

Lægemiddelallergi

Minisymposium for praktiserende læger

Pharmakon, Hillerød 4/11-2016

Mogens Krøigaard, overlæge, speciallæge i anæstesiologi

Dansk Anæstesi Allergi Center

Klinik for Allergi, Gentofte Hospital

Indhold

- **Bivirkninger og lægemiddelallergi**
- **Mekanismer**
- **Hyppigste rapporterede årsager**
- **”Skjulte” allergener**
- **Udredning**
- **Behandling af anafylaksi**

Lægemiddelbivirkninger

Bivirkninger (over 10% af alle indlagte)

80 %

20 %

Type A

Ofte

- Forudsigelige
- Dosisafhængige
- Farmakologisk betingede

Sjældent alvorlige

Type B

Uforudsigelige

Ikke dosisafhængige

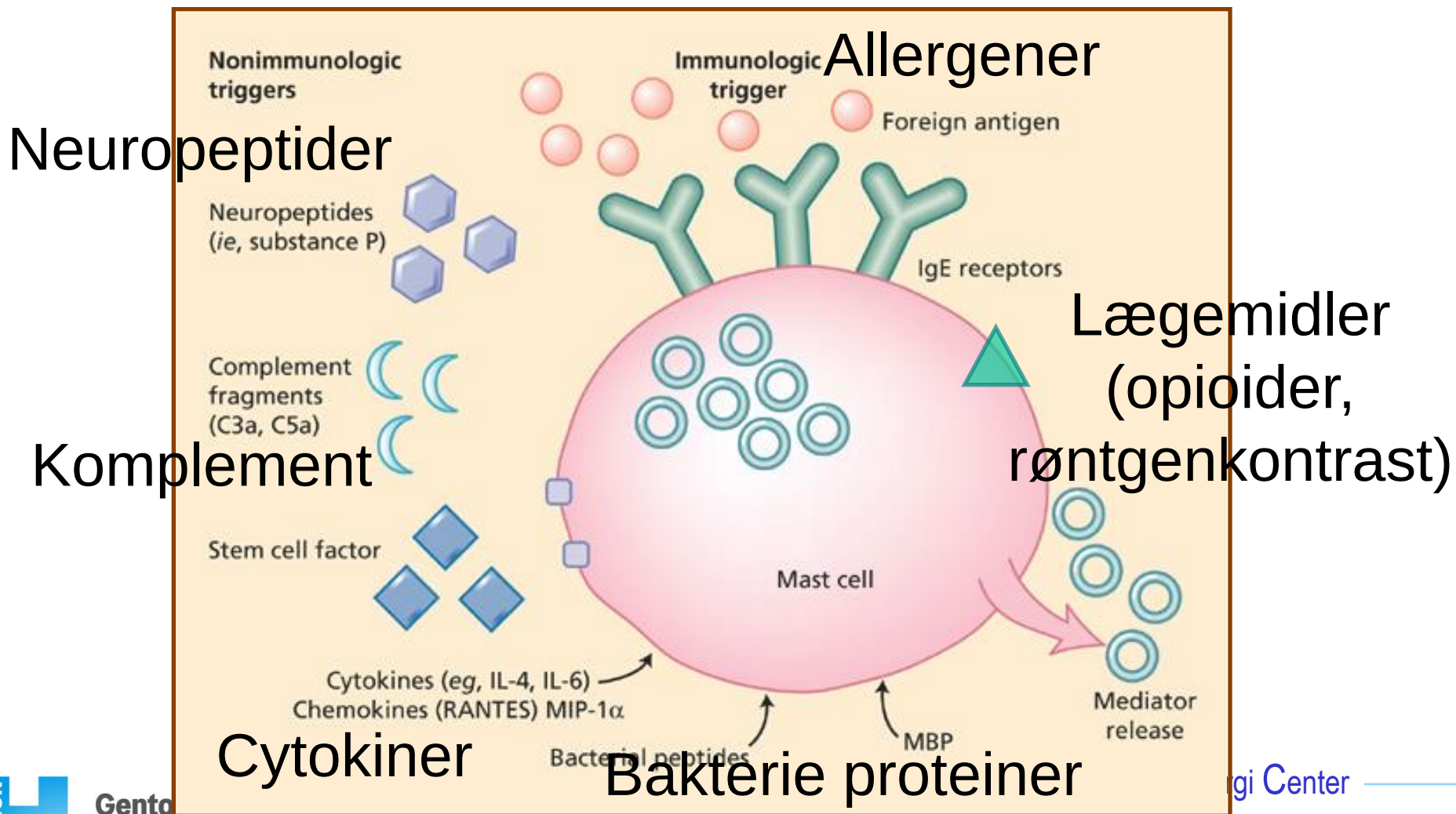
**Immunmedieret
straksreaktion**

**Immunmedieret
senreaktion**

**Ikke
immunmedieret**

Mekanismer ved straks-allergi mastcelle aktivering

Kan ikke skelnes fra hinanden klinisk!!



