

# Ofnæmi fyrir beta-lactam lyfjum og greining þess

## Yfirlitsgrein

### Ágrip

**Davíð Gíslason**<sup>1</sup>  
sérfræðingur í lyflækningum  
og ofnæmislækningum

**Sigurður  
Kristjánsson**<sup>2</sup>

sérfræðingur í  
barnalækningum  
og ofnæmis- og  
ónæmislækningum

**Sigurveig P.  
Sigurðardóttir**<sup>3</sup>

sérfræðingur í  
barnalækningum  
og ofnæmis- og  
ónæmislækningum

**Lykilorð:** Beta-lactam lyf,  
ofnæmi, greining.

Um 8-14% fullorðinna einstaklinga telja sig hafa ofnæmi fyrir lyfjum og í meira en helmingi tilfella er um beta-lactam sýklalyf að ræða. Í tveimur þriðju tilfella eiga konur í hlut. Áætla má að um 20.000 Íslendinga telji sig hafa ofnæmi fyrir beta-lactam lyfjum. Raunverulegt lyfjaofnæmi er miklu sjaldgæfara eða innan við 10% þeirra sem telja sig vera með beta-lactam ofnæmi. Lyfjaofnæmi getur valdið öllum tegundum ofnæmisviðbragða, allt frá mildum til lífshættulegra einkenna. Beta-lactam ofnæmi er greint með klínískri sögu, mælingu á sértækum mótefnum af IgE gerð, með húðprófum og þolprófum fyrir viðkomandi lyfi.

Tilgangur greinarinnar er að vekja athygli íslenskra lækna á mikilvægi lyfjaofnæmis hjá börnum og fullorðnum með sérstakri áherslu á beta-lactam ofnæmi, greiningu þess og skráningu í sjúkraskýrslur. Gerð er grein fyrir faraldsfræði og einkennum lyfjaofnæmis með sérstöku tilliti til beta-lactam lyfja. Lýst er aðferðum við að greina beta-lactam ofnæmi hér á landi og greiningarferlið sett í flæðirit fyrir börn og fullorðna.

### Inngangur

Kvartanir um lyfjaofnæmi, sérstaklega vegna sýklalyfja, eru meðal algengari vandamála sem upp koma við val á lyfjameðferð. Oft eru gögn um lyfjaofnæmi ófullkomin og er þá erfitt að meta þá

áhættu sem tekin er með lyfjagjöfni. Þetta getur leitt til þess að dýrari lyf og jafnvel verri meðferðarúrræði verði fyrir valinu.

Aukaverkanir lyfja geta verið þannig að undir engum kringumstæðum megi gefa lyfið aftur og þá geta rannsóknir á ofnæminu líka verið hættulegar. Þegar þetta er haft í huga er auðskilið að vanda þarf vel til greiningar á lyfjaofnæmi. Sá læknir sem kveður upp úrskurð um lyfjaofnæmi þarf því að skrá nákvæmlega í gögn sjúklingsins allt sem viðkemur greiningunni. Sérstaklega á þetta við um beta-lactam lyfin, sem eru algengust allra lyfja sem valda ofnæmi.

Tilgangur þessarar greinar er þríþættur: Að vekja lækna á mikilvægi lyfjaofnæmis hjá börnum og fullorðnum með sérstakri áherslu á beta-lactam ofnæmi, greiningu þess og skráningu í sjúkraskýrslur. Gerð er grein fyrir faraldsfræði og einkennum lyfjaofnæmis með sérstöku tilliti til beta-lactam lyfja. Lýst er aðferðum við að greina beta-lactam ofnæmi hér á landi og greiningarferlið sett í flæðirit fyrir börn og fullorðna.

### Faraldsfræði

Við þekkjum aðeins til tveggja faraldsfræðilegra rannsókna um algengi lyfjaofnæmis hjá fullorðnum einstaklingum og einnar rannsóknar þar sem sjúklingar sem komu í heilsufarseftirlit á heilsugæslustöð voru spurðir um lyfjaofnæmi (1-3), (tafla I). Í Evrópurannsókninni Lungu og heilsa 1990-1992 var hér á landi spurt um lyfjaofnæmi

## ENGLISH SUMMARY

Gíslason D, Kristjánsson S, Sigurðardóttir PS

### Beta-lactam allergy with special reference to Iceland

Allergies to antibiotics are reported by 8-14% of the adult population out of which half is thought to be due to penicillins. Women are two thirds of those. It is estimated that 20.000 Icelanders believe they are allergic to beta-lactam drugs. Less than 10% of suspected penicillin allergy can be proved by allergy testing and challenge tests. The allergy to beta-lactam drugs can be of all types of allergy reactions, leading to clinical symptoms from mild to life threatening. The beta-lactam allergy is diagnosed by a precise history, measuring drug specific IgE, by prick- and intradermal skin tests and challenge tests with the drug in question.

