer ved NSAIDs-overfølsomhet:

- a) Hemming av COX-1 (ved kategoriene I-III)
- b) IgE-medierte mekanisme (ved kategori IV)
- c) T-celle medierte mekanisme ved forsinkete reaksjoner (se også over)

Kryssreaktive respondere:

Pasientene klassifiseres som kryss-reaktive (kategoriene I-III) når de har hatt reaksjoner på NSAIDs i minst 2 ulike kjemiske grupper. Disse pasientene må unngå de mistenkte NSAIDs og andre NSAIDs med lik eller større evne til å hemme COX-1-enzymet. Svake COX-1-hemmere, eller selektive COX-2-hemmere (Tabell I), kan være behandlingsalternativer hos denne pasientgruppen (3-7, 11, 13).

Selektive respondere

Pasienter som hører til kategori IV, kan klassifiseres som selektive respondere når de har hatt en eller flere reaksjoner med ett enkelt NSAID, men som har god toleranse for COX-1-hemmere tilhørende andre kjemiske grupper. Oral provokasjonstest med ASA, eller et annet sterkt COX-1 hemmende NSAID med ulik kjemisk struktur (Tabell I), anbefales for å utelukke kryssreaktivitet og for å dokumentere toleranse for de alternative NSAIDs (3-7, 11).

Tabell II: Reaksjonstyper og antatte patomekanismer ved NSAIDs-overfølsomhet

Debut etter inntak		Kliniske kjennetegn		Underliggende sykdom	Kryss reaktivitet *	Reaksjons-type	Antatt patomekanisme	
Akutte	vanligvis 0,5 - 3 t	Nesetetthet Neserenning Nysing Astmaanfall Tungpust (Urtikaria og/eller angioødem) Nedsatt luktesans		Astma Kronisk rhinosinussitt Residiverende nesepolypper Atopi	Ja	NERD	Ikke-allergisk	Cox 1-hemming
	vanligvis 0,5 - 6 t	Urtikaria og/eller angioødem		Kronisk spontan urtikaria	Ja	NECD		Cox 1-hemming
		Urtikaria og/eller angioødem		Atopi Ingen luftveissykdom eller kronisk spontan urtikaria	Ja	NIUA		Ukjent, mulig Cox-1 hemming
	vanligvis < 1 t	Urtikaria og/eller angioødem og/eller anafylaksi		Ingen luftveissykdom eller kronisk spontan urtikaria	Nei	SNIUAA	Allergisk	IgE-mediert (?)
Forsinkede	> 24 t	Hud	Maculopapuløst utslett Kontaktdermatitt Fotosensitivitet FDE AGEP/SJS/TEN/DRESS	Ingen luftveissykdom eller kronisk spontan urtikaria	Nei	SNIDHR		T-cellemediert
		Andre organ	Hepatitt, nefritt, alveolitt Vaskulitt/Cytopenier					

***lignende reaksjon til NSAID tilhørende en annen kjemisk gruppe (Se Tabell I)**

NSAID Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
 NECD NSAID Exacerbated Cutaneous Disease
 NERD NSAID Exacerbated Respiratory Disease
 NIUA NSAID Induced Urticaria/Angioedema
 SNIUAA Single NSAID Induced Urticaria or Angioedema or Anaphylaxis
 SNIDHR Single NSAID Induced Delayed Hypersensitivity Reaction

FDE Fixed Drug Eruption
 AGEP Akutt Generalisert Eksantematøs Pustulose
 TEN Toksisk Epidermal Nekrolyse
 SJS Stevens-Johnson Syndrom
 DRESS Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

6. Generelle betraktninger om utredning, provokasjonstest og toleransetest

Diagnostikk ved mistenkt NSAID-overfølsomhet baseres på en grundig anamnese, samt provokasjonstester, der hensikten er å komme frem til en reaksjonstype som beskrevet i Tabell II. Ifølge EAACI/ENDA- anbefalingene (1, 4) bør provokasjonstest med mistenkt legemiddel utføres dersom det vurderes som forsvarlig. Ved positiv provokasjonstest, eller hvor provokasjonstest ansees som kontraindisert, bør toleranse for alternativt NSAID dokumenteres ved hjelp av toleransetest.

Hudtester og laboratoriediagnostiske metoder har begrenset klinisk nytteverdi (3-7). Prikktest, intrakutantest, histamin release test og basofil aktiveringstest kan være aktuelle ved mistenkt IgE-mediert reaksjon (se Tabell III). Ved forsinket reaksjon kan epikutantest (lappetest) være aktuelt, og må diskuteres med hudlege i hvert enkelt tilfelle. Følgende medikamenter finnes per i dag kommersielt tilgjengelig for lappetest: ASA, diklofenac, ketoprofen, piroxicam, paracetamol, ibuprofen. Forsinket avlesning av intrakutantest kan også være aktuelt (3, 4). Ingen av metodene er standardiserte, og sensitiviteten og spesifisiteten ved disse testene er variabel (3, 4).

Oral provokasjonstest

Indikasjoner

Oral provokasjonstest kan utføres: (Figur II) (3-7, 13)

1. Med mistenkt legemiddel for å bekrefte/avkrefte overfølsomhet ved usikker anamnese
2. Med alternativt NSAID (sterkt COX-hemmende kjemisk ikke-strukturlikt) eller ASA for å avkrefte/bekrefte kryssreaktivitet
3. Som toleransetest for å finne et trygt alternativt NSAID

Kontraindikasjoner (1, 3, 4, 14)

Oral provokasjonstest er generelt kontraindisert ved:

- Infeksjon /allergisymptomer
- Graviditet
- Ubehandlet magesår
- Ukontrollert underliggende sykdom (f.eks. astma, urtikaria)
- Komorbiditet/underliggende sykdom (f.eks. nyre-/lever-/hjertesykdom) hvor provokasjon kan føre til en forverrelse av pasientens tilstand
- FEV1 < 70 % av forventet verdi

Oral provokasjonstest med **mistenkt** legemiddel er kontraindisert ved:

- Alvorlige hudreaksjoner som bulløse eksantemer, DRESS, TEN, AGEP, SJS, generalisert bulløs FDE, eksfoliativ dermatitt [FDE og MPE kan eventuelt testes (3,4)]
- Vaskulitt
- Medikamentindusert autoimmun sykdom

- Organspesifikke manifestasjoner som: hepatitt, pneumonitt, hematologiske reaksjoner (for eksempel cytopenier)
- Utvetydig anamnese av ≥ 2 reaksjoner på samme medikament
- Anafylaksi

Forsiktighetsregler:

- Blødningsforstyrrelser
- Bruk av antikoagulasjonsbehandling

Gjennomføring

Gjennomføring av oral provokasjonstest kan variere ut fra mistenkt klinisk klassifisering, men det er noen grunnprinsipper:

- I. Provokasjon utføres under full anafylaksiberedskap
- II. Det må ha gått minimum 4-6 uker etter resolusjon av mistenkt overfølsomhetsreaksjon
- III. Det må ha gått minimum 4 uker etter interkurrent sykdom
- IV. Minimum 1 uke etter forrige provokasjonstest
- V. Medisinseponering: β -blokkere og H1 antihistaminer hhv 1-2 og 7 dager før test
Perorale steroider kan påvirke testen
- VI. Observasjoner og monitorering:

For NECD NIUA og SNIUAA

- a) Puls, blodtrykk og lungefunksjon, samt evt oksygenmetning, måles hvert 30 minutt
- b) Det observeres for reaksjon i øvre- og nedre luftveier, huden og abdomen
- c) Minimum observasjonstid etter siste dose er 1 time - justeres etter preparat og opprinnelige kliniske reaksjon

For NERD: se eget kapittel

- VII. Intervall mellom doser varierer i litteraturen. Internasjonal konsensus for dette mangler. Bør tilpasses individuelt etter forventet reaksjonsmønster.

For NECD, NIUA og SNIUAA– se Vedlegg 1. Foreslått minimumsintervall mellom dosene er 30-60 min, basert på gruppens samlede kliniske erfaring.

For NERD- se eget kapittel

Valg av medikament ved

- I. Urtikaria, angioødem eller anafylaksi

Ved utvetydig anamnese med urtikaria/angioødem forårsaket av ett enkelt NSAID og hvor toleranse for andre NSAIDS er ukjent kan man gjøre provokasjon med et sterkt COX-1 hemmende ikke-strukturlikt NSAID eller ASA. Ved toleranse for det alternative NSAID har man stilt diagnose SNIUAA og ytterligere utredning er ikke nødvendig. Ikke- beslektet NSAID kan brukes (Figur II).

Utvetydig anamnese med urtikaria/angioødem etter inntak av ≥ 2 ikke-strukturlike NSAIDS, er ofte tilstrekkelig for å stille diagnosen og pasienten kan klassifiseres som kryssreaktiv responder. Toleransetest med svake COX-1 hemmere, fortrinnsvis eller selektive COX-2- hemmere, bør utføres for å finne trygt alternativt NSAID.

