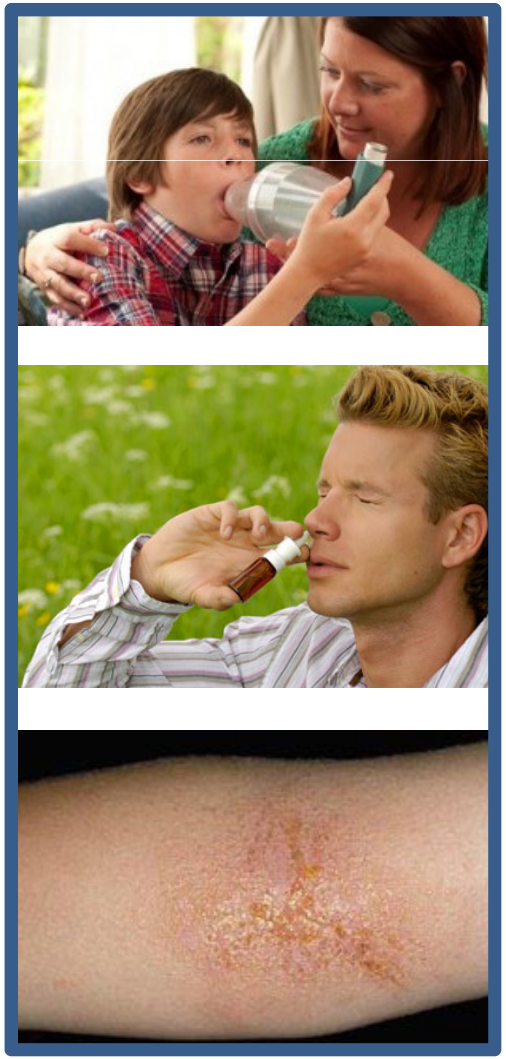
Er det allergisk doktor?
Hvordan stille riktig allergidiagnose?

Martin Sørensen

Atopisk Sykdom

- Astma
- Allergi
- Atopisk Dermatitt



Atopisk sykdom og arv

- Sterkt relatert til arv
- Ikke relatert til ett enkelt gen
- Epigenetikk viktig
- Kraftig økning hos barn siste 40 år
  - Astma : 20%
  - Atopisk eksem : 30%
  - Allergi : 30%
- Ved 20 års alder har 50% hatt minst en atopisk sykdom

Biodiversitetshypotesen

- Redusert biodiversitet er assosiert med negativ effekt på helse
- Endringer i sammensetningen av flora i tarm og på hud er assosiert med inflammatorisk sykdom:
  - Astma
  - Allergi
  - Eksem
  - Inflammatoriske tarmsykdom
  - Type I diabetes
  - overvekt.