The purpose of this article is to draw the attention of Icelandic doctors to the importance of drug allergy with specific emphasis on beta-lactam drugs and the value of accurate recording of symptoms and signs in the patient's records. We also describe the diagnostic methods used and propose an algorithmic approach to diagnose beta-lactam allergy in Icelandic children and adults.

**Key words:** Beta-lactam drugs, allergy, diagnosis

**Correspondence:** Davíð Gíslason, [davidg@landspitali.is](mailto:davidg@landspitali.is)

<sup>1</sup>Lyflækniádeild  
Landspítala, Fossvogi,  
<sup>2</sup>Barnspítala Hringinsins,  
Landspítala Hringbraut,  
<sup>3</sup>Ónæmisfræðideild,  
Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskriftil: Davíð Gíslason,  
lyfjadeild Landspítala  
Fossvogi  
108 Reykjavík.

[davidg@landspitali.is](mailto:davidg@landspitali.is)

**Tafla I.** Taflan sýnir faraldsfræðilegar rannsóknir ætlaðs lyfjaofnæmis.

Höfundur	Fjöldi	Aðferð	Aldur (ár)	Algengi lyfja- ofnæmis	Hlutfall (%) kvenna með lyfjaofnæmi	Sýklalyf (%)	Beta- lactam lyf (%)
Skúladóttir H 1997	545	S, Sl, Þ	20-44	14	69	67	
Gomes E 2004	2309	S, Sl, Þ	21-83	7,8	67		58
Haddi E et al. 1990	2067	S, P	20-60	14,7	66	45	

S: Spurningalisti, Sl: Slembiúrtak, Þ: Þverskurðar, P: Hópur sjúklinga á heilsugæslustöð

þátttakenda (1). Um var að ræða 545 einstaklinga af Reykjavíkursvæðinu á aldrinum 20-44 ára. Fjórðán prósent töldu að þeir hefðu lyfjaofnæmi; þar af voru 69% konur. Í nýlegri rannsókn frá Portúgal töldu 7,8% af 2309 einstaklingum á aldrinum 21-83 ára að þeir hefðu lyfjaofnæmi (2). Af þeim voru 67% konur. Á heilsugæslustöð í Frakklandi gáfu 14,7% af 2067 aðspurðra sjúklinga á aldrinum 20-60 ára trúverðuga sögu um lyfjaofnæmi, þar af voru 66% konur (3). Í frönsku könnuninni nefndu 45% sýklalyf sem orsök lyfjaofnæmis, 67% í þeirri íslensku og 58% nefndu beta-lactam lyf í þeirri portúgölsku. Í þessum þremur könnunum var ekki reynt að staðfesta lyfjaofnæmið.

Rannsóknir á lyfjaofnæmi hjá afmörkuðum sjúklingahópum eru hins vegar algengari. Sem dæmi um slíkar rannsóknir má nefna að á skurðdeild í Barcelona töldu 13% sjúklinganna að þeir væru með lyfjaofnæmi og nefndu 55% sýklalyf sem orsök (4). Á skurðdeild í Halifax töldu 28% að þeir hefðu lyfjaofnæmi, þar af 60% konur, og voru sýklalyf talin orsök í 50% tilfella (5).

Algengi ofnæmis fyrir sýklalyfjum hjá börnum er óþekkt (6). Á barnspítala í Singapore voru 2,6% af 8437 börnum skráð með lyfjaviðbrögð (adverse drug reaction) í rafrænni skráningu spítalans á fimm mánaða tímabili 2002, og voru beta-lactam lyf talin orsök í 45% tilfella (7). Í metaanalýsu sem náði til níu rannsókna á börnum inniliggjandi á spítala voru lyfjaviðbrögð skráð hjá 9,5% barnanna (4,4-16,8%) og hjá 1,5% barna utan spítala í þremur rannsóknum (8).

Af þeim dæmum sem við höfum nefnt hér má draga þær ályktanir að um 8-14% fullorðinna telji sig hafa lyfjaofnæmi og að sýklalyfjum sé kennt um í helmingi tilfella eða meira. Ætlað lyfjaofnæmi er þó heldur algengara meðal inniliggjandi sjúklinga (4, 5). Ef niðurstöður úr Evrópurannsókninni Lungu og heilsa eru framreiknaðar fyrir allt landið má áætla að 20.000 fullorðnir Íslendingar telji sig hafa ofnæmi fyrir sýklalyfjum, þar sem beta-lactam lyf eru í miklum meirihluta (1).