Mekanismer ved straks allergi

Mastcelle

IgE medieret reaktion:
(kræver sensibilisering)

IgE-molekyler

Allergen krydsbinder
2 IgE-molekyler

Andre mekanismer:

Uspecifik histaminfrigørelse

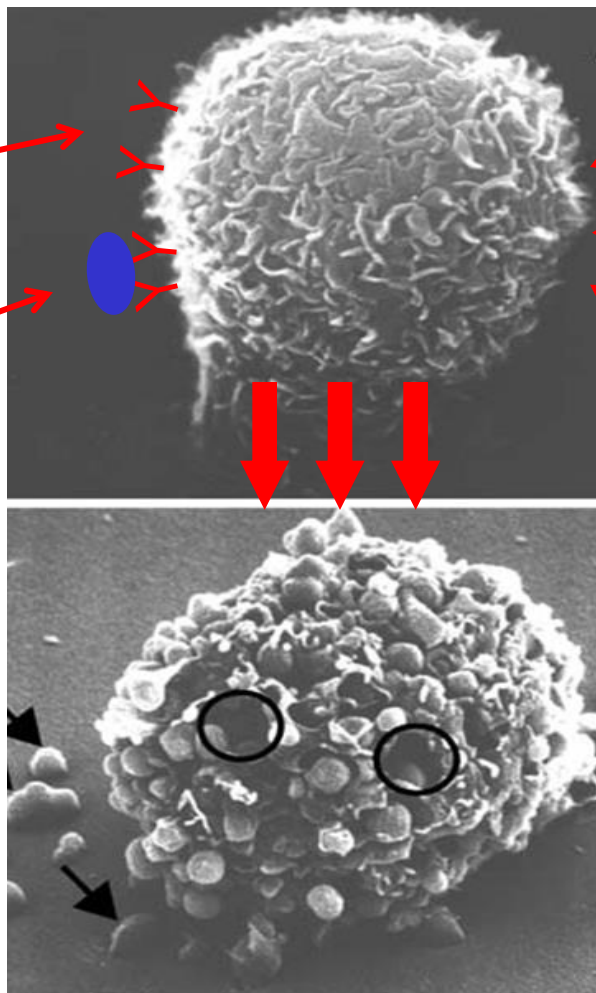
Komplementaktivering

Yderligere mekanismer ?

Ved degranulering frigives:

- histamin
- tryptase
- div. cytokiner

Klinisk kan de enkelte mekanismer vanskeligt skelnes fra hinanden



Symptomer primært fra hud/slimhinder

- Symptomer opstår hyppigst minutter-timer efter eksponering



urticaria



Maculo papuløst exanthem



angioødem

Lægemiddelallergi

- **Kun 5-10% af "lægemiddelbivirkninger" er allergi**
- **Hyppigste rapporterede årsager**
 - Antibiotika, ASA/NSAID, lokal anæstesi midler
røntgenkontrastmidler, perioperative
reaktioner/anæstesimidler
- **Manglende viden inducerer frygt...**
 - Både hos patienter og sundhedspersonale
- **Mistænkt lægemiddelallergi kan medføre:**
 - Forsinkelse eller aflysning af vigtige procedurer
 - Suboptimal alternativ behandling
 - Undgåelse af velindiceret behandling
 - Frygt for al medicin

Antibiotika

- **Primært beta-laktam antibiotika**
- **I Danmark primært penicilliner**
- **Antages hyppigst at være IgE medieret mekanisme**
- **2,2-3,5% af henviste reaktioner er anafylaksi, øvrige udslet eller uvisse reaktioner** ([Janni Hjortlund PhD sept 2014](#))
- **Kun ca 11-15% er positive ved provokation, de fleste er senreaktioner som ses ved forlænget provokation**
- **Krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner er sjælden**

