



Diagnostikk ved legemiddelutløste allergiske reaksjoner

Legemiddelallergi er et stort og uoversiktlig fagfelt. Det foreligger mye kunnskap om hvordan legemidler fungerer som antigener, om klinisk klassifisering av reaksjoner, risikofaktorer og diagnostiske, profylaktiske og terapeutiske strategier. I klinisk praksis ligger utfordringene både i det å håndtere den aktuelle legemiddelreaksjonen og i det å foreta riktig valg ved senere ordinasjoner.

Legemiddelallergi defineres som immunologisk betinget overfølsomhet (1, 2). Reaksjonene kan inndeles i IgE- og ikke-IgE-allergi (3, 4). En tilsynelatende egen entitet er multippelt legemiddelallergisyndrom, som er en disposisjon for å utvikle allergiske reaksjoner overfor flere legemidler, spesielt antibiotika (5).

I klinisk praksis byr legemiddelallergi på flere utfordringer. Sykdomspanoramaet varierer, og både grunnsykdommen og samtidig administrasjon av andre legemidler påvirker det kliniske bildet. Det kan være vanskelig å skille legemiddelallergi fra bivirkninger, overdosering, legemiddelinteraksjon, intoleranse (overdosesymptomer ved normal dosering), idiosynkrasi (genetisk betinget endret metabolisering) og andre ikke-immunologisk betingede reaksjoner. De tre første reaksjonsformene er knyttet til legemidlets farmakologiske egenskaper, mens de øvrige skyldes individuelle egenskaper hos pasienten.

Ofte mangler sikker diagnose, og mistanke om allergi mot et medikament fører til at klinikere unnlater å bruke viktige og riktige legemidler. Tidligere reaksjon på et gitt preparat skaper også usikkerhet omkring bruken av beslektede legemidler. Legemiddelallergi berører pasientsikkerhet og dermed etiske og juridiske aspekter.

Tabell 1 inneholder en kort oversikt over diagnostisk tankegang og metoder for utredning.

Sykehistorie

Sykehistorien er den viktigste diagnostiske metoden, fordi den kan avklare kjente risikofaktorer, f.eks. forekomst av legemiddelallergi hos foreldre og hos pasienten selv. Selv om atopi ikke er en åpenbar risikofaktor, gir dette en klart økt risiko for ikke-immunologisk overfølsomhet (for eksempel

Anne Berit Guttormsen
anne.guttormsen@haukeland.no
Anestesi- og Intensivavdelingen

Erik Florvaag
Laboratorium for klinisk biokjemi

Haukeland Sykehus
5021 Bergen

kontrastmiddelreaksjon) og lateksallergi. Sistnevnte er en viktig differensialdiagnose, særlig for reaksjoner ved medisinske og kirurgiske prosedyrer. Eksisterende sykdom og bruk av andre legemidler er også risikofaktorer som påvirker reaksjonens ytringsform, alvorlighetsgrad og prognose.

Klinisk klassifisering

Reaksjonen må beskrives og dokumenteres så presist som mulig. Relatert til eksponering kan legemiddelallergi deles inn i straksreaksjoner, forsinkede reaksjoner og sene reaksjoner. Legemiddelallergi deles videre inn i systemiske reaksjoner (anafylaksi, vaskulitt, serumsykdom, autoimmunsykdom, multiorganmanifestasjoner) og organbundne reaksjoner. Huden involveres ofte med reaksjonsbilder som urticaria, angioødem, allergisk kontakteksem, diverse eksantemer, vaskulitt, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse m.fl. Andre organbundne reaksjoner kan være hematologiske (cytope-

nier, eosinofili), nefrologiske (nefritter), pulmonale (alveolitter, fibroserende prosesser), hepatiske (hepatocellulære skader, kolestase) og kardiaale (perikarditt, myokarditt).