Húðpróf fyrir penisillíni eru oftast jákvæð hjá þeim sem fengið hafa alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (9). Þolpróf eru sjaldan gerð ef húðpróf eru jákvæð, en ef húðpróf eru neikvæð er venja að

gera þolpróf. Í stórri bandarískri rannsókn voru skoðaðir 726 einstaklingar sem töldu sig með beta-lactam ofnæmi. Af þeim voru 167 (23%) jákvæðir á húðprófi (10). Níu þeirra gengust undir þolpróf og voru aðeins tvö jákvæð. Af 566 með neikvæð húðpróf voru 7 (1,2%) jákvæðir á þolprófi. Viðmiðunarhópur 568 einstaklinga með neikvæða sögu og neikvæð húðpróf voru allir neikvæðir á þolprófi (10). Í rannsókn á ungu fólki sem kom á göngudeild fyrir kynsjúkdóma í Baltimore höfðu 776 (15%) sögu um penisillín ofnæmi. Af þeim voru 7,1% jákvæðir á húðprófi fyrir penisillíni. Af þeim sem voru neikvæðir á húðprófi voru 2,9% jákvæðir á þolprófi fyrir penisillíni (11). Við rannsókn á 72 börnum sem talin voru vera með penisillínofnæmi reyndust þrjú vera jákvæð á húðprófi (12). Börnin sem voru neikvæð fengu penisillín og ekkert þeirra sýndi ofnæmisviðbrögð (12). Í þessum rannsóknum er næmi húðprófanna gott en sértækni þeirra miklu lakari og innan við 10% þeirra sem töldu sig hafa penisillínofnæmi voru með það í raun og veru.

### Áhættuþættir

Lítið er vitað um áhættuþætti sem stýra ofnæmisviðbrögðum fyrir lyfjum og má gera ráð fyrir að lyfjaofnæmi ráðist bæði af erfðum og ytri aðstæðum. Talið er að máli skipti hversu oft og hvernig lyf eru gefin. Penisillín gefið í æð veldur til dæmis oftast bráðaofnæmi en sé það gefið í töluforni (13). Í einni rannsókn höfðu sjúklingar með lyfjaofnæmi níu sinnum oftast ættarsögu um lyfjaofnæmi en samanburðarhópur (14), og í rannsókn sem tók til barna voru fimmtán sinnum fleiri börn talin með sýklalyfjaofnæmi ef foreldrararnir höfðu slíkt ofnæmi (15). Þessar rannsóknir byggðu þó eingöngu á óstaðfestri sögu. Í frönsku rannsókninni sem getið var í upphafi var annað ofnæmi, rannsakad með Phadiatop®, ekki algengara hjá fólki sem taldi sig með lyfjaofnæmi þótt sá hópur hefði oftast sögu um astma og barnaexem en þeir sem ekki gáfu sögu um lyfjaofnæmi (3). Hér á landi voru hins vegar marktækt fleiri af þeim sem töldu sig með lyfjaofnæmi með jákvæð húðpróf fyrir loftbornum ofnæmisvökum (29% á mótí 18%) og með sögu um ofnæmi í nefi, exem, ofsakláða og einkenni tengd ákveðinni fæðu (1). Konur eru um tveir af hverjum þremur sem telja sig hafa lyfjaofnæmi (1-3). Enn er óljóst hvort aðrir ofnæmissjúkdómar eru algengari hjá þeim sem eru með beta-lactam ofnæmi.

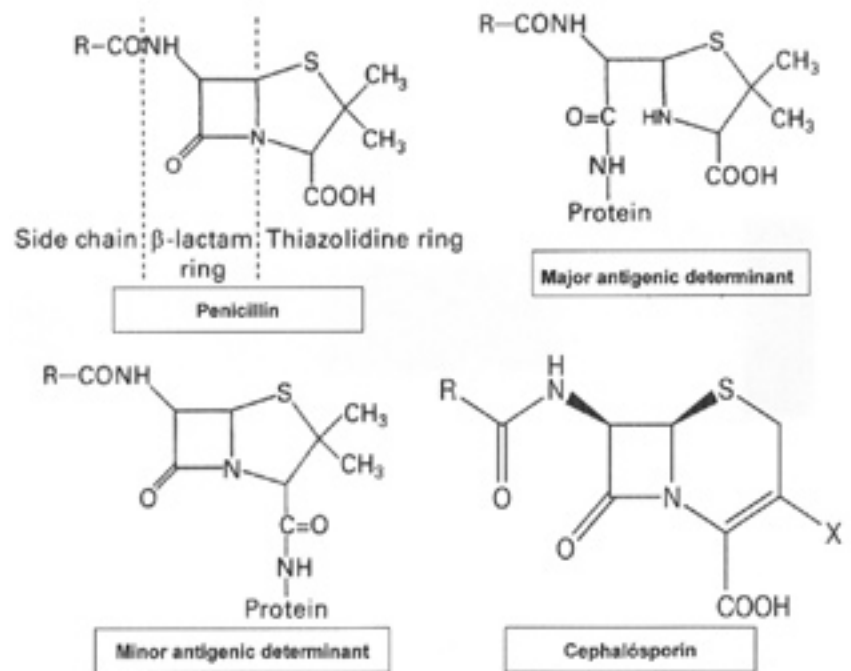
Einstaklingar geta fengið ofnæmiseinkenni fyrir mörgum lyfjum sem eru alls óskyld efnafræðilega og án þessa að um krossnæmi sé að ræða milli lyfjanna. Þetta á einkum við um sýklalyf (16). Það