Udredning - Klinik for Allergi Gentofte

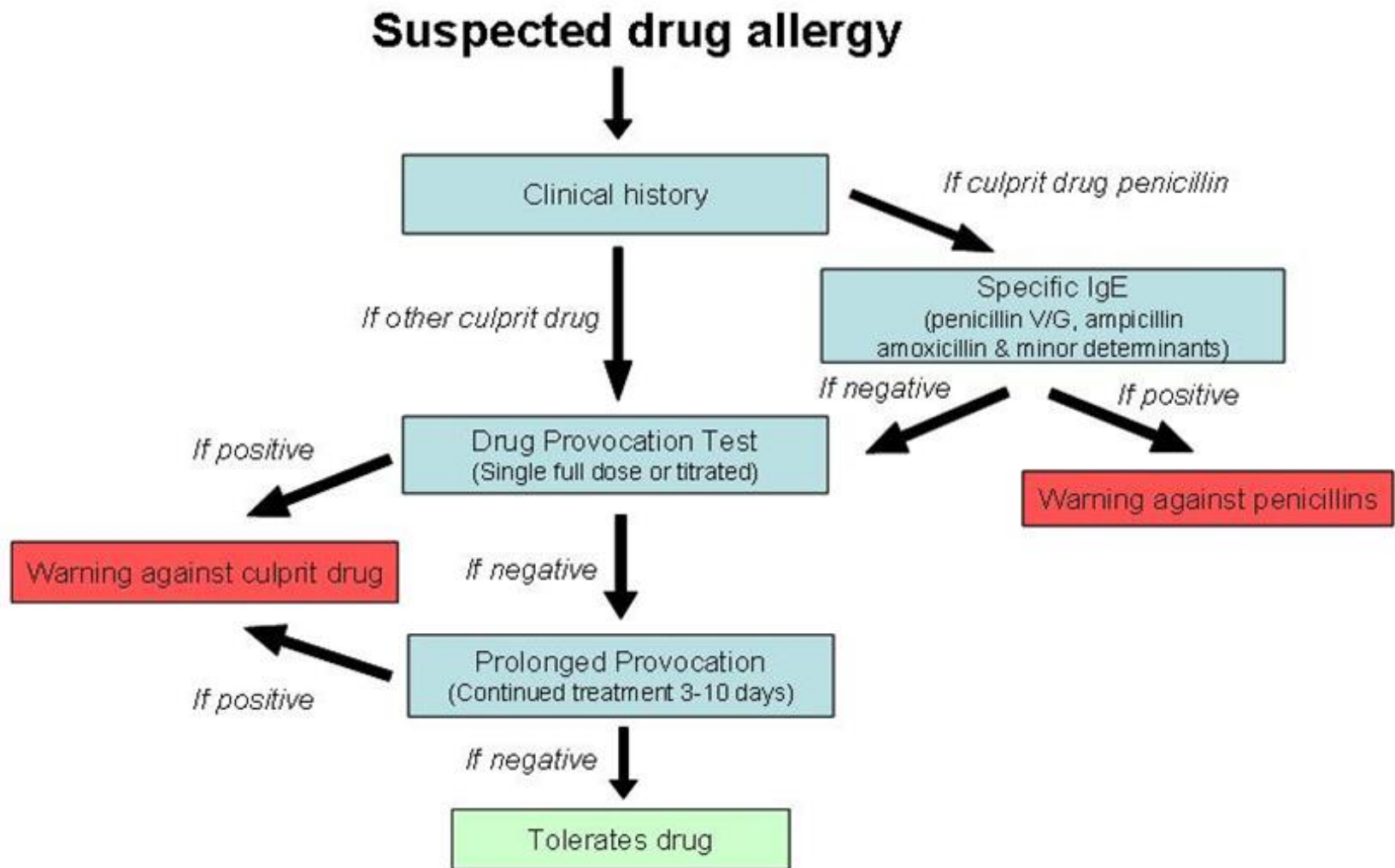


Figure 2. Total Drug Provocation Tests