Provokasjonstest utføres ikke med mistenkt medikament ved alvorlig reaksjon, som anafylaksi, eller ved utvetydig anamnese med ≥ 2 reaksjoner på samme medikament. Provokasjonstest kan utføres med et sterkt COX-1 hemmende ikke-strukturlikt NSAID, med svake COX-1 hemmere, eller selektive COX-2- hemmere som toleransetest for å finne trygg alternativt NSAID.

I svært mange tilfeller er imidlertid anamnese usikker, og evt provokasjon med mistenkt medikament / eller annen NSAID må vurderes grundig i hvert tilfelle.

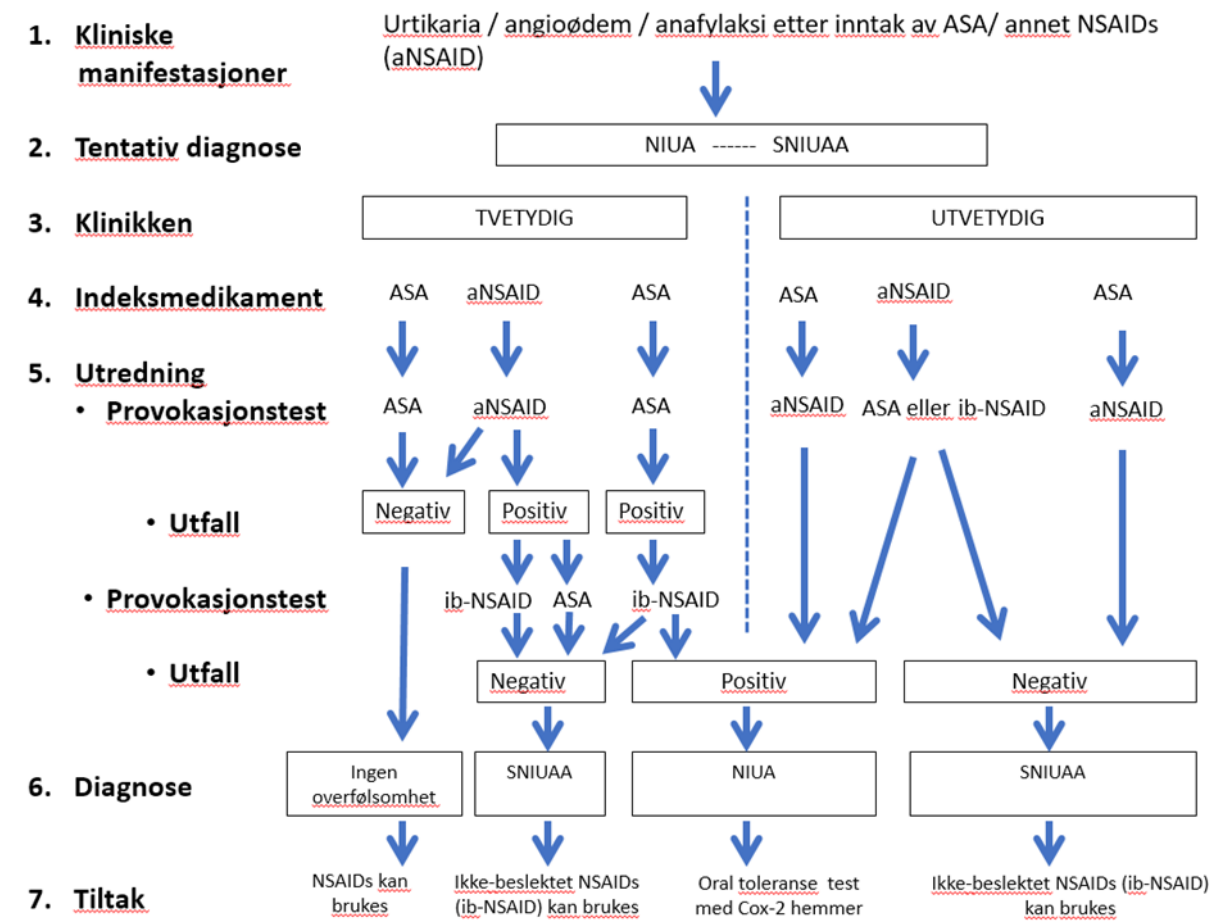
II. NERD- se eget kapittel.

Tabell III: Konsentrasjoner for hudtester i utredning av NSAIDs overfølsomhetsreaksjoner

NSAID	Prikktest	Intrakutan test (dersom parenteral form finnes)	Lappetest *
Paracet ¹⁷	0,1 mg/ml 1mg /ml i 0,9 % NaCl	0,1 mg/ml 1 mg/ml i 0,9 % NaCl	10 %
Fenazon ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	10 %
ASA ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	10 %
Ibuprofen ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	10 %
Naproksen ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	10 %
Diklofenak ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	10 %
Diklofenak ¹⁶	25 mg/ml i 0,9 % NaCl	0,025 mg/ml 2,5 mg/ml 25 mg/ml	
Diklofenak ¹⁷	0,25 mg/ml 2,5 mg/ml i 0,9 % NaCl	0,25-2,5 mg/ml i 0,9 % NaCl	25 mg/ml i 0,9 % NaCl
Meloksikam ¹⁵	Oppslemming	0,1 mg/ml	
Ketoprofen ¹⁷	0,5 mg/ml 5mg/ml i 0,9 % NaCl	0,5 mg/ml 5mg/ml i 0,9 % NaCl	50 mg/ml i 0,9 % NaCl
Etorikoksib ¹⁵	Oppslemming	---	10 %
Celekoksib ¹⁵	Oppslemming	---	10 %

Fotnote: Oppslemming: tablett løses i 10 ml NaCl 0,9 %. * konsentrasjon aktivt stoff: 10 % i petrolatum. Referanser for tabellen: 15-17 i referanselisten.

Figur II: Algoritme for utredning av akutte reaksjoner med urtikaria, angioødem, anafylaksi



Fotnote: aNSAID = annet NSAID; ib-NSAID = NSAID som er en ikke-selektiv COX hemmer og tilhørende en annen kjemiske gruppe enn indeksmedikament (med unntak av Fenazon) -se Tabell I.

7. Kliniske subgrupper

7.1.1.1.1. NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)

Definisjon og klinisk manifestasjon

NERD er en kronisk, progressiv, eosinofil inflammasjon av øvre og evt nedre luftveier forårsaket av en ubalanse i arakidonsyre-metabolismen (3-5, 18). Typisk omfatter sykdomsbildet kronisk rhinosinussitt med nesepolypper og astma. Det foreligger en overfølsomhet mot COX 1-hemmende NSAIDs i form av forverrelse av luftveissymptomene, vanligvis innen 0,5 – 3 timer etter inntak (Tabell II).

Diagnostikk

Ingen diagnostiske *in vitro*-testmetoder er tilstrekkelig validerte (3-5). Det finnes protokoller både for oral-, nasal- og bronkial provokasjon (3-5, 18, 19).

Oral provokasjonstest:

Oral provokasjonstest med ASA er gullstandard for diagnostisering av NERD, og har 80-90 % sensitivitet (3, 4, 19) (Figur III). Ved positiv oral provokasjonstest kan desensibilisering gjennomføres i samme prosedyre (Se vedlegg 2: «Protokoll for 2 dagers provokasjon og desensibilisering med Acetylsalisylsyre (ASA)»).

Før oral provokasjonstest og desensibilisering anbefales følgende (3, 4, 18-21):

- I. Nesepolypper skal være behandlet kirurgisk 4-6 uker før provokasjon og desensibilisering
- II. Forbehandling med leukotrienantagonist i 2-4 uker da dette kan redusere alvorlighetsgrad av nedre luftveisreaksjoner uten å tilsløre reaksjoner i øvre luftveier
- III. Antihistaminer seponeres 1 uke før provokasjon
- IV. Betablokker seponeres 24 timer før provokasjon
- V. Korttidsvirkende beta₂-agonister seponeres på provokasjonsdag
- VI. Faste medisiner som inhalasjons-, nasale- og systemiske steroider, samt langtids-beta₂-agonister kontinueres

Nasal provokasjonstest (3, 4, 19)

Nasal provokasjonstest med ASA har noe lavere sensitivitet i forhold til oral, men ansees som mindre risikofylt, og kan være et alternativ ved redusert lungefunksjon. Det foreligger ikke internasjonal konsensus hvordan nasal provokasjonstest gjennomføres. I Vedlegg 3 fremlegges et forslag fra arbeidsgruppen. (se Vedlegg 3: «Protokoll nasal provokasjonstest»). Ved positiv nasal provokasjonstest, kan desensibilisering være aktuelt, og gjøres ved oral administrasjon – se oral provokasjonsprotokoll (Vedlegg 2). Ved negativ nasal provokasjonstest vil det være aktuelt å vurdere oral provokasjonstest hvis anamnesen gir klar mistanke om NERD.