er vel þekkt að veirusjúkdómar valda oft útbrotum og ýta undir einkennum um lyfjaofnæmi. Um 13% sjúklinga með einkirningasótt fá mislingalík útbrot, en taki þeir fenoxymethylpenisillín eða tetracyclín í þessum veikindum hækkar hlutfallið í 14- 23% og samfara töku á ampicillíni eða amoxicillíni koma útbrot hjá allt að 69% fullorðinna og 100% barna (17).

### Formgerð beta-lactam lyfja

Beta-lactam lyfin eru líkt og mörg önnur lyf af smáar sameindir til að vekja ein og sér mótefnasvar. Hins vegar bindast þau prótínsameindum í líkamanum og mynda þannig nægjanlega stórar sameindir til að örva ónæmiskerfið og mynda ofnæmi. Ofnæmissvarið getur verið vessabundið og myndað sértæk mótefni, frumumiðlað og myndað sértækar T-frumur eða hvort tveggja. Ofnæmið getur því verið af öllum flokkum ofnæmissviðbragða samkvæmt flokkun Gell og Coombs (18). Sameiginlegt fyrir öll beta-lactam lyfin er beta-lactam hringurinn, fjórhryndur og samsettur af þremur kolefnisatómum og einu köfnunarefnisatómi. Penisillín hafa einnig svonefndan thiazolidín hring og saman mynda þessir tveir hringir kjarna sem nefnist 6-aminopenisillínsýru kjarni (6-APS). Önnur beta-lactam lyf hafa annars konar hringi í sínum kjarna í stað thiazolidín hringins. Kjarninn tengist svo mismunandi hliðarkeðjum sem gefur efnasambandinu ákveðna eiginleika og myndar þannig mismunandi tegundir beta-lactam lyfja (mynd 1) (19). Beta-lactam flokkarnir eru, auk penisillíns, cephalosporín, carbapenem, monobactam og carbacephem. Við efnahvörf opnast beta-lactam hringurinn, tengist prótínsameindum og myndar penicilloýl sameind. Um 95% þess penisillíns sem bundið er í vefjunum er í þessu formi og kallast því major antigenic determinant. Hliðarkeðjur beta-lactam lyfjanna geta einnig bundist prótínum og myndað sameindir sem heita penicilloate, og fleiri sameindir, sem í sameiningu kallast minor antigenic determinants. Þar sem þessar sameindir eru sameiginlegar fyrir beta-lactam lyfin getur verið um krossofnæmi að ræða milli þessara lyfja. Vísbindingar eru um að önnur beta-lactam lyf en penisillín myndi fyrst og fremst ofnæmi fyrir hliðarkeðjunum (20). Hugtökin major og minor vísa hér eingöngu til magns þess penisillíns sem er prótínbundið en ekki til mikilvægis þeirra sem ofnæmisvalda.

Krossnæmi milli penisillíns og cephalosporíns var talið 10-20% fyrir fyrstu kynslóðir cephalosporín lyfja, en hefur farið minnkandi og er nú talið um 2% fyrir yngri cephalosporín lyfin (21). Sjúklingar með jákvæð ofnæmispróf fyrir cephalo-



**Mynd 1.** Penicillín- og cephalosporín sameindir og tengingar við prótín, sem mynda mismunandi mótefnavaka.

sporín-lyfjum en neikvætt próf fyrir penisillíni mega fá penisillín. Þetta er vegna þess að ofnæmissviðbrögðin eru fyrir hliðarkeðjunni en ekki lactam hlutanum (22).