Allergi vs Intoleranse

- Allergi
  - Spesifikk immunologisk reaksjon på et allergen

Problemet skyldes immunforsvaret

- Intoleranse
  - Ikke mediert via det spesifikke immunsystemet

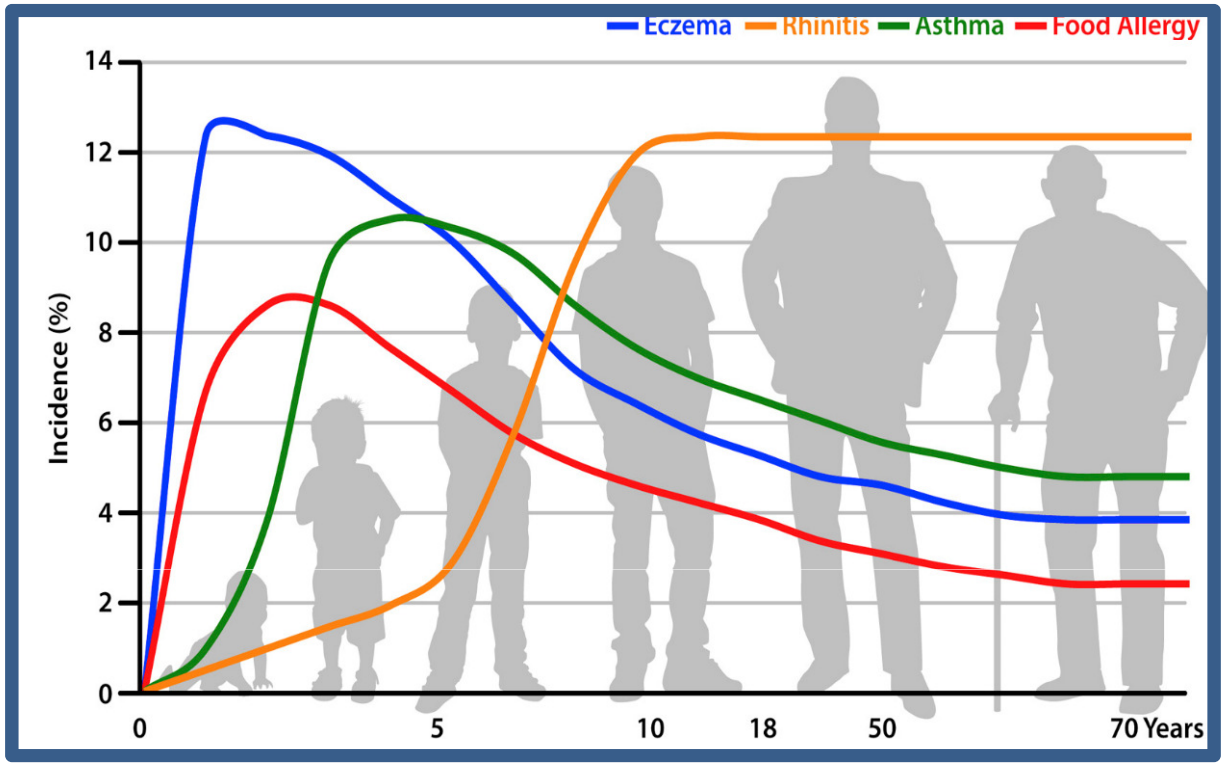
Problemet skyldes fordøyelsen

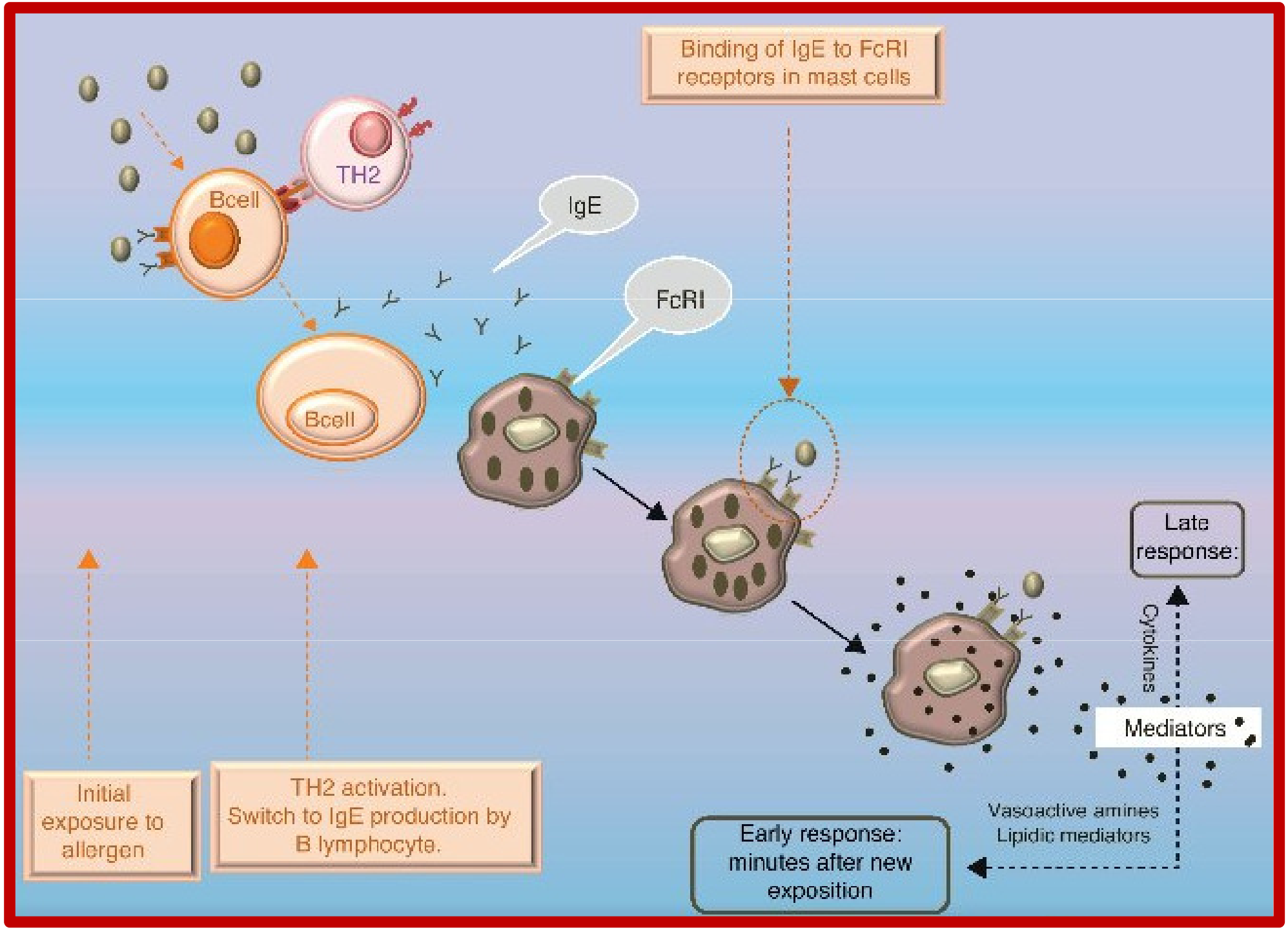
- Kumelk protein allergi

- Laktose intoleranse

”Den atopiske marsjen”

- Første leveuker
  - atopisk eksem
- 6-12 mnd
  - infeksjonsutløst astma
- Skolealder
  - allergisk astma
  - anstrengelsesutløst astma
  - allergisk rinokonjunktivitt




Binding of IgE to FcRI receptors in mast cells
TH2
Bcell
IgE
FcRI
Bcell
Late response:
Cytokines
Mediators
Vasoactive amines
Lipidic mediators
Early response: minutes after new exposition
Initial exposure to allergen
TH2 activation. Switch to IgE production by B lymphocyte.

Eksponeringsveier

- Luftbåren
- Hud/slimhinne
- G-I traktus
- Intravenøs, intramuskulær eller subkutan injeksjon