Før nasal provokasjonstest anbefales følgende:

- I. Ved betydelig nesetetthet på grunn av nesepolypose gjennomføres bihuleoperasjon

med radikal fjerning av polypper, ideelt sett 4 – 6 uker i forveien. Det forutsettes at den lokale sårtilhelingen er avsluttet.

- II. Nasale steroider seponeres i minst 1 uke før provokasjon
- III. Nasale antihistaminer seponeres 3 dager før provokasjon
- IV. Nasal kromoglikat seponeres 3 dager før provokasjon
- V. Nasale- og orale adrenergika (avsvellende) seponeres 24 timer før provokasjon
- VI. Betablokker seponeres 24 timer før provokasjon
- VII. Perorale antihistaminer seponeres 1 uke før provokasjon

Bronkial provokasjonstest:

Bronkial provokasjonstest brukes lite i klinisk arbeid, og omtales ikke nærmere i denne veiledningen (3, 4, 19).

Tiltak

- I. Alle COX-1-hemmende NSAIDs bør unngås for å forhindre akuttreaksjoner. Ved behov for smertestillende kan svake COX-1 hemmere (paracetamol) i lave doser forsøkes. De fleste tolererer inntil 1000 mg som enkeltdose. Selektive COX-2 hemmere kan også forsøkes hos denne pasientgruppen. Toleranse for alternativt NSAID bør dokumenteres ved hjelp av provokasjonstest. Det foreligger ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale å unngå salisylholdige matvarer.
- II. Desensibilisering med ASA i forbindelse med oral provokasjonstest (oppdosering) med etterfølgende kontinuerlig behandling (vedlikeholdsbehandling) kan påvirke sykdommen i form av redusert nesepolypdannelse, reduksjon av antall akutte sinusitter, redusert behov for systemiske steroider, og bedret livskvalitet (4, 18, 20-22). Forutsetningen er optimal utredning og behandling av komorbiditeter som kan affisere disse pasientene. Allergisk rhinitt, gastroøsofagal reflukssykdom, infeksjoner i øvre og nedre luftveier, og eventuell astma må være behandlet og stabilisert så langt mulig.

Desensibilisering er kontraindisert ved (3, 4, 18, 20):

- Akutt infeksjon
- Graviditet
- Blødningstendens eller antikoagulasjonsbehandling
- Ustabil astma
- Redusert lungefunksjon ($FEV_1 < 70$ % forventet eller mindre enn 1,5 liter)
- Ubehandlet ulcus-sykdom
- Non-compliance
- Bruk av beta-blokker (relativ)
- Alvorlig overfølsomhetsreaksjon av forsinket type (se Tabell II)

Økt aktsomhet anbefales ved (20):

- Yrke/hobby med høy skaderisiko

- Systemisk mastocytose
- Barn (pga manglende dokumentasjon)
- Alvorlig kardiovaskulær-, lever- eller nyresykdom

Vedlikeholdsbehandling:

Etter gjennomført provokasjon med desensibilisering gis ASA (f.eks. Albyl-E) daglig som vedlikeholdsbehandling (f.eks. 640 mg x 2). Pasienten vurderes etter 1 måneds behandling. Dersom god symptomkontroll da er oppnådd, vurderes å redusere dosen til f.eks. 320 mg x 2, eventuelt en mer langsom nedtrapping. Dersom dette fører til forverrelse av symptomene, kan dosen økes igjen til f.eks. 640 mg x 2. Den optimale vedlikeholdsdosen er uavklart, og lavere doser har vist effekt (3, 4, 18, 20-22). Det anbefales PPI-hemmer eller H₂-blokker som fast medikasjon for å beskytte mot gastrointestinale bivirkninger. Øvrig behandling av luftveissykdom skal evalueres fortløpende.

Ved avbrudd av vedlikeholdsbehandlingen i mer enn 48 timer skal ny desensibilisering gjennomføres etter samme prinsipper som tidligere, hvis behandlingen skal fortsettes. (Se Vedlegg 2: ”Protokoll for 2 dagers provokasjon og desensibilisering med Acetylsalisylsyre (ASA)”).

Oppfølging

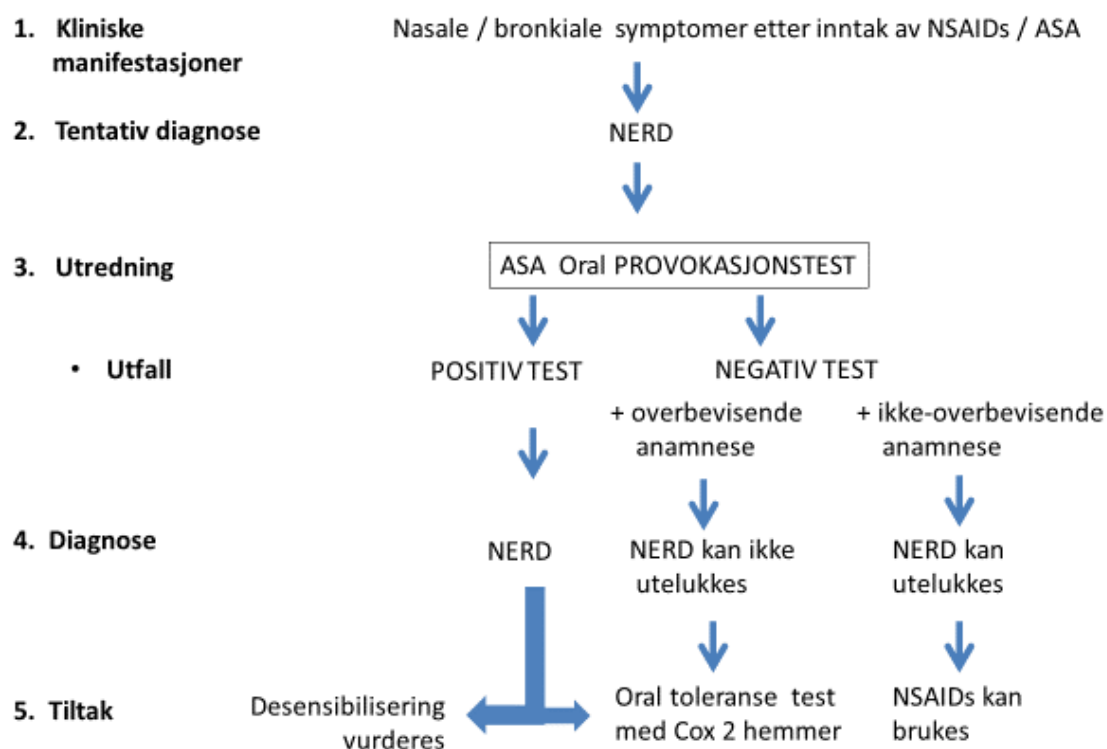
Det anbefales kontroll 1, 3, 6 og 12 måneder etter oppstart av behandlingen, deretter årlig. Under vedlikeholdsbehandlingen forventes at symptomene forbedres/stabiliseres etter 2-3 måneder. Ved klinisk klar bedring og fravær av betydelige bivirkninger fortsettes behandlingen i minst 3 år. Bare få studier er publisert med langtidsresultater av behandlingen, men positiv effekt er beskrevet inntil 6 år (20). Det optimale tidspunkt for å avslutte behandlingen vurderes individuelt.

Ved manglende effekt etter 12 måneder, anbefales avslutning av behandling.

Behandlingssted

Valg av behandlingssted må avgjøres individuelt og tilpasses lokale forhold. Absolutte krav er god anafylaksiberedskap (jamfør «Norsk veileder i praktisk anafylaksihåndtering», DNLF) og overvåkning ved ansvarlig lege og sykepleier, se innledningen. Behov for å gjennomføre behandlingen ved intensiv-/overvåkingsenhet kan for eksempel være aktuelt ved komorbiditet i form av hjertesykdom.

Figur III: Algoritme for utredning av NERD



7.1.1.1.2. NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)

Definisjon og klinisk manifestasjon

NECD er NSAID-utløst urtikaria og/eller angioødem hos pasienter med kronisk spontan urtikaria (3-7). Kronisk spontan urtikaria defineres som daglig eller nesten daglige utbrudd med urtikaria/angioødem i minst 6 uker uten kjent utløsende årsak.

Reaksjon etter inntak av NSAID i form av oppblussing av urtikaria/angioødem antas å være knyttet til COX 1-hemming, og kan komme innen minutter til timer etter inntak (Tabell II). Pasienten reagerer på NSAIDs som tilhører mer enn én kjemisk gruppe, se Tabell I.

Tiltak

Pasienter med kronisk urtikaria-/angioødem-tendens har risiko for oppblussing av tilstanden ved inntak av NSAIDs generelt. Det er derfor lite ønskelig å gjøre provokasjonstest før sykdommen/tilstanden er i fredelig fase, dvs etter minst 2 uker med anfallsfrihet uten antihistaminprofylakse.