Immunologisk karakterisering

Den kliniske beskrivelsen kan gi holdepunkter for mekanisme og være til hjelp ved valg av videre diagnostisk strategi. To reaksjonsformer lar seg relativt lett plassere. Straksreaksjonene, som kan være IgE-allergi (type 1-allergi) eller ikke-IgE-medierte reaksjoner, omfatter sykdomsbilder som anafylaksi, urticaria og andre kløende eksantemer, rhinitt, konjunktivitt, astma og angioødem. De sene reaksjonene er bl.a allergisk kontakteksem, som utvikler seg på grunnlag av type 4-allergi, og cytopenier, som kan være forårsaket av type 2-allergi (cytotoksisk). De mange andre manifestasjonene har usikre og trolig sammensatte mekanismer.

Årsakssammenheng

Nøkkelvurderingen ved legemiddelallergi er å vurdere grad av årsakssammenheng mellom administrasjon av et gitt legemiddel, og en nyoppstått reaksjon. Er pasienten under behandling med ett legemiddel, kan sammenhengens synes enkel, men muligheten for at reaksjonen kan ha helt andre årsaker må ikke glemmes. Er pasienten under behandling med flere legemidler, må man i tillegg gjøre en vurdering av med hvilken sannsynlighet det enkelte legemiddel kan utløse en reaksjon av den type som foreligger. Her er tidsrelasjonen viktig. Ved straksreaksjoner, som opptrer innen 30–60 minutter etter administrasjon, vil et såkalt førstedosefenomen (reaksjon på første dose) være typisk for ikke-allergisk overfølsomhet (f.eks. kontrastmiddelreaksjon). Immunologiske mekanismer forutsetter en sensibiliseringsperiode før klinisk sykdom opptrer, selv om man ikke alltid får denne like lett frem anamnestic. Ved senreaksjoner kan det være vanskeligere å fastslå en åpenbar tidsmessig sammenheng. Man må heller ikke glemme at straksreaksjoner kan ha et topuklet forløp med en senfasereaksjon 8–24 timer etter eksponering.

Supplerende undersøkelser

For å identifisere utløsende legemiddel og å kartlegge mekanisme benyttes in vitro- og hudtester. Et hovedspørsmål er hva som er

Hovedbudskap

- Viktige grunner for å utrede mulige allergiske reaksjoner på legemidler kan være å avklare:
 - Hvilket av flere potensielle legemidler som har utløst en allergisk reaksjon
 - Om en klinisk straksreaksjon er IgE-mediert eller ikke
 - Hvorvidt en tilsynelatende allergisk reaksjon skyldes et viktig legemiddel eller har andre årsaker
- Bedre diagnostikk ved legemiddelallergi forutsetter validerte protokoller og utvikling av flere og bedre diagnostiske metoder.

den aktive form av det aktuelle legemiddel, m.a.o. hva man skal teste med. Andre utfordringer er testen tilgjengelighet, kostnad og dokumenterte diagnostiske verdi.

Hudtester

Ved straksreaksjoner benyttes prikktest, eventuelt etterfulgt av intrakutantest, som er mer sensitiv, men mindre spesifikk. Disse testene er best validert ved utredning av penicillinallergi (6) og anafylaktiske reaksjoner under narkose (7). Lappetest (epikutantest) brukes i første rekke ved utredning av allergisk kontakteksem. Denne kan i likhet med intrakutantesten ha diagnostisk verdi også ved andre manifestasjoner av forsinket legemiddelallergi (8).

In vitro-tester

In vitro-tester kan være hensiktsmessig i noen utredningsalgoritmer, spesielt ved straksreaksjoner. Ved mistanke om anafylaksi kan tryptase, serum-markøren for mastcelle aktivering (9), benyttes. Prøven tas 1–2 timer etter symptomdebut, etter 24 timer og, dersom mulig, i en serumprøve tatt før reaksjonen. En stigning i akuttprøven til minst tre ganger førnivå med normalisering etter 24 timer tilsier at det foreligger en mastcellemediert tilstand.

Førhøyet totalt serum-IgE-nivå kan indikere en IgE-mediert mekanisme, særlig dersom man også måler tilstedeværelse av spesifikt IgE mot de relativt få legemiddeldeterminanter som er kommersielt tilgjengelige. Ved straksreaksjoner på muskelrelaksantia er det utviklet serologiske screeningstester på IgE rettet mot den kvartenære ammoniumsepitopen (10, 11). Har man mistanke om lateksallergi, anbefales å utføre prikktest, som er atskillig mer sensitiv enn serologisk påvisning av lateksspesifikt IgE.

Flere rutinelaboratorier kan tilby måling av spesifikt IgE mot insulin og ulike penicillinallergener. Påvisning av spesifikt IgE mot andre mer spesielle antigener utføres ved spesiallaboratorier (bl.a. ved Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Sykehus).

Klinisk utredning av penicillinallergi gjøres ved mange sykehus. Erfaringene med utredning av allergiske reaksjoner på andre medikamenter er betydelig mindre. Regionssykehusene deltar i et samarbeid for å utrede pasienter med mistanke om anafylaktisk reaksjon under narkose.

Av in vitro-reaktivitetstester kan histaminfrigjøringstesten være aktuell ved alvorlig straksallergi, fordi den ikke medfører risiko for pasienten, og fordi man kan bruke relativt høyere doser antigen enn i hudtestene. T-lymfocytproliferasjonstest er i økende grad tatt i bruk ved forsinkede og sene allergireaksjoner. Best validert til nå er testen ved penicillinallergi (12, 13).

Provokasjonstester

Utredning av legemiddelallergi bør følge standardiserte protokoller og omfatter an-

Tabell 1 Anamnestic sjekkliste og diagnostiske prosedyrer ved legemiddelallergi

<i>Sykehistorie</i>
Legemiddelallergi hos foreldre
Tidligere legemiddelallergi
Atopi
Astma, annen sykdom
Aktuell legemiddelreaksjon
<i>Klinisk klassifisering</i>
<i>Immunologisk klassifisering</i>
<i>Årsakssammenheng</i>
<i>Identifikasjon av utløsende legemiddel og mekanisme</i>
<i>Hudtester</i>
Prikktest
Intrakutantest
Lappetest
<i>In vitro-tester</i>
Immunglobulin E
Tryptase
Histaminfrigjøringstest
T-lymfocytstimulering
<i>Provokasjonstest</i>

amnese og hud- og in vitro-tester. Er de innledende testene negative bør provokasjonstesting vurderes. Provokasjonstestene kan utføres peroralt eller parenteralt og er vanligvis progressive inntil full terapeutisk dose. Provokasjonstesting kan være den eneste metoden som virkelig dokumenterer årsakssammenhengen mellom en reaksjon og et gitt legemiddel. Metoden medfører risiko for alvorlige bivirkninger og er ikke indisert ved de alvorligste legemiddelreaksjonene (bulløse dermatoser, anafylaksi m.fl.). Av samme grunn bør provokasjonstesting kun utføres i miljøer som kan håndtere mulige komplikasjoner.

Indikasjon for videre utredning av legemiddelallergi

I den kliniske hverdag kan indikasjon for utredning være å avklare hvilket av flere potensielle legemidler som har utløst en allergisk reaksjon, spesielt hvis dette er av betydning for videre medikamentell behandling. Det kan også være nyttig å avklare om en straksreaksjon er IgE- eller ikke-IgE-mediert, og hvorvidt en tilsynelatende allergisk reaksjon skyldes et viktig legemiddel eller har andre årsaker.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapstest på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

- Baldo BA. Immunochemical perspectives of allergy: in the steps of Karl Landsteiner. *Monogr Allergy* 1990; 28: 1–10.
- de Weck AL. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 461–74.
- Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–24.
- Coombs RR, Gell PG. The classification of allergic reactions underlying disease. I: Gell PG, Coombs RR, red. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell, 1963: 317–37.
- Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 270.
- Andersen HE, Møllerup S, Nielsen B, Sørensen HT, Weeke ER. Diagnostik af penicillinallergi. Resultater af et klinisk undersøgelsesprogram. *Ugeskr Læger* 1989; 151: 2883–6.
- Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J. Prick tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59: 683–9.
- Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1186–90.
- Schwartz LB. Tryptase: a clinical indicator of mast cell-dependent events. *Allergy Proc* 1994; 15: 119–23.
- Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983; 20: 1393–400.
- Fisher MM, Baldo BA. Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 167–70.
- Nyfelner B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175–81.
- Pichler WJ, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T-cells. *Thorax* 2000; 55: S61–5.