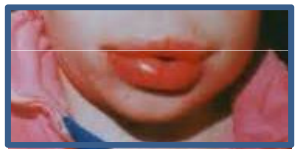
Allergiske reaksjonsmåter

- Konjunktivitt

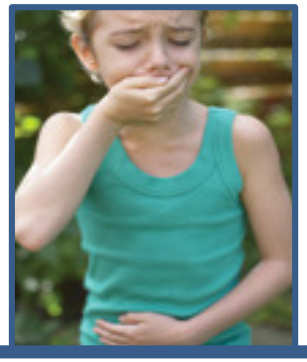
- Rinitt

- Urtikaria

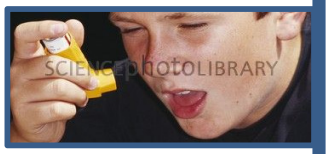
- Angioødem



- GI-traktus

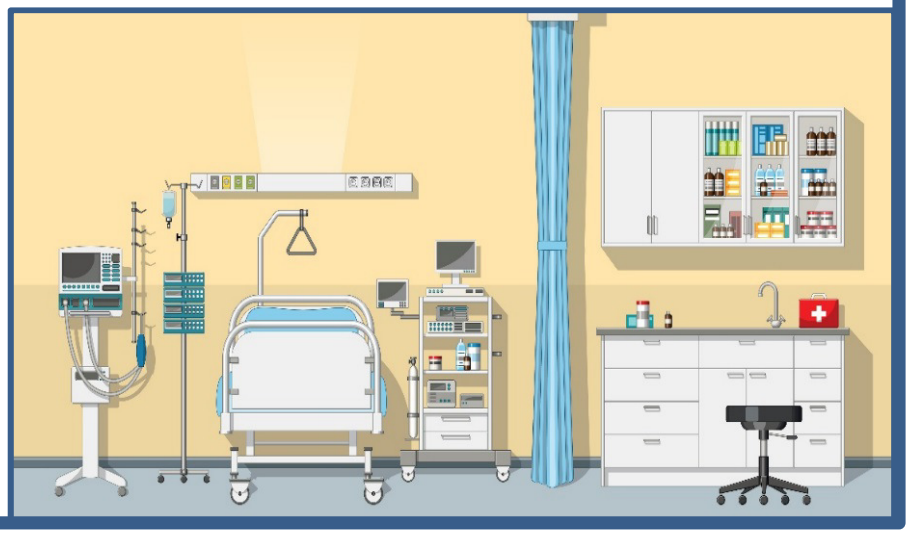


- Respiratorisk



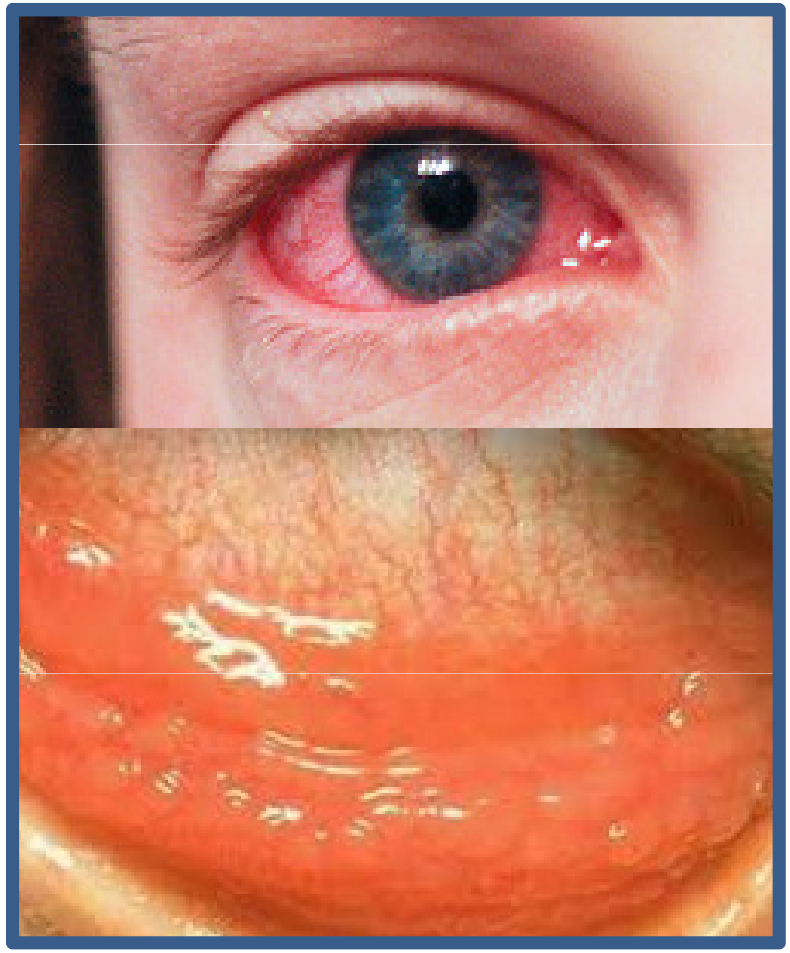
- Sirkulatorisk

- Anafylaksi



Allergisk Konjunktivitt

- Kløe, rødt øye, hevelse og økt tåreflod
- Luftbåren eller direkte kontakt fingre eller som del av systemisk reaksjon
- Pollen eller pelsdyr
- Fra lett kløe til alvorlig keratokonjunktivitt



Allergisk Rinitt

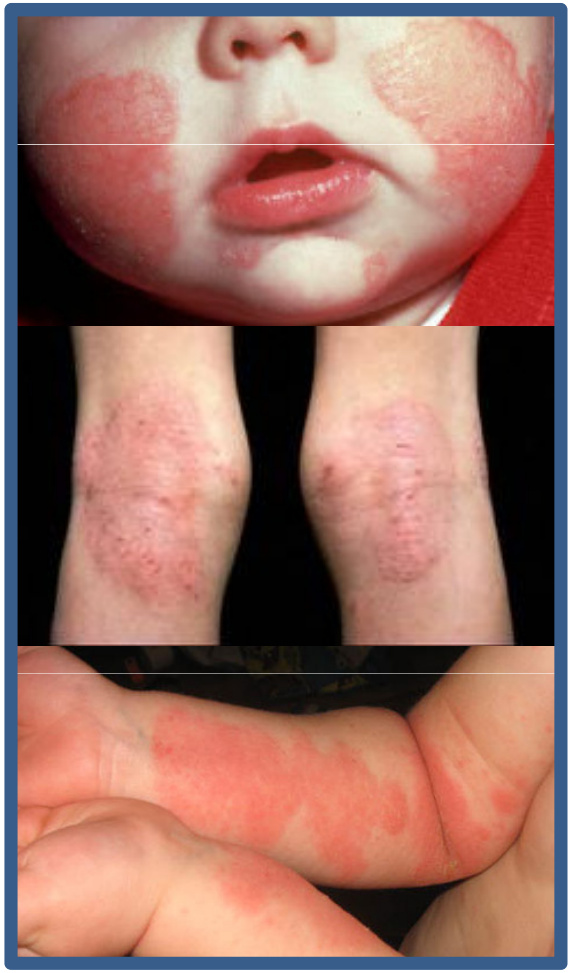
- Kløende, rennende, tett nese, nysing, nedsatt lukt, smak og dårlig søvn
- Luftbåren eller som del av systemisk reaksjon
- Pollen eller pelsdyr
- Fra milde til uttalte symptomer

Allergisk Urtikaria

- Kløende, makulopapuløse vabler.
- Alle eksponeringsveier
- Mild til del av alvorlig systemisk reaksjonon
- Akutt eller kronisk
- Kronisk sjelden allergisk

Allergisk Atopisk Eksem

- Atopisk Eksem trigges vanligvis ikke av allergener
- Hos 30% av små barn med eksem
- Mat vanligste årsak
- Kan også trigges av luftbårne allergener (pollen, pelsdyr)

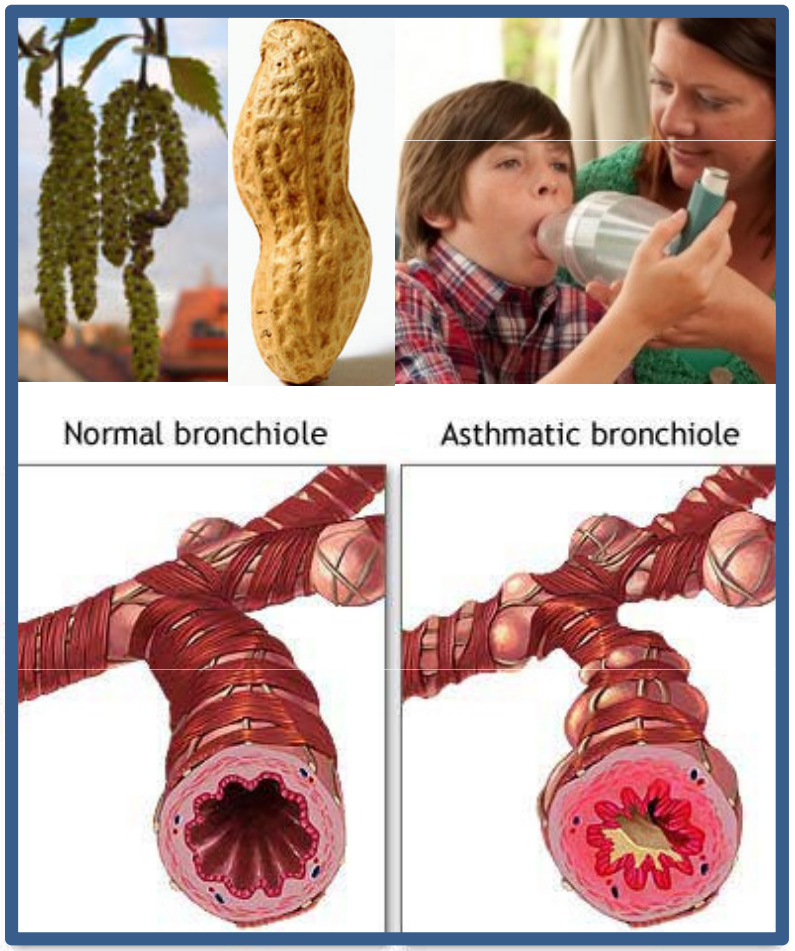


Allergiske G-I symptomer

- Kløe og hevelse av lepper, munnhule/svelg
- Trang hals/svelgvansker
- Magesmerter
- Oppkast
- Diare