Provokasjonstest kan gjøres med ASA dersom det foreligger kardiovaskulær indikasjon; vanligvis 75 mg fordelt på 2 like doser, med 90 minutters intervall. Dette er oftest lavere enn dosen som utløser nytt urtikaria-/angioødemfall (5, 13, 23, Woessner KM, pers medd).

Dersom NSAID er indisert av annen årsak, kan toleransetest med selektive- eller fortrinnsvis COX-2-hemmere, eller svake COX-1-hemmere som paracetamol, utføres (Se Vedlegg 1). Ved akutt behov for smertestillende, kan paracetamol 500 mg forsøkes uten provokasjon, evt. med antihistaminer som premedikasjon (4).

Desensibilisering med NSAIDs er ikke indisert ettersom dette har vist seg meget vanskelig å lykkes med ved denne tilstanden.

7.2. NSAID-indusert urtikaria/angioødem (NIUA)

Definisjon og klinisk manifestasjon:

Urtikaria og/eller angioødem indusert av NSAIDs hos pasienter uten underliggende tilstander som kronisk spontan urtikaria og/eller luftveissykdom, er en av de hyppigst rapporterte NSAIDs overfølsomhetsreaksjoner. Symptomene utløses av minst 2 kjemisk strukturulike NSAIDs (Tabell I/ Tabell II/ Figur II) (3-6), og oppstår vanligvis innen 1 time etter inntak av NSAID. Imidlertid, har både straksreaksjoner med symptomdebut innen 15 minutter og symptomer flere timer etter inntak blitt rapportert. Symptomene er vanligvis milde til moderate, men anafylaksi kan forekomme (3, 5, 24). Det er økt forekomst av NIUA hos pasienter med atopisk bakgrunn.

Det er usikkert om pasienter har økt risiko for senere utvikling av kronisk spontan urtikaria og NECD (3-5, 24).

Diagnostikk:

Diagnosen baseres på anamnesticke opplysninger om gjentatte episoder med urtikaria og/eller angioødem utløst av flere COX-1 hemmende NSAIDs som ikke tilhører samme kjemisk gruppe (Tabell I og Figur II). Diagnosen kan bekreftes med peroral provokasjon med mistenkt medikament ved ikke-livstruende reaksjoner og uklare anamnesticke opplysninger etter en grundig nytte-risiko vurdering (Figur II).

Tiltak:

Pasienter med NIUA må unngå de mistenkte preparatene og andre NSAIDs med lik eller større evne til å hemme COX-1. Svake COX-1 hemmere, som paracetamol, spesielt ved høye doser, har blitt rapportert å utløse symptomer hos opptil 25 % av pasienter med NIUA. Selektive COX-2 hemmere har også blitt rapportert å forårsake overfølsomhetsreaksjoner hos disse pasienter (3, 4, 24). Svake COX-1 hemmere, fortrinnsvis eller selektive COX-2 hemmere (Tabell I) kan forsøkes hos denne pasientgruppen, i form av toleransetest.

Ved behov for ASA på kardiovaskulær indikasjon, se avsnitt ” NSAIDs-overfølsomhet ved kardiovaskulær sykdom ”.

7.3. Singel NSAID-indusert urtikaria/angioødem eller anafylaksi (SNIUAA)

Definisjon og klinisk manifestasjon

SNIUAA er en straksreaksjon på grunn av overfølsomhet for ett NSAIDs-preparat, eller flere NSAID-preparater som hører til samme kjemiske gruppe (3-7), (Tabell I/Tabell II). Symptomene kan variere fra mild urtikaria til lokalisert angioødem i larynx eller anafylaksi, og kan utvikle seg i løpet av sekunder (i.v.) til få minutter (p.o.) etter inntak. Svært sjelden kan reaksjonen opptre mer enn 1 time etter inntak (24). Ved SNIUAA vil pasientene kunne tåle andre NSAIDs-preparater som ikke er kjemisk beslektet, og de har vanligvis ikke fra tidligere kronisk urtikaria eller astma (3-7).

Diagnostikk

I studier er beskrevet at følgende NSAIDs-preparater er de hyppigste årsakene til SNIUAA: pyrazoloner, ibuprofen, diclofenac, aspirin og paracetamol (24-27). Diagnosen styrkes hvis det kan påvises toleranse for andre ikke kjemisk beslektede NSAIDs. En peroral provokasjon med et slikt NSAIDs kan være indisert (Figur II). Nytt av prikktest og intrakutan test er dokumentert med pyrazoloner (Fenazon) (3-7, 24, 27). Hudtester bør gjøres så snart som mulig etter den akutte hendelsen. Tester for medikament-spesifikt IgE er ikke tilgjengelig (3-5, 25).

Tiltak

Forutsatt en korrekt diagnose kan pasienter med SNIUAA trygt bruke andre ikke kjemisk beslektede NSAIDs, men dette bør verifiseres med en toleransetest.

7.4. Singel NSAIDs-indusert forsinket reaksjon (SNIDHR)

Definisjon og klinisk manifestasjon

SNIDHR er en forsinket reaksjon som debuterer 24 timer eller mer etter inntak av ett NSAIDs-preparat, i form av enten hudsymptomer eller andre organspesifikke symptomer (Tabell II), (3, 4, 7).

De vanligste reaksjonene er makulopapuløst eksantem, fixed drug eruption (FDE), kontaktdermatitt, urtikaria og fotosensibiliseringsreaksjoner. NSAIDs kan utløse alvorlige, potensielt livstruende reaksjoner, som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), medikamentreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), og andre organspesifikke reaksjoner (12).

Diagnostikk

Diagnose er hovedsakelig basert på sykehistorien (3, 4, 7). Hudbiopsi er aktuelt i akutt fase ved alvorlig hudreaksjon. Lappetest kan være nyttig, særlig ved kontaktdermatitt og fixed drug eruption. Lappetesting og forsinket avlesning av intrakutantest har lav sensitivitet, men høy spesifisitet. Medikamentprovokasjon med mistenkt medikament er aktuelt ved makulopapuløst eksantem, FDE og urtikaria, men kontraindisert ved kontaktdermatitt, SJS, TEN, AGEP, DRESS og ved organspesifikke reaksjoner (fra nyrer, lunger og andre) (se også kapittel 6).

Tiltak

Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å anbefale desensibilisering av NSAIDs ved forsinkede reaksjoner, og desensibilisering er kontraindisert ved alvorlige reaksjoner (3, 4). Et alternativt NSAIDs fra en annen kjemisk gruppe kan forsøkes i form av toleransetest, unntatt ved kontaktdermatitt, og med stor forsiktighet ved alvorlige hudreaksjoner.

8. NSAIDs-overfølsomhet hos barn

NSAIDs-overfølsomhet forekommer også hos barn, men det er meget få studier av kvalitet, dvs med utredning som inkluderer provokasjonstesting. Forekomsten er økt ved kronisk spontan urtikaria, hos barn med atopisk bakgrunn eller der NSAIDs-overfølsomhet finnes i

nær familie (28). Det er høyere frekvens av kryssreaktive sammenlignet med singel-reaktive, i sistnevnte tilfelle er ibuprofen hyppigste årsak. Til forskjell fra voksne har barn mer tendens til angioødem i ansiktet som reaksjonsform, men anafylaksi forekommer også hos barn (28, 29). Paracetamol tolereres som regel, og toleransetest for dette anbefales. Provokasjonstester kan utføres på barn etter samme protokoll som hos voksne, men med dosering tilpasset vekt og alder. Barnelege med allergologisk kompetanse og klinisk erfaring i utredning av medikamentoverfølsomhet, bør stå ansvarlig for utredning av barn med mistenkt NSAIDs-overfølsomhet.¹

9. NSAIDs-overfølsomhet ved kardiovaskulær sykdom

ASA er indisert for både primær og sekundær forebyggelse ved risiko for en rekke kardiovaskulære sykdommer. Dersom sykehistorien gir holdepunkt for NSAID-overfølsomhet i form av de ulike reaksjonstyper omtalt i denne veilederen (jfr. kapittel 5), må det tas stilling til hvorvidt det skal gjøres provokasjonstest (for å bekrefte/avkrefte diagnosen) eller desensibilisering. Avgjørende i denne sammenheng er risiko ved provokasjon for forverrelse av den kardiovaskulære tilstanden. Dette må vurderes i hvert enkelt tilfelle, i samråd med kardiolog.

Ved akutt behov for ASA-profylakse er ønsket dose oftest 75 mg/døgn. Denne dosen kan som regel oppnås ved akutt desensibilisering ved de fleste av reaksjonstypene, se Figur IV. Ved usikre opplysninger om reaksjonstype der behovet for ASA er umiddelbart, anbefales protokoll i Vedlegg 4.

Ved avbrudd av vedlikeholdsbehandlingen i mer enn 48 timer skal ny desensibilisering gjennomføres etter samme prinsipper som tidligere, hvis behandling skal fortsettes.