### Einkenni við beta-lactam ofnæmi og skráning þeirra

Einkenni við beta-lactam ofnæmi eru afar margbreytileg og frá mörgum líffærakerfum, þó eru einkenni frá húð algengust. Ef meta skal þýðingu þessara einkenna og hvernig haga beri rannsóknum og meðferð er nauðsynlegt að hafa nákvæma vitneskju um allt sem viðkemur lyfjagjöfinni. Þetta er þeim mun mikilvægara að oft líður langur tími frá því atvikið á sér stað þangað til sjúklingurinn kemur til rannsókna. Skrá þarf lyfið, sem í hlut á, ábendingu fyrir því, hvenær fyrsti og síðasti skammtar voru teknir. Einnig þarf að skrá meðferðina við ofnæmissviðbrögðunum og árangurinn hennar. Mikilvægast er þó að skrá einkennin nákvæmlega og þegar útbrot koma við sögu að taka mynd af þeim ef kostur er. Áður var minnst á útbrot þegar saman fer sýking með Ebstein-Barr veiru og gjöf penisillíns (17). Við mislingalík útbrot er rétt að hafa þetta í huga og endurskoða ábendingar fyrir lyfjagjöfinni. Ef útbrotin eru mislingalík án kláða er ekki þörf á að hætta sýklyfjagjöfinni ef ábendingin er rétt. Komi einkenni innan klukkustundar frá fyrsta lyfjaskammti er mjög líklegt að um bráðaofnæmi sé að ræða, einkanlega þegar einkennin eru dreifður ofsakláði eða ofsabjúgur (23). Bráðalost sem einkennist af ofsakláða og ofsabjúg, kláða í lófum og

**Tafla II.** Einkenni við ofnæmi fyrir betalactam sýklalyfjum

Frá húð	Maculopapuler / morbilliform Urticaria / angioedema Contact dermatitis Fixed drug eruption Photoallergic reaction Erythema multiforme Steven-Johnson syndrome Toxic dermal necrolysis
Frá mörgum líffæraakerfum	Anaphylaxis Serum sickness Drug fever Vasculitis DRESS syndrome
Frá beinmerg	Haemolytic anemia Thrombocytopenia Neutropenia Aplastic anemia Eosinophilia
Frá öndunarfærum	Bronchospasm Rhinitis Laryngeal oedema Pulmonary eosinophilia
Frá nýrum	Nephritis
Frá lifur	Hepatitis

iljum, andþrengslum, blóðþrýstingsfalli, hröðum hjartslætti eða meðvitundarleysi er oftast vegna bráðaofnæmis (24).

Einkennin sem koma meira en klukkustund eftir lyfjatöku kallast síðbúin (nonimmediate) (25). Algengustu einkennin af þessum toga eru mislingalík útbrot, einkum þegar í hlut eiga amoxicillín og ampicillín (25). Ofsakláði og ofsabjúgur geta þó verið síðbúin einkenni. Lyfjahiti, sermisýki, æðabólga, nýrnabólga, frumufæð í blóði, en einnig heilkenni, svo sem Steven-Johnson heilkenni, toxic dermal necrolysis og DRESS heilkenni (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (lyfjaútbrot með eosinofílu, hita, eitlabólgu og innvortis bólgum) eru einnig síðbúin ofnæmisviðbrögð (26, 27). Intradermal húðpróf, með því lyfi sem í hlut á, gefa stundum síðbúin svör í þessum tilfellum. Slík próf eru þó ekki hættulaus og því betra að gera plástrapróf (25). Þau eru heppilegri þegar ofnæmisviðbrögðin eru talin hættuleg. Þá er prófað fyrir benzýl-penisillíni, amoxicillíni og því lyfi, sem talið er valda einkennunum (25). Lymphocyte transformation próf (LTT) hefur einnig reynst gagnlegt við greiningu síðbúinna ofnæmisviðbragða (28, 29). Þetta próf er þó ekki tiltækt hér á landi. Þolpróf skyldi aldrei gera þegar

um lífshættuleg ofnæmisviðbrögð er að ræða (tafla II) (30).

European Network of Drug Allergy, sem starfar á vegum Evrópusamtaka ofnæmislækna (EAACI), hefur samið spurningalista til skráningar á lyfja-ofnæmi (31). Listinn er mjög ítarlegur og tekur um fimm mínútur að fylla hann út.