Allergisk Astma

- Dyspne, tachypne, hoste, eksp. stridor
- Som vanlig astma, men utløst av et allergen.
- Luftbåren eller som del av en systemisk reaksjon
- Fra mild til livstruende



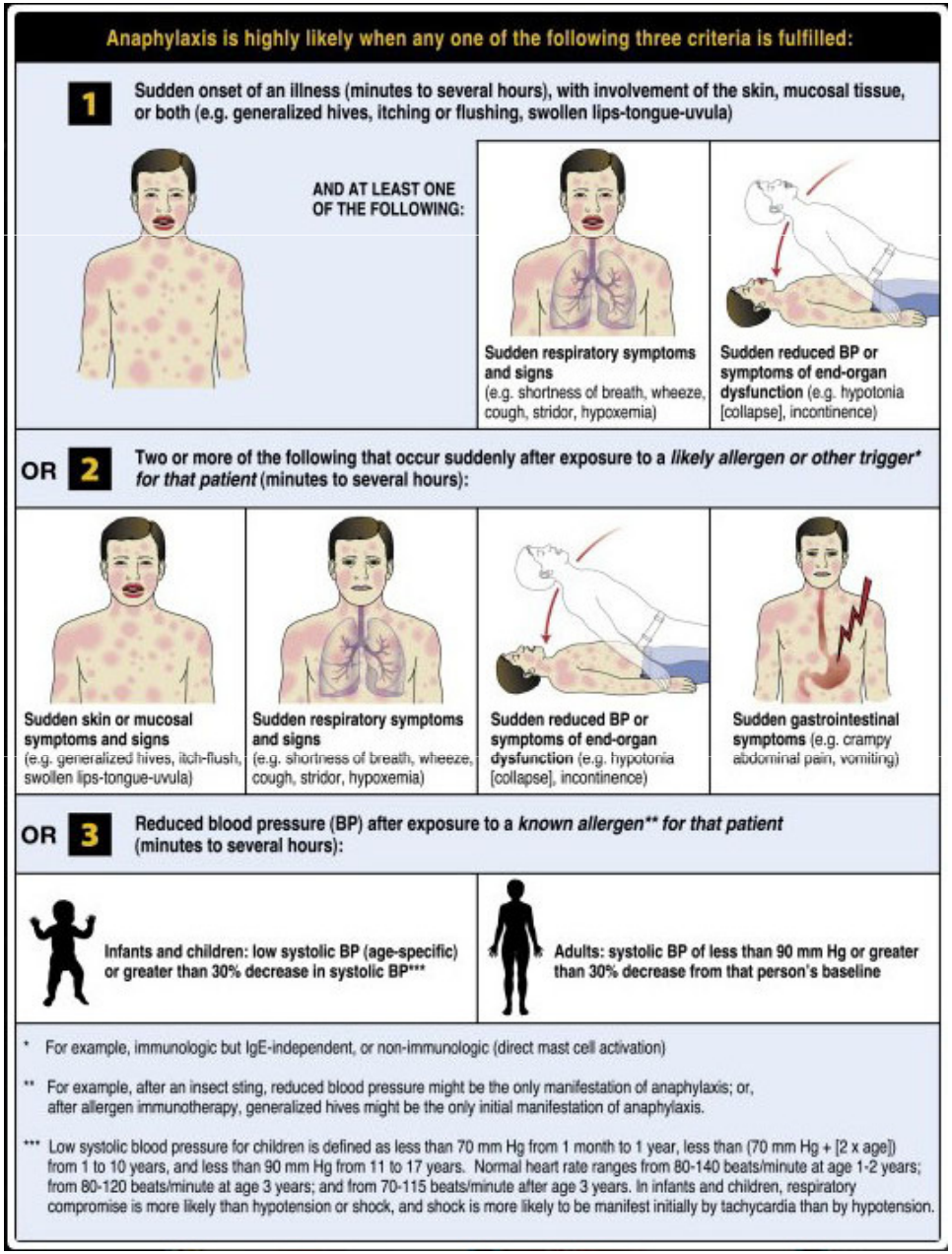
Anafylaksi (EAACI)

- 1 av 3 kriterier etter eksponering for et allergen:
  1) Symptomer fra hud/slimhinne OG

  Minst en av:
    - Respiratorisk påvirkning
    - Sirkulatorisk påvirkning

  2) To eller flere av følgende:
    - Hud/slimhinne symptomer
    - G-I symptomer
    - Respiratoriske symptomer
    - Sirkulatoriske symptomer

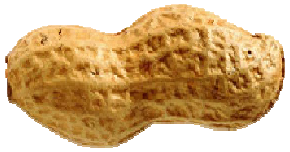
  3) Hypotensjon



Hva kan gi Anafylaksi?

Årsak varierer med alder

- Mat
  - Vanligst hos barn



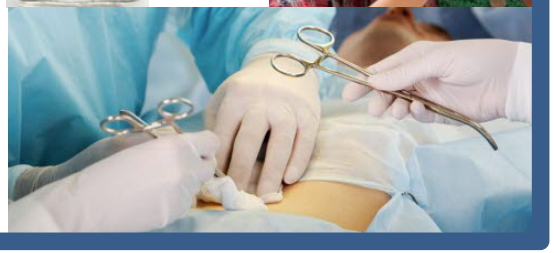
- Legemidler
  - Vanligst hos voksne

- Insektgift
  - Sjelden hos barn

- Idiopatisk

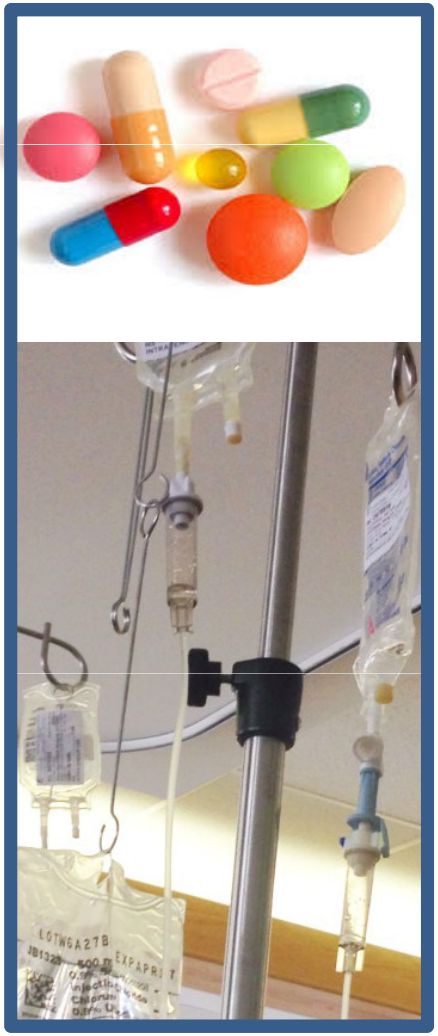
Forsterkende faktorer (Co-faktorer)

- Anstrengelse
- Alkohol
- ASA (medikamenter)
- Astma
- Allergiske symptomer
- Infeksjoner
- Stress (operasjoner)



Legemiddelreaksjoner

- Ofte IKKE IgE mediert
- Ofte IKKE proteiner
  - Slår ikke ut på prikktest og blodprøver
  - Intrakutantest
  - Må ofte bruke provokasjoner
- Antibiotika (Betalactam)
- Muskelrelaktanter (Tuxi)
- Røntgen kontrast
- Klorhexidin
- Latex
- Opiater (histaminfrisettende)



Hvordan stille Allergi diagnose?