Ved NERD:

Pasienten bør på forhånd være optimalt behandlet for en eventuell astma, inklusive med leukotrienantagonist, eventuelt også antihistamin. De fleste pasienter med NERD oppnår ASA- desensibilisering ukomplisert da første dose (37,5 mg) er lavere enn det dosenivå (60-100 mg) som vanligvis gir reaksjon ved NERD. Hvis første dose forverrer NERD-symptomene, bør pasienten vurderes av kardiolog i samråd med spesialist med allergologisk kompetanse for optimalisering av dose for begge tilstander. Dersom første dose tolereres, gjentas den etter 90 min. Da har pasienten fått den ønskede døgndosen, og kan fortsette med denne daglig (23), se figur IV. Første vedlikeholdsdose bør også gis under observasjon.

Ved NECD:

En ASA-dose på 75 mg er som regel under dosen som forverrer kronisk urtikaria (23). Desensibilisering kan gjøres med ASA 75 mg fordelt på 2 like doser med 90 minutters intervall dersom det foreligger kardiovaskulær indikasjon (se figur IV).

¹ Et mindretall i arbeidsgruppen mente at denne setningen i for stor grad utelukker at andre spesialister kan være kompetente til å gjøre NSAID-utredning hos barn, dette særlig m t p at aldersgrensen for barn går helt til 18 år, at flere av de aktuelle medikamentene angir voksendoser allerede fra 12 år og oppover, og at også andre spesialister enn barnemedisinere kan ha erfaring med utredning og behandling av barn. Uansett er det forutsatt at spesialisten skal ha den nødvendige allergologiske kompetansen og støtteapparat rundt seg som angitt i innledningen av veilederen.

Ved NIUA:

ASA i dosen 75 mg kan utløse angioødem (23), men desensibilisering kan oppnås ved protokoll som nevnt under NERD (se Figur IV). Ved mistenkt anafylaksi, se Vedlegg 4.

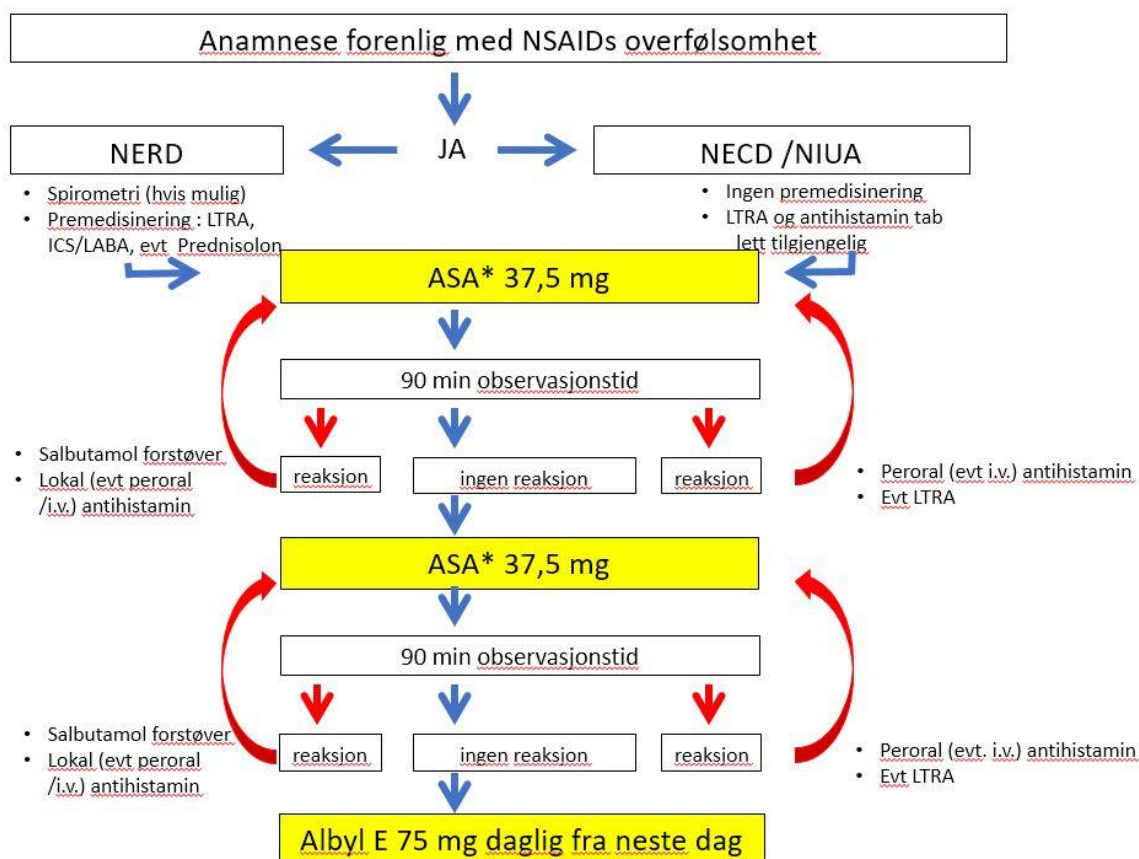
Ved SNIUAA:

Denne reaksjonstypen er per definisjon relatert til straksreaksjon på én bestemt type NSAID. Dersom dette gjelder ASA, desensibilisering utføres etter egen protokoll, se Vedlegg 4. (23, 30).

Ved SNIDHR:

Ved de mindre alvorlige reaksjonstypene kan ASA-behandling startes som angitt ved NERD (se Figur IV). Ved de alvorlige reaksjonstypene skal ASA unngås, både provokasjon og desensibilisering.

Figur IV: Protokoll for desensibilisering hos pasienter ved kardiovaskulær indikasjon



Modifisert fra Woessner KM, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015, 15:314–322

*: Aspirin dispergerbar tablett 75 mg (kan bestilles på registreringsfritak)

Referanser

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–437
2. Dona I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J et al . Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22: 363-371
3. Ortega N, Dona I, Moreno E, Audicana MT et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2014; 24:308-323.
4. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68 :1219-1232.
5. Sánchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am*. 2010; 94:853- 864
6. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127 :S67-73
7. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice? *Allergy Astma Immunol Res* 2015;7 :312-320
8. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, et al . Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*.2016;71:1533-1539.
9. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 112: 759-770
10. Norsk Legemiddelhåndbok. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler Norsk www.legemiddelhandboka.no
11. Mourad AA, Bahna SL. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 ;10 :1263-1268
12. Ward KE, Archambault R, Mersfielder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67:206-213.
13. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:126-133.
14. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.; European Network for Drug Allergy (ENDA).; EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 2003 ;58:854-863
15. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al . Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712.
16. Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F et al. Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy* 2014; 69: 1420–1423.
17. M. Viola, G. Rumi, R. L. Valluzzi, F. Gaeta, et al . Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clinical & Experimental Allergy* 2011; 41: 96-103

18. Simon RA, Dazy KM, WalDRAM JD. Update on Aspirin Desensitization for Chronic Rhinosinusitis with Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD). *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15: 5 (DOI 10.1007/s11882-014-0508-7)
19. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118
20. Klimek, L., Dollner, R., Pfaar, O., & Mullol, J. (2014). Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Current Allergy and Asthma Reports*, 2014; 14: 441 (DOI 10.1007/s11882-014-0441-9).
21. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3: 3-10.
22. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin doses for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:157-164.
23. Woessner KM. Aspirin desensitization for cardiovascular disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15: 314-322
24. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, et al Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011 ;41:86-95.
25. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9:293-297.
26. Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, et al. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J.* 2012;42: 665-671.
27. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:882-888.
28. Yilmaz O, Ertoý Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68: 1555-1561
29. Sàñchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 376-80
30. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to “Aspirin Allergy” in Cardiovascular Patients. *Circulation* 2004; 110: e1-e4.
31. Sàñchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L . Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 10-18; doi:10.3390/ph3010010
32. 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.
33. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101:581-6.
34. Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, et al. Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology.* 2007;45:40-46.

35. Hytönen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. *Rhinology* 1996; 34:86-90.
36. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, et al. 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.
37. Campo P, Ayuso P, Salas M, Plaza MC, et al. Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Allergy*. 2013; 68: 1001-1007.

Vedlegg 1: Utredning NECD, NIUA og SNIUAA

Oversikt over protokoller for provokasjons- og toleransetest ved utredning av NECD, NIUA og SNIUAA*

OBS: Gjelder ikke NERD og forsinkede reaksjoner

NSAID		Urtikaria/angioødem /anafylaksi			
		<u>Kryssreaktive respondere</u> (mistenkte eller bekreftede)		<u>Selektive respondere</u> (mistenkte eller bekreftede)	
Kjemisk gruppe	Virkestoff	Dose (mg)	Intervall (min)	Dose (mg)	Intervall (min)
Heteroarylacetylsyre	Diklofenak	25-50 ³	120		
		12,5-12,5-25 ²⁴	90	5-15-30 ²⁴	90
Oksikamer	Meloksikam	7,5-15 ³	120		
	Piroksikam	5-15 ²⁴	90	5-5-10 ²⁴	90
Arylpropionylsyre	Ibuprofen			Dag 1: 50-100-250-400 Dag 2: 600 ³	120 180
		150- 150-300 ²⁴	90	5-50-100-200-250 ²⁴	90
Salisylsyrederivater	ASA	50-100-150-250 ²⁴	90	Dag 1: 5-30-100 Dag 2: 150-300 ²⁴	90
		10-17-44-117-312-500 ¹⁹	90		
		³¹ Dag 1: 100-200 Dag 2: 325-650	120 120		
		³ Dag 1: 50-100 Dag 2: 250-500	180 180		
Para-aminofenol derivter	Paracet	50-100-350-500 ²⁴	90	5-50-100-350 ²⁴	90
		100-250-500-1000 ³	60		
Koksiber	Etorikoksib	60-90 ³	60		
	Celekoksib	100-200 ³	60		

*provokasjonstest utføres ikke med mistenkt medikament ved alvorlig reaksjon som anafylaksi eller anamnese av ≥ 2 utvetydige reaksjoner på samme medikament.