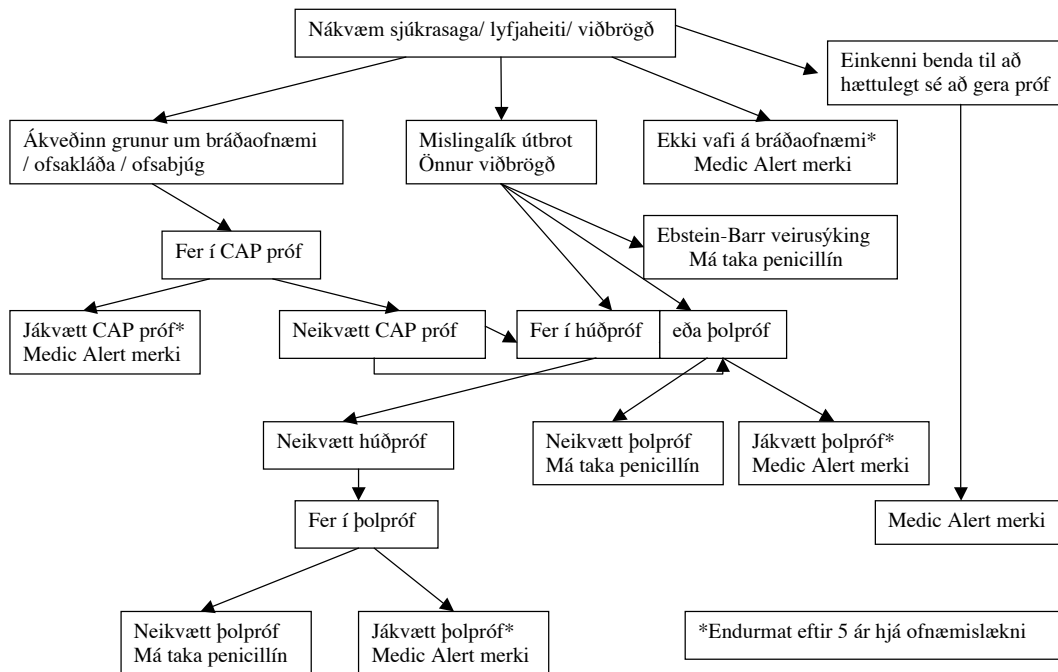
### Mæling á penisillín-sértæku IgE í sermi

Á ónæmisfræðideild Landspítala er boðið upp á mælingu á sértæku IgE mótefni gegn benzýlpenicillíni (penisillín G), phenoxymethýlpenicillíni (penicillín V), ampicillíni, amoxicillíni og minor antigenic determinants með Pharmacia CAP System. Rannsókn á næmi og sértækni Pharmacia CAP fyrir penisillíni var gerð á Spáni 2001 þar sem mælt var IgE fyrir amoxicilloýl (AXO) og benzýlpenicilloýl (BPO) í 129 sjúklingum með staðfest bráðaofnæmi fyrir penisillíni eða amoxicillíni (23). Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að næmi CAP mælingar var 32-50% en sértækni 96%. Samkvæmt þessari rannsókn gæti mæling á sértæku IgE gegn BPO og AXO sparað allt að helmingi sjúklinga, sem eru með ofnæmi fyrir þessum lyfjum, tímafrek klínísk próf. Þessi rannsókn sýndi einnig að hafi ofnæmisviðbrögðin beinst gegn amoxicillíni þarf að prófa fyrir amoxicillíni þar sem í mörgum tilfellum er um sértæka svörun að ræða gegn amoxicillín hliðarkeðjunni. Nýlegri rannsókn eftir sömu höfunda á næmi og sértækni IgE mælinga sýnir 83-100 sértækni en lakara næmi eða 0-25% með CAP-FEIA þar sem prófið gagnast best hjá sjúklingum með afgerandi sögu um ofnæmislost vegna beta-lactam lyfja (32).

Áreiðanleiki CAP-FEIA mælingar hefur oft verið dreginn í efa og að öllu jöfnu talinn minni en húðprófa, en áður nefndar rannsóknir sýna að prófin bæta hvort annað upp og að nauðsynlegt er að nota þau jöfnum höndum. Líði langur tími frá ofnæmisviðbrögðunum og þar til ofnæmisrannsóknin fer fram geta öll mótefni verið horfin (33). Þetta þarf að hafa í huga þegar niðurstöður eru túlkaðar.

### Húðpróf við IgE miðlað ofnæmi

Undanfarna tvo ártugi hefur verið prófað fyrir penisillínofnæmi á göngudeild í ofnæmissjúkdómum á Vífilsstöðum og síðar á Landspítala í Fossvogi með Allergopen frá Allergopharma, Merck, Darmstad í Þýskalandi. Efnin sem notuð voru við prófun voru penicilloýl-polylýsin (PPL) og benzýlpenicillín/ natrium-benzýlpenicilloate blanda (minor determinant mixture) (MDM))

Beta-lactam ofnæmi-greining  
Börn og fullorðnir

Mynd 2. Flæðirit yfir rannsóknir á beta-lactam ofnæmi.