Sykehistorie

Laboratorietester

Provokasjoner

Serum spesifikk IgE

- Immuno essay test
- Blodprøve
- >700 allergener tilgjengelig
- Relativt kostbar
- Påvirkes ikke av medisiner
- Høy sensitivitet
- Lav spesifisitet

Prikktest

- Allergen extrakt på huden.
- Stikk lansett gjennom dråpen
- Mastceller med IgE på overflaten degranularer og slipper ut mediatorer som lager en lokal hud reaksjon
- Størrelsen på reaksjonen måles i mm etter 15 min.
- Sammenlignes med:
  - Negativ kontroll (saltvann)
  - Positiv kontroll (Histamin)

Prikktest

- Få ekstrakter tilgjengelig
  - Prikk–prikk test
- Unngå mange stikk på barn
- Påvirkes av medisinering
- Trening nødvendig for gjennomføring og tolkning
- Høy sensitivitet
- Lav spesifisitet

Problemer med Allergitester

IgE og prikktest

- Ofte positiv uten allergi (falsk positiv)
- Kan være negativ med allergi (falsk negativ)

Resultatet må ALLTID relatateres til

SYKEHISTORIEN

Allergi vs Sensibilisering

POSITIV TEST = SENSIBILISERING

SENSIBILISERING ≠ ALLERGI

ALLERGI = SENSIBILISERING + ALLERGISKE SYMPTOMER

Eliminer og re-introduser

- Eliminer mistenkt allergen i 2-4 uker
- Observer om symptomene bedres/forsvinner

- Reintroduser mistenkt allergen
- Observer om symptomeme blir verre eller kommer tilbake

- Påvirkes av subjektive tolkninger og av andre faktorer som bidrar til symptomene

Provokasjonstester

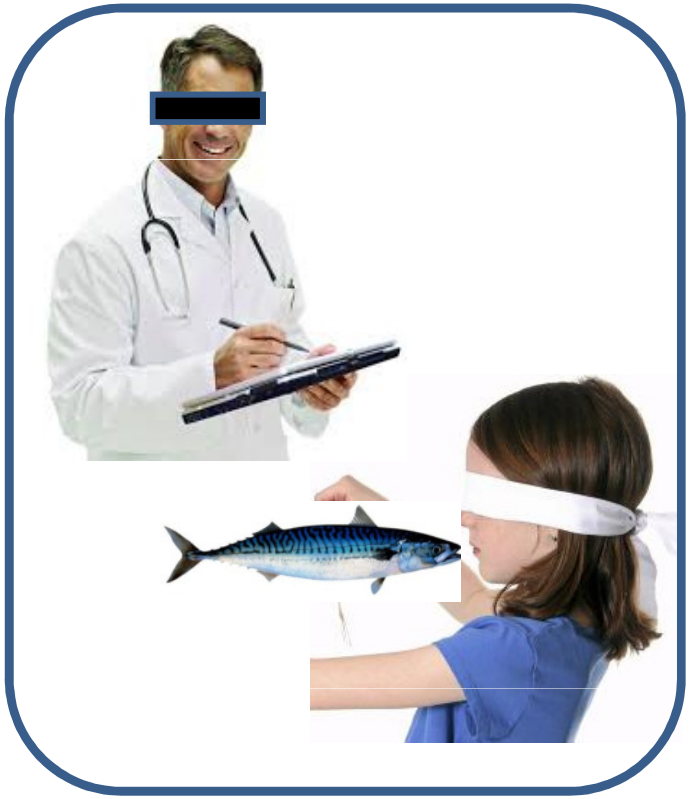
Gi litt og «se hva som skjer»

- Åpen
- Enkel blindet, placebo kontrollert
- Dobbel blindet, placebo kontrollert
- Oral, Konjunktival, Nasal, Bronkial

- Gi økende doser av mistenkt allergen
- 15-30 min intervaller mellom dosene
- Observer og registrer symptomer
- Stopp testen ved objektive symptomer på allergi
- Anafylaksiberedskap

Dobbelt Blind Placebo Kontrollert Matvareprovokasjon

- Gullstandard
- Tidkrevende
- Risiko for alvorlig allergisk reaksjon



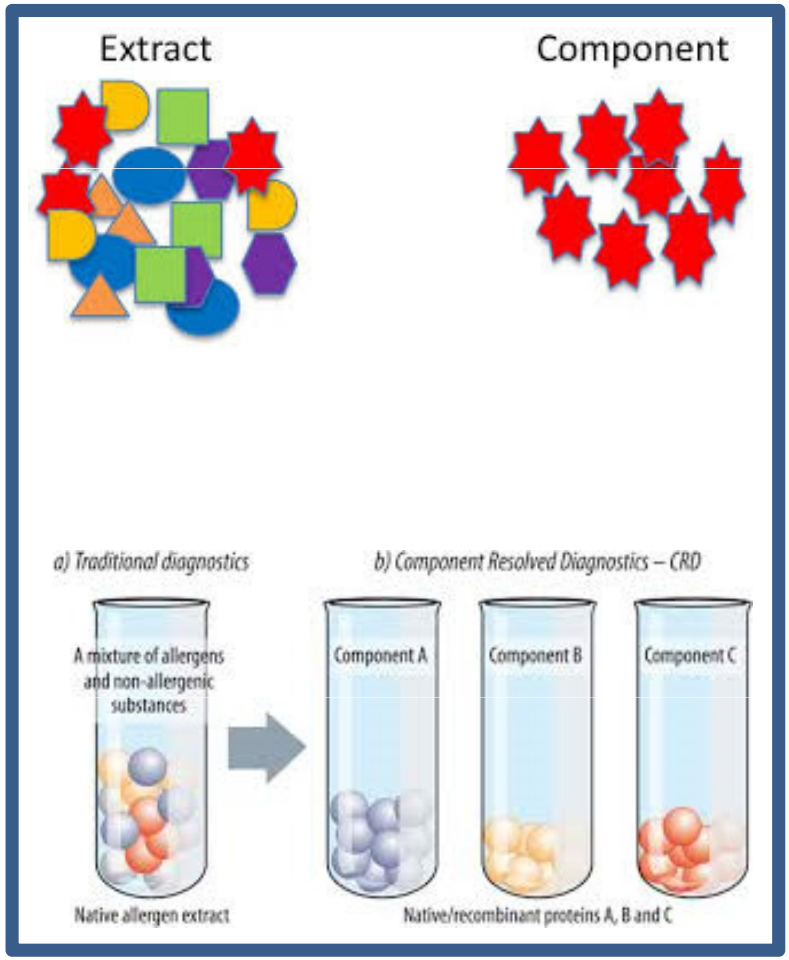
- Øk dose hvert 15 -30 min.
- Stopp ved objektive symptomer
- Negativ dersom ingen allergisk reaksjon
- Separate dager for aktiv og placebo

- Alltid anafylaksiberedskap

Allergene Komponenter

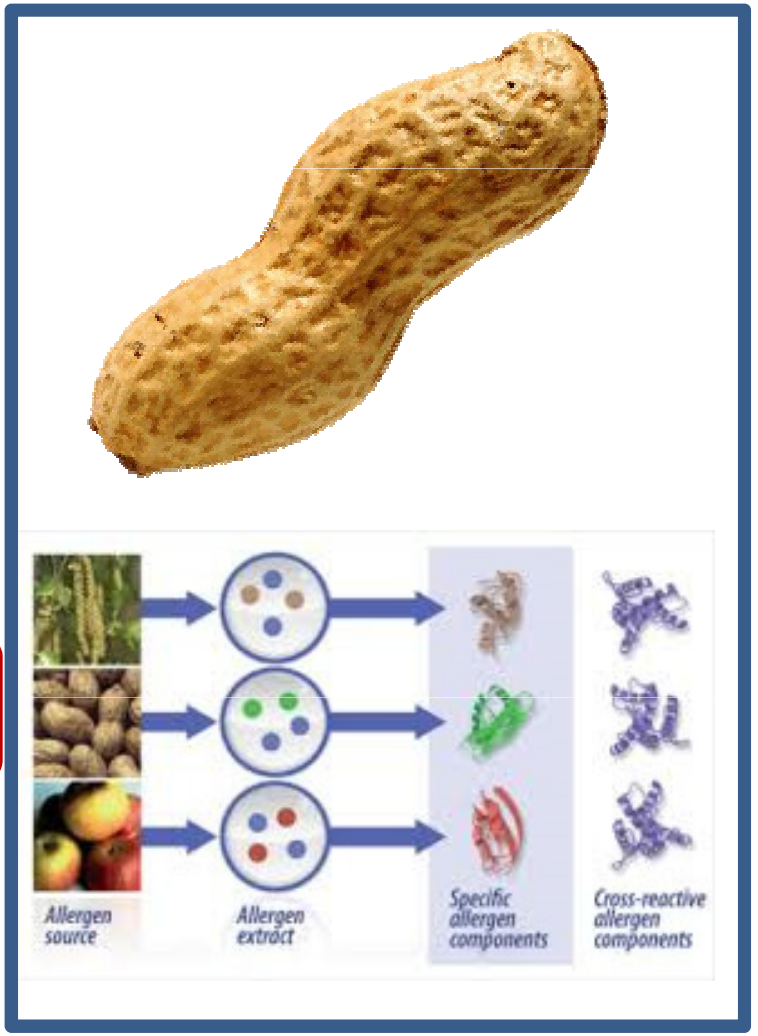
- Allergen = protein
- Allergenkilde = f.eks. peanøtt
- Allergen ekstrakt =

  blanding av allergener fra en allergenkilde
- Allergen komponent = Ett spesifikt allergen (protein)



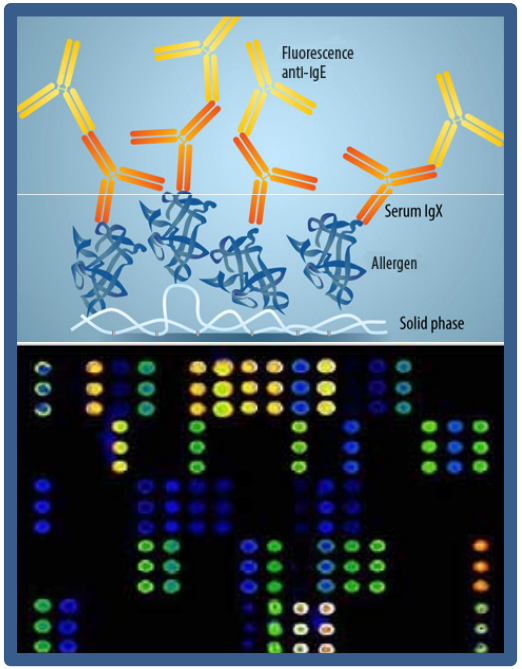
Peanøtt: Arachis hypogaea

- Ara h1, Ara h2, Ara h3:
  - Peanøtt lagringsproteiner
  - Stabile mht varme og fordøyelse
  - Risiko for alvorlig reaksjon
- Ara h8:
  - Kryssreaktive planteproteiner (Bjørk)
  - Labile mht til varme og fordøyelse
  - Mild eler ingen reaksjon
- Allergene peanøtt komponenter kan skille alvorlig allergi fra mild kryssallergi
- Alle komponenter er tilstede i ekstraktet:
  - Positiv test på ekstrakt kan IKKE skille mellom alvorlig allergi og kryssallergi



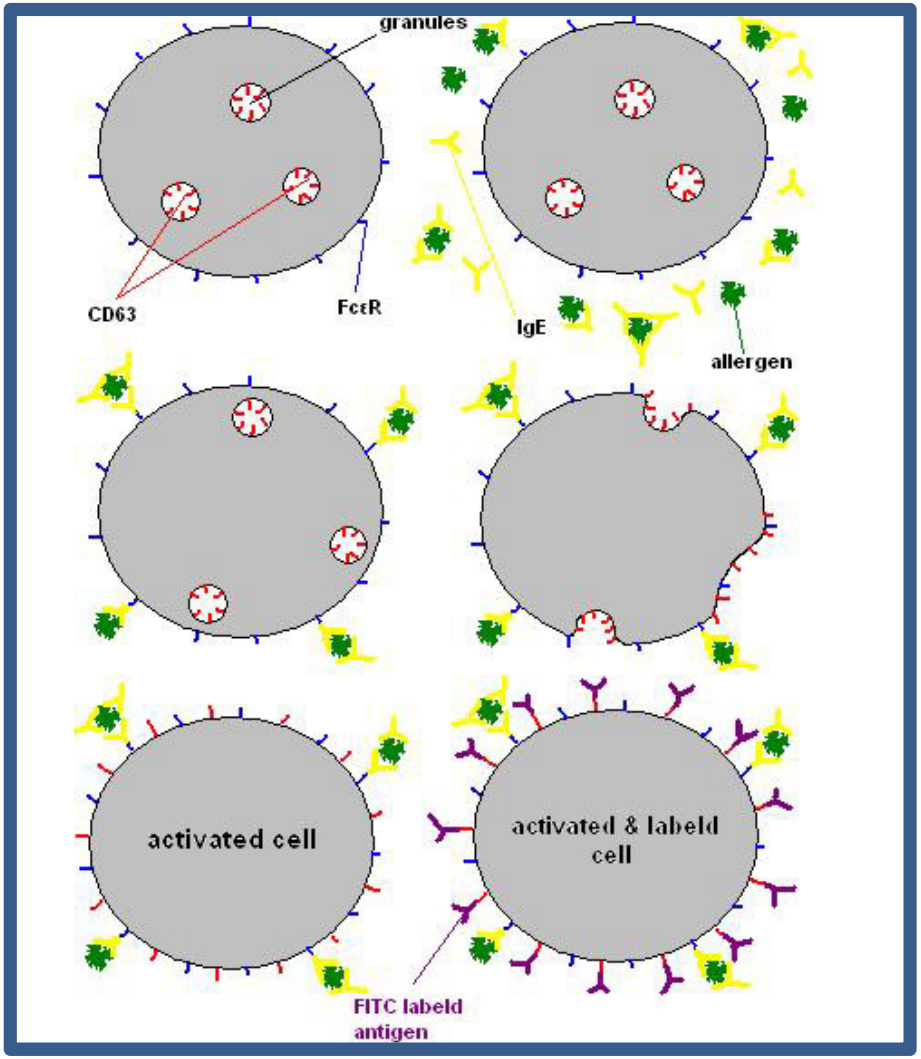
Biochip Teknologi

- 112 allergene komponenter
- 30 µl blod
- Semikvantitativ
- Relativt kostbar
- Komplisert å tolke



Basofil Aktiverings Test (BAT)

- Fersk fullblod
- Tilsett mistenkt allergen
- Mål for Basofil degranulering og histaminfrigjøring
- Substitutt for mastcelleaktivering
- Kostbar og upraktisk i vanlig klinisk praksis

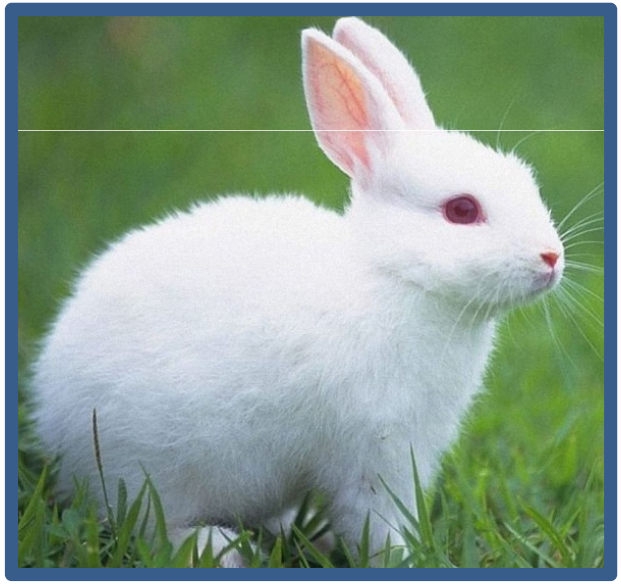


Prinsipper for behandling av allergi

- Unngå eksponering
- Dempe symptomer
- Kurere allergien

Unngå eksponering

- Noen ganger lett



- Noen ganger nesten umulig

Symptomdempende

- Systemisk behandling:
  - Antihistaminer
    - Daglig
    - Vedbehov
      - Før eksponering
      - Etter eksponering
  - Kortison injeksjon i.m.
    - Oftest brukt mot pollenallergi
    - Anbefales ikke brukt til
      - Gjentatte injeksjoner
      - Barn
  - Leuktrien receptorantagonist (LTRA)
    - Astma og allergisk rinitt

Lokal behandling

- Konjunktivitt:
  - Antihistaminer
    - Daglig
    - Ved behov
      - Før eksponering
      - Etter eksponering
  - Natriumkromoglykat
    - 4 x daglig
  - Kortikosteroider
    - Daglig som en kur
    - For de verste tilfellene
    - Kontrolleres av øyelege
    - Obs glaucom og cataract

Lokal behandling

- Høysnue (rinitt)
  - Antihistaminer
    - Daglig
    - Ved behov
      - Før eksponering
      - Etter eksponering
  - Natriumkromoglykat
    - 2-4 x daglig
  - Nasale steroider
    - Daglig
  - Kombinasjonspreparat med antihistamin og nasale steroider

Astma

- Lokal behandling
  - Hurtigvirkende β2-agonist (SABA)
    - Ved behov
      - Før eksponering
      - Etter eksponering
  - Langtidsvirkende β2 Agonist (LABA)
    - Daglig
    - Ved behov
  - Inhalasjonssteroider (ICS)
    - Daglig
- Systemisk behandling
  - Leukotrien reseptor Antagonist
  - Systemiske kortikosteroider
  - Anti IgE (Xolair®)

Anafylaksi

- **<u>ADRENALIN</u>** I.m.
  - 0,1 mg pr 10 kg, max 0,5 mg
    - Epipen/Epipen jr (0,15/0,30)
    - Emerade (0,15/0,30/0,50)
- Oksygen
- Intravenøs væske
- Kortikosteroider i.v. eller p.o.
- Antihistaminer i.v. eller p.o
- Hurtigvirkende β2 agonist