For medisinsseponering før provokasjon, se kapittel 6.

Minimum observasjonstid etter siste dose er 1 time - justeres etter preparat og opprinnelige kliniske reaksjon. NERD: se eget kapittel.

Referanser for tabell: 3, 19, 24, 31, i referanselisten.

Vedlegg 2: Protokoll oral provokasjon/desensibilisering ASA

Protokoll for 2 dagers oral provokasjon og desensibilisering med Acetylsalisylsyre* (ASA)

Kontraindikasjoner til provokasjonstest: Akutt infeksjon, graviditet, ustabil astma, redusert lungefunksjon ($FEV_1 < 70\%$ av forventet eller $< 1,5$ liter), bruk av beta-blokker, alvorlig overfølsomhetsreaksjon av forsinket type (se Tabell II).

Kontraindikasjoner til desensibilisering: ubehandlet ulcus-sykdom, non-compliance, blødningstendens eller antikoagulasjonsbehandling. Se NERD kapittel.

Økt aktsomhet ved: Yrke/hobby med høy skaderisiko, systemisk mastocytose, barn, alvorlig kardiovaskulær-, lever- eller nyresykdom.

Tiltak og justering av medikamenter før oral ASA-provokasjon/desensibilisering:

Bihuleoperasjon med polypepvulsjon er utført 4-6 uker før prosedyre

Leukotrienantagonist (Montelukast) 10 mg daglig startet minst 2 uker før

Antihistaminer seponert 1 uke før

Betablokker seponert 24 timer før

Korttidsvirkende beta2-agonister seponert provokasjonsdag

Innlagt perifert venekateter

Positiv provokasjonstest kan manifestere seg ved ett av følgende:

Naso-okulære symptomer (chemose, tåreflod, nysing, nesetetthet, neserenning)

Naso-okulære symptomer og $\geq 15\% < 20\%$ fall i FEV_1^{**}

FEV_1 fall $\geq 20\%^{**}$

Larynxsymptomer: Heshet, følelse av tranghet, stridor

Systemisk reaksjon: elveblest, rødme, mavesmerter, hypotensjon

*Tilgjengelig preparat: Aspirin dispergerbar tablett 75 mg (søkes på registreringsfritak)

**Den beste av 3 målinger av FEV_1 settes som utgangsverdi

Gjennomføring:

1. Startdose justeres ut fra pasientens kliniske bilde. Velg laveste dosetrinn hvis pasienten har FEV_1 i nedre godkjente område, eller har hatt en astmaforverrelse siste måned.

2. Når pasienten er stabilisert etter en reaksjon, fortsettes prosedyren etter planlagt dosering og intervall. En vedvarende reduksjon i FEV1 ≥ 15 %, med eller uten andre symptomer, som til tross for behandling varer lengre enn 3 timer, er indikasjon for å avbryte desensibiliseringsprosessen for dagen. Prosedyren kan fortsette dagen etter fra siste gitte dose (18).
3. Tidsintervallet mellom hvert dosetrinn kan justeres ned etter klinisk vurdering.
4. Pasienten observeres i 3 timer etter siste dose.
5. Når pasienten har fått 300 mg og tolererer dosen, er desensibilisering oppnådd, og pasienten skal samme dag ha T. Albyl E/Acetylsalisylsyre 640 mg som kveldsdose, deretter 640 mg x 2 daglig.
6. **Dersom pasienten må seponere vedlikeholdsbehandlingen eller har glemt vedlikeholdsdosen i mer enn 48 timer må behandlingen startes på nytt uansett hvor lenge pasienten er blitt behandlet med ASA. Ny desensibilisering i slike tilfeller gjennomføres med samme kontraindikasjoner, forberedelse, sikkerhetstiltak og observasjon, og som er anbefalt for primærdesensibiliseringen.**

Behandling ved reaksjon:

Det hyppigste reaksjonsmønster under provokasjon omfatter nasale (obstruksjon, sekresjon), bronkiale (obstruksjon) og urtikarielle reaksjoner. Ved reaksjon skal pasienten *alltid* være behandlet og stabilisert før desensibilisering fortsetter.

Reaksjon:		Tiltak:
1	Bronkial obstruksjon	2-4 doser Salbutamol à 0,1 mg spray via inhalasjonskammer, eller Salbutamol (5mg) på forstøver
2	Larynxsymptomer	Adrenalin 0,1 mg/10 kg inntil 0,5 mg i.m.
3	Nasale-/øyesymptomer	Adrenergika lokalt/evt p.o. Antihistamin p.o, evt lokalt
4	Urtikaria /angioødem	Antihistamin p.o /i.v.
5	Gastrointestinale symptomer	H2-blokker [f eks Ranitidin p.o. (150 mg brusetablett i 1 glass vann)/i.v. (50 mg fortynnet med NaCl 9 mg /ml til 20 ml som gis langsomt over minimum 2 minutter)]
6	Alvorlige, generelle reaksjoner	Følg vanlige retningslinjer for anafylaksibehandling

Dato dag 1:

Navn:

PNR:

Lege:

Sykepleier:

FEV₁* og symptomer registreres hver time. BT og puls hver tredje time.

FEV₁* før provokasjon:

Grense for avbrytelse (20% fall):

*beste av 3 målinger

Tilgjengelig preparat: Aspirin dispergerbar tablett 75 mg (søkes på registreringsfritak)

Tid	Puls	BT	FEV ₁	PNIF	Symptomer/ Kommentarer	ASA Dose (mg)	
						Planlagt	Gitt
Før start							
0800						20-40	
0900							
1000							
1100						40-60	
1200							
1300							
1400						60-100	
1500							
1600							
1700							

Dato dag 2:

Navn:

PNR:

Lege:

Sykepleier:

FEV₁* og symptomer registreres hver time. BT og puls hver tredje time.

FEV₁ * før provokasjon:

Grense for avbrytelse (20 % fall):

*beste av 3 målinger

Tid	Puls	BT	FEV ₁	PNIF	Symptomer/ Kommentarer	ASA Dose (mg)	
						Planlagt	Gitt
Før start							
0800						100-150	
0900							
1000							
1100						150-300	
1200							
1300							
1400						300	
1500							
1600							
1700							

Resultat: Negativ: _____ Positiv ved kumulativ dose: _____mg

Behandling gitt:

Vurdering/merknader:

Vedlegg 3: Nasal provokasjonstest ASA

Nasal provokasjonstest med Acetylsalicylsyre (ASA)

Mål: Prosedyren har som mål å diagnostisere ASA-intoleranse ved å fremkalle en lokal og/eller systemisk reaksjon etter applikasjon av ASA i nesen.

Seponering av medikamenter før nasal provokasjon:

Nasale steroider	7 dager	
Nasale antihistaminer	3 dager	
Perorale antihistaminer	7 dager	
Nasal kromoglikat	3 dager	
Adrenergika, nasale	24 timer	
Adrenergika, orale	24 timer	
Betablokkere	24 timer	

Forbehandling:

Scripps-klinikken anbefaler at pasienten står på en leukotrien-antagonist da det vil beskytte mot uønskede nedre-luftveis reaksjoner, og neseresponsen påvirkes i ubetydelig grad (18, 21). Aktuelt er T. Montelukast 10 mg daglig.

Medikament:

Til nasal provokasjonstest brukes Lysin-acetylsalicylsyre som kan fås på registreringsfritak. Leveres som ampuller med 1g DL-Lysinacetylsalicylat-Glycin i pulverform som tilsvarer 500 mg acetylsalicylsyre (Aspisol i.v. 500 mg). En ampulle skal løses i 5 ml sterilt vann (medfølgende ampulle) til en løsning med ASA-konsentrasjon 100 mg/ml. Pakningene er på 5 x 1 g.

Funn som tolkes som en positiv reaksjon er (4, 19, 21, 32-36)

a) økning i pasientens symptomskår ≥ 3 **eller**

b) økning i klinisk skår ≥ 4 , **og:**

i. reduksjon av nasal luftstrøm $\geq 40\%$ ved anterior rhinomanometri **eller** $\geq 25\%$ ved akustisk rhinometri **eller** $\geq 25\%$ ved PNIF, sammenlignet med utgangsverdier

Reaksjonen arter seg oftest som reaksjon fra øvre luftveier. Isolert reaksjon fra nedre luftveier er ikke vanlig.