(33). Hjá þeim einstaklingum sem komu til rannsóknar innan þriggja ára frá því þeir fengu ofnæmiseinkenni og höfðu haft einkenni frá húð með kláða eða ofsabjúg var fyrst tekið CAP próf fyrir penicillíni. Væri CAP prófið jákvætt voru þeir ekki rannsakaðir frekar og fengu *Medic Alert* merki þar sem á stóð *Allergic to penicillin*. Aðrir fóru í húðpróf fyrir PPL og MDM. Var þá fyrst gert pikkpróf og þegar það var neikvætt var gert intradermal próf. Lesið var af prófinu eftir 20 mínútur og síðan fylgst með seinsvörum næstu fjóra sólarhringa. Þegar húðprófið var neikvætt var gert þolpróf. Þeir sem höfðu sögu um lífshættulegt lost eða voru grunaðir um annað lífshættulegt ofnæmi fóru ekki í nein próf og voru þess í stað merktir með *Medic Alert* merki.

Áðurnefnd prófefni eru nú ófáanleg en í staðinn er prófað með efnum frá Diater laboratories í Madrid (34). Samanburður á prófefnum frá Allergopharma og Diater laboratories með RAST-inhibition og með húðprófum á vel skilgreindum ofnæmissjúklingum bendir til þess að prófefnin séu mjög sambærileg hvað næmi og sértækni varðar (35, 36).

Erfitt er að segja með nákvæmni fyrir um næmi og sértækni húðprófa, því jákvæð þolpróf, sem jafnan eru talin öruggasti mælikvarðinn, segja ekki til um eðli viðbragðanna, og þolpróf

eru heldur ekki gerð ef búast má við lífshættulegum viðbrögðum. Í vel þekktri rannsókn var næmi um 21-43% fyrir PPL, MDM, amoxicillíni og ampicillíni hverju um sig en 70% þegar þessir ofnæmisvakar voru teknir saman. Sértækni var hins vegar um 97% þegar efnin eru öll tekin saman (37). Í nýlegri grein frá European Network of Drug Allergy er mælt með því að prófað sé með PPL og MDM og síðan gert þolpróf fyrir benzýl-penicillíni (34). Sé það neikvætt sé einnig gert húðpróf með amoxicillín og því lyfi sem talið er að hafi valdið einkennunum. Sé það próf neikvætt sé einnig gert þolpróf fyrir því lyfi sem grunurinn beinist að. Þessi aðferð er afar tímafrek og kostnaðarsöm. Sem auðveldari valkost hefur göngudeildin í ofnæmissjúkdómum á Landspítala í Fossvogi valið að gera húðpróf með PPL, MDM og því lyfi sem grunurinn beinist að (mynd 2). Sé húðprófið neikvætt er gert þolpróf fyrir lyfinu sem grunurinn beinist að. Rannsókninni má ljúka í tveimur heimsóknum þar sem húðpróf er gert í þeirri fyrri en þolpróf í hinni síðari. Í millitíðinni gefst möguleiki á að fylgjast með seinsvörum og greina þannig síðbúin ofnæmisviðbrögð. Ef eingöngu er um að ræða mislingalík útbrot án nokkurs kláða er óþarfi að gera RAST próf eða húðpróf en þess í stað hægt að gera þolpróf strax með því lyfi sem grunurinn beinist að.



Á Barnspítala Hringins er einnig prófað fyrir lyfjum (mynd 2). Stuðst er við nákvæma sjúkrasögu til að fá fram eðli ofnæmisviðbragða og rannsóknir ákveðnar út frá því. Í þeim tilfellum þegar ákveðinn grunur er um bráðaofnæmi er mælt sértækt IgE í blóði með CAP aðferð. Ef það er jákvætt þarf ekki frekari rannsóknir til að staðfesta greiningu á penisillínofnæmi. Í öðrum tilfellum er ýmist gert húðpróf eða þolpróf. Ef húðpróf er framkvæmt er notast við efni frá Diater laboratories (34). Sé þolpróf framkvæmt er það lyf gefið sem barnið sýndi grunsamlega svörum við. Prófið er gert inni á Barnspítala Hringins undir nákvæmu eftirliti. Fyrst er gefinn 1/10 hluti meðferðarskammts og beðið í 30-40 mínútur. Ef ekkert viðbragð verður er síðan gefinn meðferðarskammtur lyfsins og barnið haft í nákvæmu eftirliti í eina klukkustund eða lengur. Þegar barnið fer heim fær foreldri leiðbeiningar um að koma á bráðamóttöku eða hringja ef ofnæmiseinkenni koma í ljós. Alltaf er haft samband við foreldra eftir 2-3 daga til að athuga um síðbúna svörum. Rétt er að biðja með ofnæmisrannsókn í tvær til þrjár vikur eftir ofnæmisviðbrögðin, ef tíminn leyfir, þar sem ofnæmisviðbrögðin geta eytt boðefnunum. Um þetta atriði eru þó skiptar skoðanir (38).

### Lokaorð

Ætlað lyfjaofnæmi er með algengustu kvörtunum, einkum hjá innliggjandi sjúklingum á sjúkrahúsum og við höfum bent á mikilvægi þess að vel sé vandað til allrar skráningar þegar grunur er um lyfjaofnæmi. Beta-lactam sýklalyf eru oft nefnd sem orsök fyrir lyfjaofnæmi en nokkrir aðrir lyfjaflokkar. Þó er um raunverulegt lyfjaofnæmi að ræða í innan við 10% slíkra tilfella. Konur telja sig með lyfjaofnæmi helmingi oft en karlar. Við höfum gert grein fyrir því hvernig staðið er að greiningu á beta-lactam ofnæmi hjá börnum og fullorðnum hér á landi.

Þegar afstaða er tekin til rannsókna á lyfjaofnæmi ber ætíð að hafa efst í huga öryggi sjúklingsins. Því er slík rannsókn ekki réttmæt hjá þeim sem fengið hefur lífshættulegt lost eða önnur álíka hættuleg einkenni. Ekki er heldur rétt að fara út í rannsóknir á einstaklingum með alvarlega hjarta- eða lungnasjúkdóma né heldur ef sjúklingurinn þarf að taka beta-blokka og ACE-hemla (33).

Við mat á niðurstöðum húðprófa þarf að taka mið af því hve langt er um liðið frá því ofnæmisviðbrögðin áttu sér stað. Því lengra sem um er liðið þeim mun færri jákvæð próf (39).

Lítið er vitað um það hvernig ofnæmi þróast. Í einni rannsókn þar sem einstaklingar voru með

jákvæð húðpróf voru prófin endurtekin eftir fimm ár. Þá voru 60% enn jákvæðir af þeim sem höfðu svarað penicillíni en enginn þeirra sem höfðu svarað amoxicillíni (40).

Þegar lækni úrskurðar um lyfjaofnæmi, og sér í lagi um ofnæmi fyrir beta-lactam lyfjum, er best að hann geri það strax upp við sig hvort sjúklingurinn eigi að fara í sérstaka ofnæmisrannsókn þess vegna.

### Heimildir

- Skúladóttir H, Gíslason D, Gíslason. Lyfjaofnæmi og lyfjaþol meðal 20-44 ára Íslendinga. Læknablaðið 1997; 83: 726-30.
- Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1597-601.
- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy 1990; 45: 236-9.
- Escolano F, Bisbe E, Castillo J, et al. [Drug allergy in a population of surgical patients]. Rev Esp Anestesiol Reanim 1998; 45: 425-30.
- Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in the surgical population. Can J Anaesth 1994; 41: 1149-55.
- Boguniewicz M, Leung DY. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 221-31.
- Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. Singapore Med J 2004; 45: 574-7.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 77-83.
- Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. J Allergy Clin Immunol 1977; 60: 339-45.
- Sogn DD, Evans R, 3rd, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med 1992; 152: 1025-32.
- Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF, Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. JAMA 1993; 270: 2456-63.
- Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. Clin Invest Med 2002; 25: 181-4.
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ 1968; 38: 159-88.
- Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF, Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 184-5.
- Attaway N, Jasin H, Sullivan T. Family drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 227.
- Kamada MM, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. Allergy Proc 1991; 12: 347-50.
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. Br J Dermatol 2002; 147: 1166-70.
- Gell P, Coombs R. Clinical aspects of immunology. Blackwell, Oxford 1963.
- Baldo B. Penicillins and Cephalosporins as allergens-structural aspects of recombination and cross-reactions. Clin Experim Allergy 1999; 29: 744-9.
- Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 201-20.
- Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz

- MS. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
22. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 404-10.
  23. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 200; 56: 862-70.
  24. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Middleton Jr Eds: *Allergy principles and practice* 1998: 1104-22.
  25. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
  26. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-40.
  27. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
  28. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity--proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 293-6.
  29. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-20.
  30. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
  31. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
  32. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47-52.
  33. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
  34. Torres MJ, Blanca M. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy* 2006; 61: 910-1.
  35. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006; 61: 947-51.
  36. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 53-8.
  37. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
  38. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 182-4.
  39. Sulliwán TJ, Wedner J, Shatz GS, Yecies D, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
  40. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.