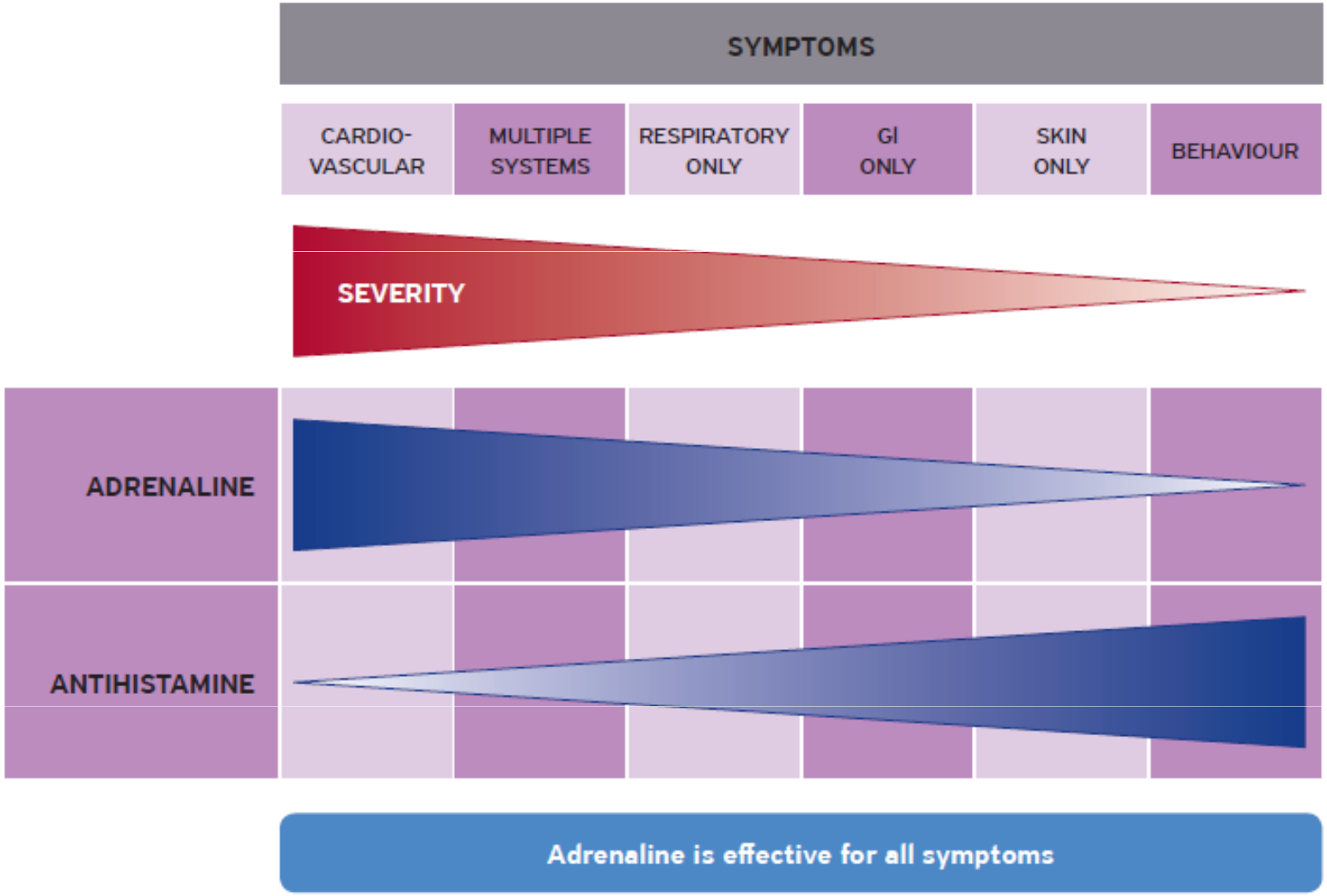


Figure 1 Symptoms associated with anaphylaxis

EVALUATE Airway, Breathing and Circulation

CARDIO-RESPIRATORY ARREST

Treat as per protocol

Upper airway, lower respiratory or cardiovascular symptoms or signs and anaphylaxis is likely
Give I.M. ADRENALINE

If possible, remove allergen
Call for help

Consider lower threshold for adrenaline if:
- Previous severe reaction
- Exposure to known/ likely allergen
- Co-existent asthma

First-line

I.M. adrenaline dose
0.01ml/kg adrenaline (1mg/ml)
OR
- 7.5 to 25kg: 0.15mg adrenaline auto-injector
- ≥25kg: 0.3mg adrenaline auto-injector

Observation:
Patients with respiratory symptoms or signs should be observed for at least 6 to 8 hours in hospital prior to discharge. Those presenting with hypotension or collapse require close monitoring for 12-24 hours.

Discharge check list:
- Assess risk of future anaphylaxis.
- Prescribe adrenaline auto-injector if risk of recurrence.
- Provide discharge advice sheet: allergen avoidance (if possible), instructions for when and how to use adrenaline auto-injector.
- Arrange specialist allergy review and specialist dietitian review if food involved.
- Provide contact information for patient support groups.
- Discharge letter for the family doctor

Hypotension or collapse
- High flow oxygen
- Lie down, extremities elevated
- Normal saline, 20ml/kg I.V. or intraosseous
- Call for ICU support

If no response in 5-10 minutes:
- Repeat I.M. adrenaline
- Repeat fluid bolus
- Set up adrenaline infusion

Stridor
- High flow oxygen
- Sit up
- Nebulized adrenaline
- Consider nedulised budesonoid

If respiratory distress or no response within 5-10 minutes:
- I.M. adrenaline
- I.V. access
- Call for ICU support

If no response in 5-10 minutes:
- Repeat nebulised adrenaline
- Consider further I.M. adrenaline

Wheeze
- High flow oxygen
- Sit up
- Nebulized beta-2-agonist

If respiratory distress or no response within 5-10 minutes:
- I.M. adrenaline
- I.V. access

If no response in 5-10 minutes:
- Repeat nebulized beta-2-agonist
- Consider further I.M. adrenaline
- Call for ICU support

Angioedema or urticaria ONLY
- P.O. anti-histamine
- If known to have asthma, give inhaled beta-2-agonist
- Observe for 4 hours – as this may be an early presentation of anaphylaxis

With persistent vomiting and/or abdominal pain
CONSIDER
I.M. adrenaline

Second-line

Third-line:
Consider I.V or P.O. antihistamine to control cutaneous symptoms
Consider I.V. or P.O. glucocorticoids to prevent late phase respiratory reactions.

Sjekkliste – Behandling av Anafylaksi

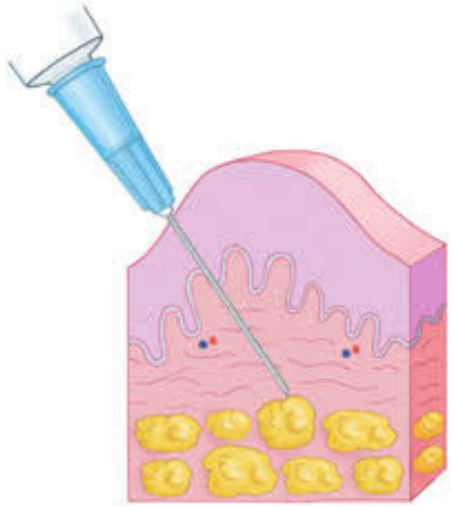
1.	Stay with patient
2.	Look for signs of anaphylaxis
3.	Administer adrenaline if signs of anaphylaxis
4.	Repeat adrenaline as necessary
5.	Other treatments as indicated (eg oxygen, beta-2 agonist, fluids, antihistamine, corticosteroid)
6.	Look for trigger (eg food, drug, venom)

Adrenaline is effective for all symptoms

Spesifikk Immunterapi (SIT)

- Brukes i dag:
  - SCIT = Subkutan Immunterapi
  - SLIT = Sublingual Immunterapi

- På forskningsbasis:
  - Spesifikk Oral Immunterapi
  - Intralymfatisk Immunterapi
  - Epidermal Immunterapi
  - Intratonsillær Immunterapi



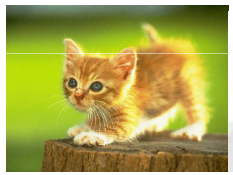
Spesifikk Immunterapi

- Pollen

- Veps- og Bigift

- Husstøvmidd

- Pelsdyr



- (Matvarer)