I stedet for symptomskår registrert av pasienten, kan VAS-skala på nesesyntomene tetthet, renning, kløe og nysing brukes (37).

Prosedyre:

1) Basalnivå/Utgangsverdi:

- Klinisk undersøkelse av nesen med fremre rhinoskopi (klinisk skår).
- Symptomskår registreres av pasienten.
- PNIF (eller akustisk rhinometri/rhinomanometri).
- Spirometri /PEF. Ikke testbar hvis $FEV_1 < 70\%$ av forventet.

2) Negativ kontroll provokasjon med sterilt vann:

- 0,08 ml romtemperert sterilt vann appliseres på concha inferior i hvert nesebor med Eppendorf pipette eller 1 ml insulinsprøyte.
- Symptomer, PNIF (eller akustisk rhinometri /rhinomanometri) og PEF (eller FEV₁) måles etter 30 min.
- Provokasjon har ingen diagnostisk verdi hvis negativ kontroll gir en av følgende reaksjoner: økning i symptom skår ≥ 3 , økning i klinisk skår ≥ 4 eller reduksjon i PNIF $\geq 25\%$, anterior rhinomanometri $\geq 40\%$, akustisk rhinometri $\geq 25\%$ sammenlignet med utgangsverdier.

3) ASA-provokasjon:

- ASA blandes ut i romtemperert sterilt vann til konsentrasjon 100mg/ml.
- 0,08 ml appliseres med Eppendorf pipette eller 1 ml insulinsprøyte i hvert nesebor på concha inferior som ved sterilt vann provokasjonen (total dose 16 mg).
- Symptomer, PNIF (eller akustisk rhinometri /rhinomanometri) og PEF (eller FEV₁) måles etter 10, 20 og 30 min.
- Ved positiv reaksjon gis det behandling, og pasienten observeres til symptomene er i klar bedring og er stabilisert. Minimum observasjonstid er 30 minutter. Ved klare reaksjonstegn uten at kriteriene for en positiv test er oppfylt, skal legen vurdere en utvidet observasjonstid inkl. repetitive målinger, så lenge symptomene er økende.

Skåring av reaksjoner:

- **Symptomskår** registreres av pasienten.

Maksimal samlet skår: 15 poeng. Positiv skår (≥ 3 poeng økning) (modifisert etter ref.33):

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud*	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

* alle perifere symptomer (f.eks. kløe i hud) må vurderes nøye mtp systemisk reaksjon

- **Klinisk skår** ved fremre rhinoskopi.

Maksimal samlet skår: 6 poeng. Positiv skår hvis ≥ 4 poeng økning (34, 35):

Neseseekresjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

Skjema for nasal provokasjonstest med Acetylsalisylsyre (ASA)

Navn:

PNR:

Måling av basalverdi og provokasjon med sterilt vann (negativ kontroll):

Sterilt vann 0,08 ml appliseres på concha inferior i hvert nesebor, kl.

	Basalverdi	Etter 30 min:	Positiv reaksjon **
Symptom skår (pasient)			Økning ≥ 3
Klinisk skår (fremre rhinoskopi)			Økning ≥ 4
PNIF			≥ 25 % fall
Anterior rhinomanometri			≥ 40 % fall
Akustisk rhinometri			≥ 25 % fall
PEF			
FEV ₁			
FEV ₁ (% forventet)*			

* Ikke testbar hvis basalverdi av FEV₁ er < 70 % av forventet.

** Ved positiv reaksjon avbrytes provokasjonen da den ikke vil ha noen diagnostisk verdi. Det gis behandling, og pasienten observeres til symptomene er i klar bedring og er stabilisert. Minimum observasjonstid er 30 minutter.

16 mg ASA: Applikasjon av 0,08 ml ASA på concha inferior bilateralt, kl.

	Etter 10 min	Etter 20 min	Etter 30 min	Positiv reaksjon***
Symptomskår				Økning ≥ 3
Klinisk skår				Økning ≥ 4
PNIF				≥ 25 % fall
Anterior rhinomanometri				≥ 40 % fall
Akustisk rhinometri				≥ 25 % fall
PEF				
FEV ₁				

*** Ved positiv reaksjon gis det behandling, og pasienten observeres til symptomene er i klar bedring og er stabilisert. Minimum observasjonstid er 30 minutter.

Konklusjon:

Negativ: _____

Positiv: _____

Behandling gitt:

Vurdering/merknader:

Dato:

Vurderingsansvarlig lege:

Dato: Navn: PNR:
Symptomskår registreres av pasienten.

Basalverdi

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

30 min etter provokasjon 1

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

10 min etter provokasjon 2

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

20 min etter provokasjon 2

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

30 min etter provokasjon 2

Lokalsymptomer		Ingen	Lett	Mye	Sterk	
Nese	Sekresjon	0	1	2	3	
	Obstruksjon	0	1	2	3	
	Nysing	0	1	2	3	
Øye	Chemose / Tåreflod	0	1	2	3	
Øre, gane, svelg, hud	Kløe/ Svie	0	1	2	3	
					Total:	

Dato:

Navn:

PNR:

Klinisk skår (nesesekretsjon + nesetetthet) ved fremre rhinoskopi. Lege:

Basalverdi

Nesesekretsjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

30 min etter sterilt vann

Nesesekretsjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

10 min etter 16 mg ASA

Nesesekretsjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

20 min etter 16 mg ASA

Nesesekretsjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

30 min etter 16 mg ASA

Nesesekretsjon	Skår	Nesetetthet	Skår
Tørr mukosa	0	Ingen hevelse i mukosa, benete strukturer i nesemuslingene kan sees	0
Fuktig mukosa	1	Svak hevelse av nedre nesemuslinger	1
Sekret på nesegulvet	2	Moderat hevelse av mukosa, nedre nesemusling nær septum	2
Dryppende sekret fra nese	3	Hevelse i mukosa som obstruerer nesekaviteten	3

Vedlegg 4: Akutt desensibilisering ASA kardiovaskulær indikasjon

Ved usikre opplysninger om overfølsomhetsreaksjonen

Dato:

Navn:

PNR:

Monitorering: pasient tilkoblet skop. Sykepleier tilstede hele tiden. Lege tilstede på pasientens sengepost. Adrenalin til intramuskulær injeksjon (1 mg/ml): 0,5 ml, opptrukket. Intervall mellom doser: 10-20 min.

Ved reaksjon skal pasienten *alltid* være behandlet og stabilisert før desensibilisering fortsettes. Gå da tilbake til siste tolererte dose.

*Tilgjengelig preparat: Aspirin dispergerbar tablett 75 mg (registreringsfritak)

		Lege:				Sykepleier:	Dato:		
Tid	Puls	BT	PEF	Reaksjon	Kommentar	ASA-Dose (mg)			
						Planlagt	Gitt	Kumulativ	
						0			
						1			
						3			
						6			
						15			
						30			
						60			

Behandling ved reaksjon: Det hyppigste reaksjonsmønster omfatter nasale (obstruksjon, sekresjon), bronkiale (obstruksjon) og urtikarielle reaksjoner.

Reaksjon		Tiltak
1	Bronkial obstruksjon	2-4 doser salbutamol à 0,1 mg spray via inhalasjonskammer, eller salbutamol (5mg) på forstøver
2	Larynxsymptomer	Adrenalin 0,1 mg/10 kg inntil 0,5 mg i.m.
3	Nasale-/øyesymptomer	Antihistamin p.o., evt lokalt. Lokale adrenergika
4	Urtikaria /angioødem	Antihistamin p.o /i.v.
5	Gastrointestinale symptomer	H2-blokker f eks ranitidin p.o. [(150 mg brusetablett i 1 glass vann) /i.v. (50 mg fortynnet med NaCl 9 mg /ml til 20 ml som gis langsomt over minimum 2 minutter)]
6	Alvorlige, generelle reaksjoner	Følg vanlige retningslinjer for anafylaksibehandling

Resultat: Vellykket desensibilisering med ASA opp til 115 mg

Pasienten fortsetter med profylaktisk dose fra neste dag

Mislykket desensibilisering med ASA

☐
☐

Vedlegg 5: Pasientinformasjon utredning NSAIDs-overfølsomhet

TIL DEG SOM SKAL UNDERSØKES FOR OVERFØLSOMHET MOT NSAID-PREPARATER

INNKALLING

Du innkalles til undersøkelse for overfølsomhet/allergi mot NSAID.

HVA ER NSAID?

NSAID er et samlenavn for medikamenter som virker mot inflammasjon og som ikke inneholder kortison (steroider). NSAID er de medikamentene som benyttes mest mot smerter og ulike former for betennelse i ledd, sener og muskulatur.

Eksempler på NSAID preparater: acetylsalisylsyre (Albyl), Paracet, Ibux, Voltaren med flere.