n=1913

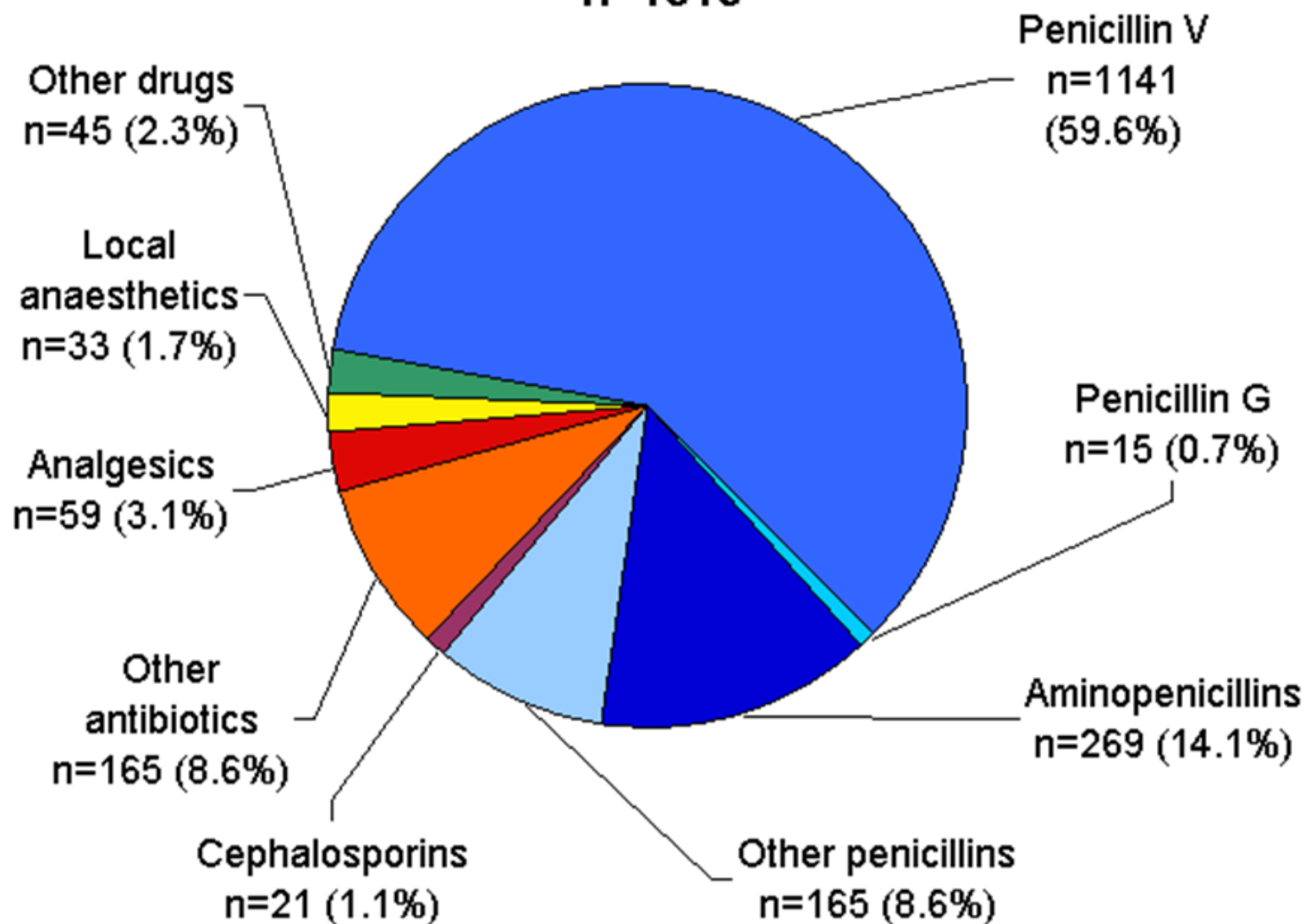


Figure 3. Positive Drug Provocation Tests

n=211 (11%)

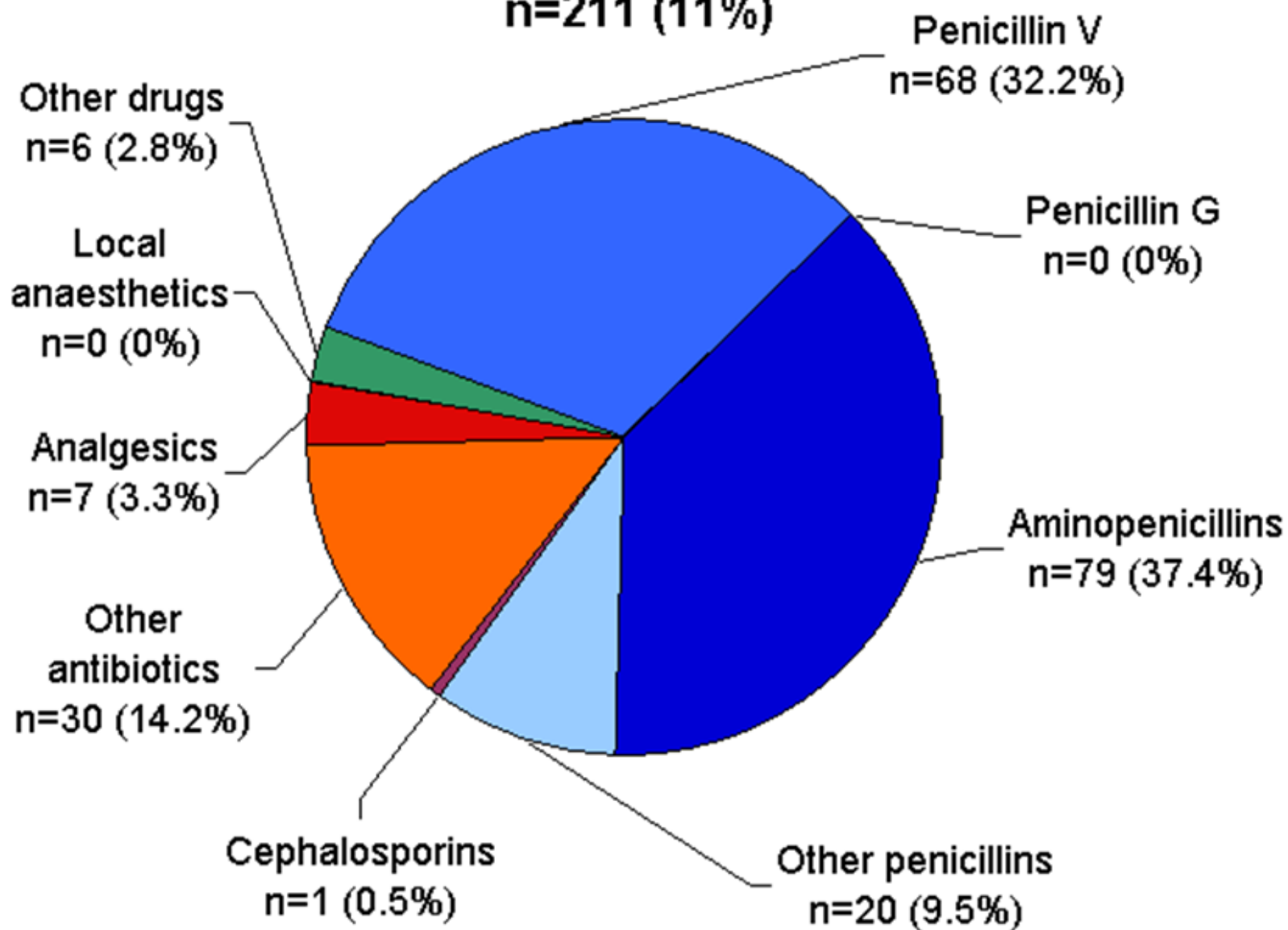
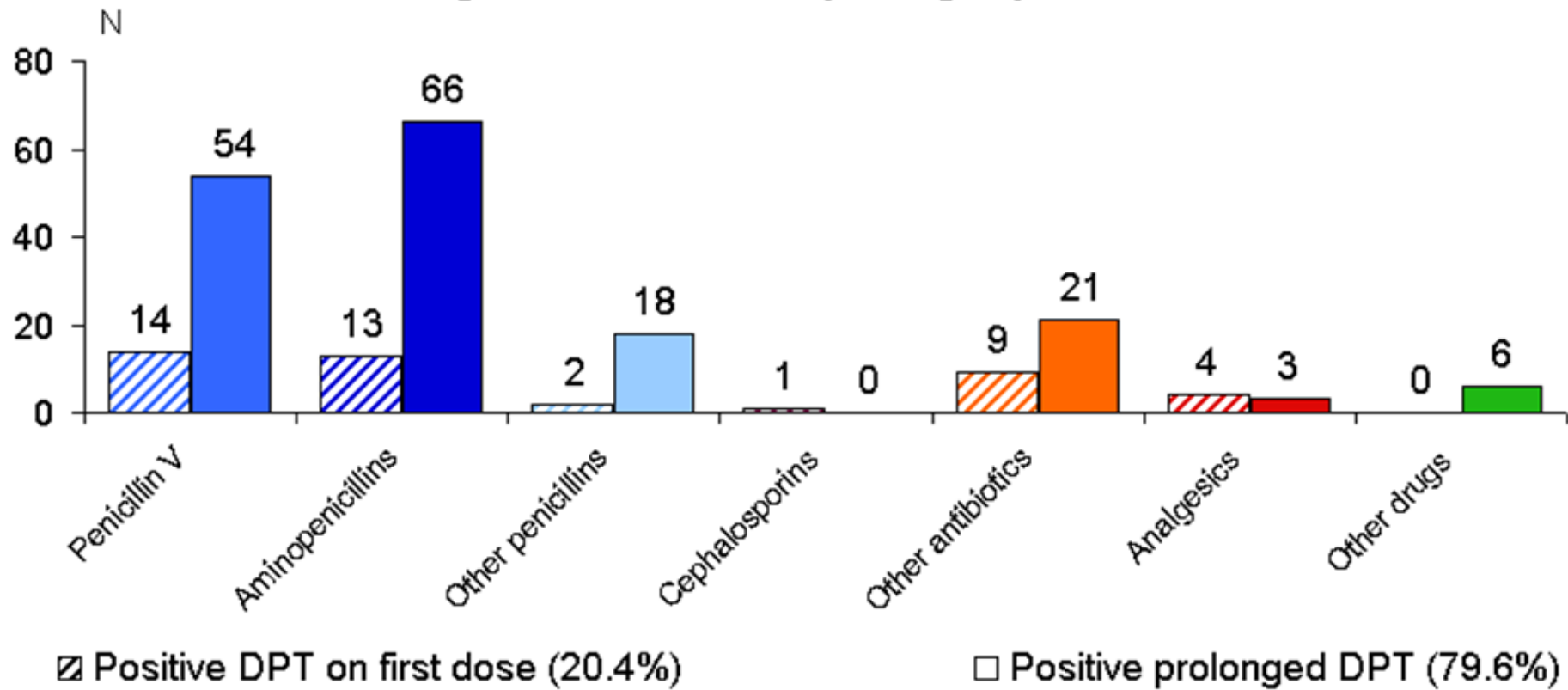


Figure 5. First dose vs prolonged provocation



NSAID

- **Anden-hyppigste årsag til lægemiddelreaktioner**
- **Mekanisme primært ikke-IgE medieret**
 - Associeret med ASA intolerans med resp forværring hos astmatikere
 - Kan medføre opblussen i eksisterende tendens til urtikaria og angioødem
 - Reaktion på flere forskellige præparater hos samme patient
 - Co-factor ved allergisk reaktion udløst af anden trigger?
- **Sjældne tilfælde af IgE medieret allergi**
 - Associeret med enkeltstoffer, ikke gruppe-effekt

Lokalanæstetika

– reel allergi ekstrem sjælden

- **2,5 – 10 % har ”bivirkninger” til LA**
 - Hyppigst vasovagal reaktion, systemisk absorption af tilsat vasokonstriktor eller systemisk absorption af lokalanæstetika
- **Reel allergi for LA er ekstremt sjælden**
 - Oftest allergi til andet stof anvendt samtidig (fx klorhexidin) eller evt til tilsat konserveringsmiddel
- **DAAC:** 2004-13, 409 udredte patienter, 162 (40%) eksponeret for LA
203 testforløb for LA (prik- og intrakutantests + provokation)
ALLE negative

A D Kvisselgaard, Acta Anæstesiol Scand. (in press)

- **Formodet allergi overfor lokalanæstetika**
 - Har ofte STORE konsekvenser for patienten
 - Grundig anamnese vigtig! – allergimistanke kan ofte afkræftes
 - Ved fortsat mistanke henvis til allergiudredning

(OBS positiv lappetest for ”cain-mix” kontraindicerer ikke anvendelse af LA)

De "skjulte" allergener

- Forekommer ofte "skjult" flere steder
- Eksakt eksponeringstidspunkt ofte ukendt
- Ofte mistænkes et andet allergen
- Patienten har ofte haft gentagne reaktioner
- Det er ikke altid, at patienten reagerer ved eksponering

Latex*

Macrogoler*

???

???

Etylenoxid*

???

Metylcelluloser*

Klorhexidin*

*Indgår alle i DAAC-standard testprotokol

Dansk Anæstesi Allergi Center

Klorhexidin

- **Meget udbredt**
 - standard hud-desinfektionsmiddel i Danmark
 - indholdsstof i cremer, shampo, mundskyllevæske, medicin etc
 - bruges flere steder på samme patient ved operation
- **Patienter allergiske for Klorhexidin**
 - ofte mænd +50 år, urologiske indgreb
 - reaktioner 20 - 40 minutter efter operationsstart
 - reaktioner ofte livstruende og gentagne
 - milde reaktioner forud for alvorlige

Hvem er ellers udsat for klorhexidin?

- **Sundhedspersonale**

- Lav hyppighed [Garvey LH et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:720-4](#)
- Stigende? [Nagendran V et al. Occup Med 2009 Jun;59\(4\):270-2](#)

- **Almen befolkningen**

- 4% af danske atopikere har antistofniveau $> 0,35$ kuA/l
[Floorvag/Johansson personal communication](#)
- Sensibilisering? Piercing, tandbøjler, brudt hudbarriere?

- **Patienter med mistænkt allergi overfor lokalanæstesi hos tandlæger og ved invasive procedurer såsom KAG**

- Bør testes for latex og klorhexidin [Harboe T et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 May;54\(5\):536-42](#)

Allergi er sjældnen, men klorhexidin er meget udbredt i sundhedssektoren!

Accidentiel re-eksponering af allergiske patienter forekommer desværre...



Udredning af lægemiddelallergi

- **Grundig anamnese**
 - Allergimistanke kan af og til afkræftes allerede her
- **(Serum tryptase)**
- **Allergen specifik IgE**
- **Andre in-vitro tests** (Histamin Release test, Basophil Activation Tests)
- **Hudtestning (priktest og intrakutantest)**
- **Provokation - Gold Standard (iv, sc, po)**



Penicillin - 1

32-årig mand - penicillin som spæd for ukendt infektion

Ingen information om reaktion, men har altid fået at vide at han er allergisk overfor penicillin

IgE negative for penicillin V, G, ampicillin, amoxicillin og penicillin minor determinants

Utitreret provocation med penicillin V fulgt af 3 dages behandling uden reaktion

Konklusion – tåler penicillin

Penicillin - 2

65-årig mand - 7 dages penicillin V for tonsillit

3 døgn efter afsluttet behandling kløende udslæt i lysker som spreder sig til krop og ekstremiteter. Desuden hævelse af ansigt (ved konsultationen fortæller han om lidt kløe på armen, men primært angioødem)

Fik ACE-hæmmer, som blev seponeret og calcium antagonist opstartet

IgE negative for penicillin V, G, ampicillin, amoxicillin og minor determinants (2 år efter reaktion)

Penicillin - 2

- **Utitreret provokation med penicillin – 2 timers obs**
- **Efter 20 minutter kløe, utilpashed (siger ikke noget til personalet)**
- **Efter yderligere 20 min. klamtsvedende, svimmel, universelt blussende - spl. ser han er utilpas**
- **Retter sig på adrenalin og 1 liter NaCl, får desuden Tavegyl 2 mg og Solumedrol 80 mg, og senere cetirizin 10mg og prednisolon 50 mg**
- **Indlægges til obs - ingen yderligere reaktion**

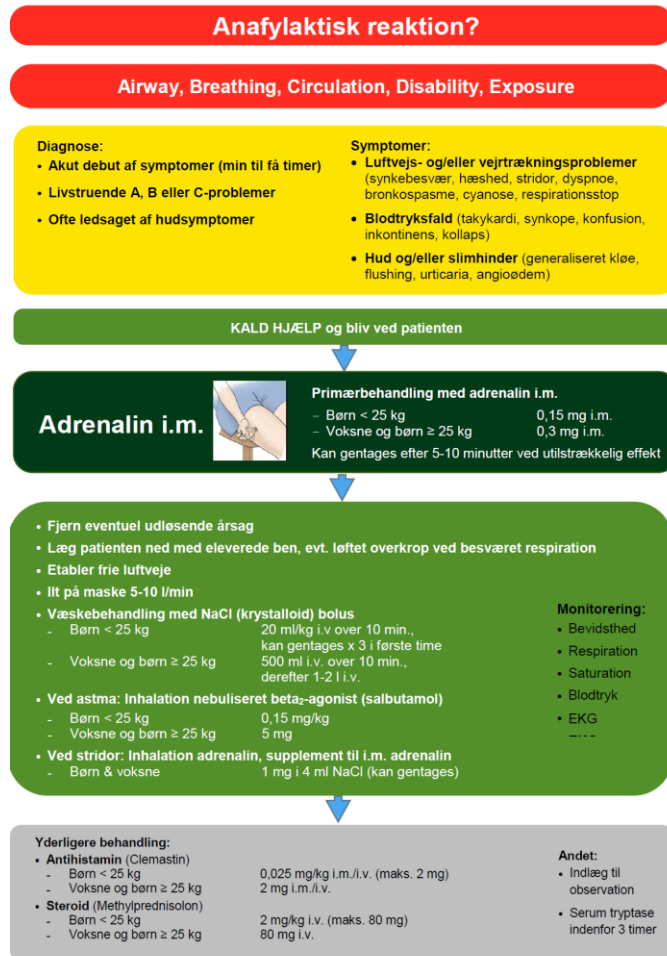
Penicillin - 2

- Tryptase 40 minutter efter reaktion 8,29 µg/l
Baseline 3,20 µg/l
Sandsynligvis relevant stigning 5,09 µg/l
- IgE penicilliner taget ved reaktion - ikke forhøjede
- Taget igen efter 1 måned - forhøjet specifik IgE for penicillin V og G

Konklusioner lægemiddelallergi

- **Bivirkninger er hyppige – lægemiddelallergi er sjælden**
- **Fleste reaktioner er hudreaktioner – anafylaksi er sjælden**
- **Detaljeret anamnese vigtig forud for udredning**
- **Provokation er Gold Standard**
- **Lægemiddelallergi bliver langt hyppigere afkræftet end bekræftet**

Behandling af anafylaksi



Udarbejdet af DSA, DPS, DSPAP & DRG; 18. februar 2016

Dansk Selskab for
Allergologi

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Selskab for
Pædiatrisk Allergologi og
Pulmonologi

Dansk Råd for
Genoplivning

Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure

Diagnose:

- Akut debut af symptomer (min til få timer)
- Livstruende A, B eller C-problemer
- Ofte ledsaget af hudsymptomer

Symptomer:

- **Luftvejs- og/eller vejrtrækningsproblemer** (synkebesvær, hæshed, stridor, dyspnoe, bronkospasme, cyanose, respirationsstop)
- **Blodtryksskud** (takykardi, synkope, konfusion, inkontinens, kollaps)
- **Hud og/eller slimhinder** (generaliseret kløe, flushing, urticaria, angioødem)

KALD HJÆLP og bliv ved patienten



Adrenalin i.m.



Primærbehandling med adrenalin i.m.

- Børn < 25 kg 0,15 mg i.m.
- Voksne og børn ≥ 25 kg 0,3 mg i.m.

Kan gentages efter 5-10 minutter ved utilstrækkelig effekt



- Fjern eventuel udløsende årsag
- Læg patienten ned med eleverede ben, evt. løftet overkrop ved besværet respiration
- Etabler frie luftveje
- Ilt på maske 5-10 l/min
- **Væskebehandling med NaCl (krystalloid) bolus**
 - Børn < 25 kg 20 ml/kg i.v. over 10 min., kan gentages x 3 i første time
 - Voksne og børn ≥ 25 kg 500 ml i.v. over 10 min., derefter 1-2 l i.v.
- **Ved astma: Inhalation nebuliseret beta₂-agonist (salbutamol)**
 - Børn < 25 kg 0,15 mg/kg
 - Voksne og børn ≥ 25 kg 5 mg
- **Ved stridor: Inhalation adrenalin, supplement til i.m. adrenalin**
 - Børn & voksne 1 mg i 4 ml NaCl (kan gentages)

Monitorering:

- Bevidsthed
- Respiration
- Saturation
- Blodtryk
- EKG
-

Yderligere behandling:

- **Antihistamin (Clemastin)**
 - Børn < 25 kg 0,025 mg/kg i.m./i.v. (maks. 2 mg)
 - Voksne og børn ≥ 25 kg 2 mg i.m./i.v.
- **Steroid (Methylprednisolon)**
 - Børn < 25 kg 2 mg/kg i.v. (maks. 80 mg)
 - Voksne og børn ≥ 25 kg 80 mg i.v.

Andet:

- Indlæg til observation
- Serum tryptase indenfor 3 timer

Spørgsmål???

**Klinik for allergi, Gentofte Hospital
Vagthavende tlf. 3867 2498**



Dansk Anæstesi Allergi Center tlf. 38 67 24 97