OVERFØLSOMHET/ALLERGI MOT NSAID

Kan arte seg på flere måter, oftest med utslett, hevelser i hud og slimhinner, nesesyntomer, pustevansker og i de alvorligste tilfellene allergisjokk. Noen reagerer kun på ett preparat, andre på flere preparater.

GJENNOMFØRING AV UNDERSØKELSEN

Det viktigste ved undersøkelsen er en detaljert sykehistorie. Tenk derfor igjennom på forhånd når og hvordan reaksjonen skjedde. Ta med alle medisinske opplysninger du kan få tak i – hvilke preparater, reaksjonsmåter, akuttbehandling (legevakt, sykehus). Ta med alle medikamentene du bruker. Basert på sykehistorien vil det bli avgjort hvilke andre undersøkelser som må foretas: Kliniske undersøkelser – blodprøver – hudtester og eventuelt provokasjonstest. Det kan bli aktuelt med mer enn ett legebesøk. Varighet av utredningen kan ta fra 1-2 timer til hele dagen.

Flere medikamenter (for eksempel antihistaminer/allergitabletter, blodtrykksmedisiner/hjertemedisiner, kortison, nerve- eller sovetabletter) kan ha betydning for testing. Ta kontakt i god tid dersom du bruker noen av disse medikamenttypene.

KJERNEJORNAL

Ved påvist overfølsomhet legges resultatet inn i kjernejournalen din.

TRYGGHET

Testingen vil bli utført under tilsyn av erfarent medisinsk personell. Reaksjoner ved hudtesting er meget sjelden. Valg av preparat er avhengig av sykehistorien. Provokasjon kan skje gjennom munn eller nese. Provokasjonen starter med meget små doser. Økningen skjer forsiktig og eventuelle symptomer behandles umiddelbart.

BARN

Hvis barnet er engstelig for blodprøve, kan det legges på et bedøvelsesplaster ca en time før prøven tas.

REISE/OVERNATTING

Se eget skriv med praktisk info.

Vedlegg 6: Pasientinformasjon ASA

TIL DEG SOM HAR KRONISK LUFTVEISSYKDOM MED MULIG OVERFØLSOMHET FOR ACETYLSALICYLSYRE (ASA)

En type kronisk luftveissykdom forverres ved inntak av såkalte non-steroid-betennelsesdempende medisiner (NSAIDs). Årsaken til dette er ukjent, men antas å skyldes en ubalanse i kontrollen av kroppens betennelsesreaksjoner, og denne ubalansen forstyrres ytterligere av NSAIDs. Acetylsalicylsyre (eks.: Albyl, Globoid, Dispril) er prototypen for slike medisiner.

Det finnes god dokumentasjon for at pasienter som har kombinasjonen kronisk luftveissykdom og overfølsomhet for ASA, kan oppleve betydelig bedring av luftveissykdommen når overfølsomheten behandles med såkalt desensibilisering etterfulgt av daglig inntak av ASA. Som innledning til denne behandlingen må det gjøres provokasjonstest, og denne må påvise overfølsomhet (være positiv) dersom behandlingen skal ha effekt.

Hvordan foregår provokasjonstest og desensibilisering?

Dette utføres i de fleste tilfelle gjennom 2 dager ved poliklinikken, under nøye overvåkning av erfaren lege og sykepleier. Det startes med en lav dose ASA, som trappes opp med 3 timers intervall mellom hvert trinn. Dersom du får en reaksjon, vil denne straks bli behandlet, og først når den er gått tilbake, vil en fortsette til neste trinn. Det er da liten eller ingen risiko for forverrelse av reaksjon ved de neste trinnene.

Hva er en positiv reaksjon?

Dette vil i de aller fleste tilfelle utgjøres av enten økt tetthet i øvre luftveier, eller utslett/hevelse i huden i ansiktet, sjeldnere tetthet i nedre luftveier (astma). Som regel går symptomene raskt tilbake ved den behandlingen som vil bli gitt uten opphold av testansvarlig lege og sykepleier.

Positiv provokasjonstest skal etterfølges av desensibilisering

En positiv provokasjonstest gir grunnlag for å tilby deg desensibilisering: ASA-dosen vil bli trappet ytterligere opp til anbefalt daglig dose, vanligvis 640 mg x 2.

Hvilken effekt kan forventes av behandlingen?

Den vanligste effekten er redusert nesepolyppdannelse og bedret luktesans, ofte i løpet av få uker etter at behandlingen er startet. Pasienter med astma vil også ofte oppleve bedring. Disse effektene kan gi rom for å trappe ned behovet for øvrige medisiner, særlig er dette gunstig der høye doser kortison har vært nødvendig. Denne nedtrappingen må skje i samarbeid med ansvarlig lege, som vil følge deg opp på poliklinikken med hyppige kontroller de første månedene etter behandlingsstart. Ved disse kontrollene vil det også bli vurdert om ASA-dosen kan trappes ned.

Forberedelser

Nesepolypper bør være fjernet kirurgisk 4-6 uker før provokasjon/desensibilisering, da behandlingen har best effekt på forebyggelse av ny polyppdannelse.

Dersom du ikke bruker medisinen leukotrienantagonist (Montelukast) fra før, skal denne startes opp minst 2 uker i forveien. Dette vil kunne gi beskyttelse mot reaksjon i nedre luftveier under testen.

Antihistaminer må ikke være inntatt i løpet av de siste 7 døgn før test, da disse kan tilsløre en positiv reaksjon.

Korttidsvirkende astmamedisiner (Ventolin, Bricanyl...) skal ikke være inntatt siste 24 timer.

Betablokker skal ikke være brukt siste døgn.

Intravenøs tilgang (venflon) vil bli lagt inn testdagen, og tas bort når testen er ferdig.

Når kan testen IKKE gjøres

Hvis du har en akutt infeksjon/forverrelse av astma, må testen utsettes, likeledes ved graviditet, økt blødningstendens og ubehandlet magesår.

OBS: Avbrudd i behandlingen

Dersom du av en eller annen grunn har måttet avbryte behandlingen i mer enn 48 timer må ny desensibilisering gjennomføres, og du må ta kontakt med poliklinikken. Du kan altså ikke gjenoppta medisineringen med ASA i samme høye dosering som du har brukt før avbruddet av behandlingen.

Hvilke bivirkninger kan opptre?

ASA påvirker blodets evne til å koagulere (levre seg), og dersom du opplever økt tendens til blødninger, må du ta kontakt med ansvarlig lege.

ASA kan også påvirke syredannelse i magesekken, og dersom du opplever symptomer med magesmerter, må du også ta kontakt. Det vil bli gitt syredempende medisin som del av behandlingen for å beskytte mot magesår.

Telefon/e-post-adresser:

Vedlegg 7: Pasientinformasjon nasal provokasjon

TIL DEG SOM INNKALLES TIL NASAL PROVOKASJON MED ACETYLSALICYLSYRE (ASA)

Du er innkalt til videre undersøkelse av mulig reaksjon på acetylsalicylsyre (heretter kalt ASA) som finnes i medikamentene Ibux-E, Aspirin og Globoid.

De som reagerer på ASA har også ofte problemer med medikamenter som Ibux, Ibumetin, Diclofenac, Cataflam, Voltaren, Ledox og andre i gruppen av medisiner som kalles Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, forkortet NSAIDs.

Du er nå innkalt til provokasjon med ASA i nesen. Denne provokasjonsmetoden medfører lav risiko for alvorlig reaksjon. Det foregår slik at du i sittende stilling i 2 omganger får en liten mengde væske lagt inn i nesen. Før og etter registreres symptomer og undersøkes på slimhinneforandringer i nesen. I tillegg måles lungefunksjon og luftpassasjen gjennom nesen. Den vanligste reaksjonen er nesetetthet og -renning. Testen tar ca. 1 ½ time til sammen. Er provokasjonen i nesen negativ, det vil si at ASA ikke utløser noen reaksjon, vil vi for å være helt sikre på at du tåler ASA provosere en annen gang med ASA gitt i tablettform/oppløsning.

For at provokasjonen kan gjennomføres må du før du kommer til nasal provokasjon med ASA unngå enkelte medikamenter, se i tabellen nedenfor.

Stopp i medikamentinntak før nasal provokasjon:

Kortison nesespray (Eks.: Avamys, Dymista, Nasonex, Rhinocort)	7 dager
Antihistamin tabletter (Eks.: Alerius, Cetirizin, Loratadin, Polaramin, Zyrtec)	7 dager
Antihistamin lokalt (Eks.: Livostin nesespray)	3 dager
Adrenergika nesespray/dråper (Eks.: Otrivin, Rinox, Iliadin, Zymelin, Nazaren)	24 timer
Adrenergika tabletter (Eks.: Rinexin)	24 timer
Kromoglikat nesespray (Eks.: Lomudal)	24 timer
Betablokker tabletter (Eks.: Metoprolol, Selo-Zok, Tenormin)	24 timer

Telefon/e-post-adresser: