

ANNA PELKONEN

Dosentti, lastentautien ja lasten allergologian erikoislääkäri
Osastonylilääkäri, HYKS, Iho- ja allergiasairaala

MIKA MÄKELÄ

Vt. professori, lastentautien ja lasten allergologian
erikoislääkäri
Vastaava ylilääkäri, HYKS, Iho- ja allergiasairaala

Lasta ei pidä liian herkästi LEIMATA LÄÄKEALLERGISEKSI

Yli puolet lasten lääkeallergioista johtuu antibiooteista (bakteerilääkkeistä). Jos lapsella epäillään lääkeallergiaa lievien oireiden perusteella, harkitaan lääkkeen kokeilua uudelleen tarpeen tullen. Lääkeallergioiden selvittelyyn kannattaa ryhtyä, jos lääke on tärkeä lapsen hoidolle tai useita antibiootteja on käyttökielossa.

Lääkeallergiaepäilyn syntyessä on tiedettävä, mille lääkkeille lapset ovat yleensä allergisia, mitkä ovat tyypilliset oireet ja kuinka allergiaepäilyssä tulee toimia.

Lasta ei saa leimata turhaan lääkkeelle allergiseksi. Toisaalta on osattava hoitaa vaikeat lääkkeiden aiheuttamat allergiset reaktiot. Epäselvissä tapauksissa tehdään tarvittavat tutkimukset ja altistuskoe.

Vain joka kymmenes lääkeallergiaepäily voidaan varmistaa

Vanhempien ilmoittamia lääkeallergioita on 2,5–15 %:lla lapsista. Allergiaa antibiooteille (bakteerilääkkeille) epäillään pienillä lapsilla usein. Amerikkalaisessa tutkimuksessa vanhemmat epäilivät antibioottiallergiaa 15 %:lla lapsista (Macy ja Poon 2009).

Tutkimusten jälkeen vain 6–10 % antibioottiallergiaepäilyistä saa varmistuksen. Juuri ilmestyneessä isossa eurooppalaisessa tutkimuksessa lääkeallergia pystyttiin toteamaan 11 %:lla allergiseksi epäilyistä lapsista ja 20 %:lla aikuisista (Rubio ym. 2012).

Antibiootti on tavallisin lasten lääkeallergian aiheuttaja

Tavallisin allergiaa aiheuttava lääkeryhmä lapsilla on beeta-laktaamiantibiootit, kuten amoksisilliini, amoksisilliini-klavuliinihappo ja kefalosporiinit. Tämä johtuu niiden runsaasta käytöstä ja lääkemolekyylin ominaisuuksista.

Suomi on antibioottien kulutuksessa eurooppalaista keskitasoa, ja viime vuosina kulutus on ollut hivenen vähäisempää kuin 1990-luvun puolivälissä. Eniten käytetään kuitenkin laajakirjaisia beeta-laktaamiantibiootteja (Adriaenssens ym. 2011).

Myös sulfonamideihin ja makrolideihin voi liittyä allergiaa, mutta ne aiheuttavat harvoin välittömiä reaktioita. Seuraavaksi yleisin epäilty allergiaoireiden aiheuttajalääkeryhmä (0,3 % lapsista, 5 % lapsiastmaatikoista) on tulehduskipulääkkeet. Myös epilepsialääkkeet, paikallispuudutteet ja lihasrelaksantit voivat joskus aiheuttaa allergiaa.

Ihottuma on tavallisin oire

Ihottuma on yleisin oire lasten lääkeallergiaepäilyissä (Rebelo Gomes ym. 2007). Eryteisesti silloin, kun epäilty allergiaoire on eksanteema, jää lääkealtistus usein kielteiseksi (Rubio ym. 2012). Tämä johtunee siitä, että lääkettä vaatinut infektio aiheuttaa samanlaisia oireita kuin lääkeallergia (esimerkiksi nokkosrokko eli urtikaria tai eksanteema). Myös infektio ja antibiootti yhdessä voivat aiheuttaa ihottuman. Ekseeman jälkeen yleisin oire on urtikaria-angioödeema. Vaikeat yleistyneet allergiset reaktiot ja anafylaksia ovat harvinaisia lapsilla.

Espanjalaisessa tutkimuksessa allergiaa voitiin todeta 12 %:lla lapsista, joilla epäiltiin lääkeallergiaa. Beeta-laktaamiantibiootti oli aiheuttajana yli puolella lapsista, tulehduskipulääke neljäsosalla. Eniten oli iho-oireita, ja myös yksi anafylaktinen reaktio todettiin (Gamboa 2009).

Omassa vuoden 2004 aineistossamme HYKS:n Iho- ja allergiasairaalasta tutkittiin 84 lasta, joilla epäiltiin antibioottiallergiaa. Antibioottiallergia voitiin todeta 15 %:lla lapsista. Ihopistotesti oli positiivinen viidellä lapsella, ja lapset arvioitiin tämän perusteella allergisiksi. Lääkeallergiatistutus oli positiivinen kahdeksalla lapsella. Altistuksessa kenenkään oire ei ollut välitön. Altistuksessa tuleva oire oli pelkkä ihottuma kahdella kolmasosalla ja muilla oire oli urtikaria-angioödeema. Pääasiallinen aiheuttaja oli amoksisilliini (Paasilta ja Korppi 2011).

Allergisen reaktion tunnistaminen on hankalaa kliinisen kuvan perusteella

Välittömässä reaktiossa oire ilmaantuu tunnin kuluessa lääkkeen nauttimisesta tai infuusiosta. Tällaisen reaktion aiheuttaja saattaa olla IgE-välitteinen herkistyminen lääkkeelle tai sen apuaineille. Oireina ovat urtikaria ja/tai angioödeema, joka on syvempää ihon ja limakalvon turvotusta ja esiintyy usein huulissa ja silmien ympärillä. Mahdollisia ovat myös astma-, nuha- ja suolioireet ja anafylaksia. Anafylaksiaoire on lääkeal-

lgergian oireena harvinainen (ilmaantuvuus 1/100 000) (Caubet ym. 2011).

Yleisin välittömän oireen aiheuttaja on penisilliini tai penisilliinin sukuinen antibiootti. Reaktio vaatii aiemman altistumisen lääkkeelle, on toistettavissa ja syntyy joka kerta lääkettä käytettäessä, usein vielä aikaisempaa voimakkaampana (Abonia ja Castells 2011).

Välittömästi tuleva oire voi syntyä myös muuten kuin IgE-välitteisesti. Tällöin lääke, esimerkiksi vankomysiini, opioidi tai röntgenvarjoaine, vaikuttaa suoraan syöttösoluihin ja basofiilisoluihin vapauttaen välittäjäaineita ilman edeltävää immunologista reaktiota. Tällaista reaktiota ei pidetä allergisena yliherkkyysoireena.

Puudutettaessa esiintyy usein välittömän tyyppisiä reaktioita, mutta puuduteallergia on harvinainen. Oireen syynä voi olla vasovagaalinen pyörtyminen.

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttaman urtikarian ja anafylaksian ajatellaan olevan lääkespesifisiä. Oireet voivat kuitenkin liittyä myös arakidonihapon metaboliaan, jolloin henkilö voi saada oireita myös muista tulehduskipulääkkeistä (Kowalski ym. 2011).



Taulukko 1. Aiheet lasten lääkereaktioiden selvittelylle erikoissairaanhoidossa (lähete).

Antibioottiallergiaepäily, kun lääke on tärkeä lapsen hoidolle.
Useita antibiootteja käyttökielossa epäillyn allergian takia.
Tulehduskipulääkeallergiaepäily, kun lääkkeen (lapsilla yleisimmin ibuprofeeni, isommilla myös ASA) epäillään aiheuttaneen iho- ja hengitystieoireita sekä turvotusta erityisesti periorbitaalialueella (silmäkuopan ympärillä).
Epäily vakavasta lääkereaktiosta.

Osa lääkeallergiareaktioista on viivästyneitä ja T-soluvälitteisiä

Viivästynyt reaktio tulee yli 1 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta ja sen mekanismi on T-soluvälitteinen reaktio. Näin kehittyvät makulopapulaarinen eksanteema, joka on yleisin viivästynyt oire, urtikaria ja erythema multiforme.

Viivästynyt oire voi myös olla vakava ja henkeä uhkaava kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä, joihin liittyvät kuume sekä ihon ja limakalvon oireet ja vakavat vauriot. Tavallisimpia aiheuttajia ovat sulfonamidit.

Lääkeaineet aiheuttavat joskus vaskuliitteja ja seerumitaudin kaltaista oireyhtymää immunokompleksi-välitteisesti. Yliherkkyysoireyhtymäksi kutsutaan vaikeaa lääkereaktiota, johon liittyvät erytematoottinen eksanteema, eosinofilia, kuume, suuret imusolmukkeet ja mahdollinen maksan ja munuaisten toimintahäiriön kehittyminen (Abonia ja Castells 2011).

Antibioottia voi yleensä kokeilla uudelleen, jos se aiheutti vain lieviä iho-oireita

Lääkäri ei saisi liian helposti leimata lasta lääkkeelle allergiseksi. Turhat antibioottiallergiaepäilyt johtavat lapsen ja yhteiskunnan kannalta epäsuotuisiin ja turhiin laajakirjoisten antibioottien käyttöön.

Kliinisen kuvan ja esitietojen perusteella joudutaan arvioimaan, onko todella kyseessä lääkkeen aiheuttama reaktio. Oireiden, niiden vaikeusasteen ja käytettyjen lääkkeiden selvittäminen, reaktion alun ja lopun ajankohdan ja keston määrittäminen sekä mahdollisen annetun hoidon laadun selvittäminen voivat auttaa.

Vaikean allergisen reaktion mahdollisuus tulee sulkea pois. Mahdolliset turvotukset ja hengitystieoireet tarkistetaan. Jos oire on vakava, urtikaria, angioödeema tai anafylaksia, lääkkeen käyttö lopetetaan ja oireet hoidetaan.

Jos iho-oire esiintyy ensimmäistä kertaa lievänä antibioottikuurin aikana, kuuria ei tarvitse keskeyttää. Samaa lääkettä voi määrätä uudelleen.

Jos iho-oire on hankala, antibiootin käyttö lopetetaan ja harkitaan, tarvitaanko esimerkiksi välikorvatulehduksen hoidossa todella toista antibioottia. Jos välikorva on jo paranemassa, on parempi ratkaisu jättää uusi mikrobilääkitys määräämättä ja arvioida sekä ihottuman että korvan paranemista joitakin päiviä myöhemmin.

Ei ole olemassa mitään testiä, jolla viruksen ja allergian aiheuttama eksanteema voitaisiin erottaa toisistaan luotettavasti.

Milloin lähete lääkeallergioiden selvittelyyn?

Tarkempia selvittelyjä harkitaan, kun epäily allergiaoire on merkittävä tai uusi, kun lääke on tärkeä lapsen hoidolle tai kun antibiootteja (vähintään kolme) on käyttökielossa epäillyn allergian takia. Näissä tilanteissa lääkeallergioiden selvittelyllä pyritään estämään vakavat allergiset reaktiot, välttämään turhat lääkerajoitukset tai löytämään sopiva vaihtoehtoinen lääke (**taulukko 1**).

Erikoissairaanhoidossa tehtävät tutkimukset

Laboratoriotestejä voidaan tehdä 1–12 kuukauden kuluksua oletetusta reaktiosta. Ihopistokoe tai spesifinen IgE-määritys tehdään IgE-välitteistä lääkeallergiaa tutkittaessa. Ihopistokokeella suljetaan pois vakava, yleistynyt reaktio. Ihopistokoe voidaan tehdä millä hyvänsä mikrobilääkkeellä. Jos ihopistokoe on positiivinen, lapsi katsotaan kyseiselle lääkkeelle allergiseksi.

Jos ihopistokoe on negatiivinen penisilliiniryhmän lääkkeelle, sen negatiivinen ennustearvo on yli 90 % eikä vakavia yleistyneitä reaktioita penisilliinialtistuksessa yleensä tule (Caubet ja Eigenmann 2012). Vaihtoehtoisesti voidaan määrittää spesifinen IgE seerumista.

Intradermaalitestejä käytetään joskus lääkereaktioiden tutkimiseen (puudutteen). Muiden laboratoriotestien merkitys on vähäinen. Lääkeallergioiden selvittelyyn on tulossa uusia testejä, kuten basofiilisten solujen aktivaatiotesti.

Vaikeat yleistyneet allergiset reaktiot ovat harvinaisia lapsilla.



Lääkealtistus on luotettavin keino lääkeallergian toteamiseksi

Lääkealtistus on aikaa vievä ja kallis toimenpide. Se vaatii ensiapuvalmiuden ja osaavan henkilökunnan. Siksi lääkealtistus tehdään vain harkiten.

Lääkealtistuksen suorittamisesta ei ole olemassa selkeää kansainvälistä suositusta (Aberer ym. 2003, Blanca ym. 2009). Altistusmallin tulisi olla turvallinen ja luotettava mutta toisaalta mahdollisimman helppo toteuttaa.

Käytimme aiemmin HYKS:n Iho- ja allergiasairaalan lastenyksikössä viiden vuorokauden altistusmallia (Kowalski ym. 2011). Malli oli raskas potilaalle ja sairaalalle ja altisti yksilön yhdelle ”turhalle” antibioottikuurille. Tämä koettiin hankalaksi erityisesti pieniä lapsia tutkittaessa. Kyseistä lääkealtistusmallia käytettäessä vain 5 % lapsista sai lieviä iho-oireita yli 24 tunnin kuluttua.

Syyskuussa 2012 siirryimme kevyempään yhden tai kahden annoksen altistusmalliin. Altistusmalli on testattu turvallisiksi tuoreessa sveitsiläisessä tutkimuksessa, jossa 88 potilasta sai viivästyneitä oireita penisilliiniryhmän antibiooteista (Caubet ym. 2011).

Tulehduskipulääkeallergiaepäilyn selvittelyt tehdään, kun lääkkeen (lapsilla yleisimmin ibuprofeeni, isommilla myös ASA) epäillään aiheuttaneen iho- ja hengitystieoireita, erityisesti periorbitaalista (silmäkuopan ympäristön) turvotusta tai anafylaksian.

Ensin tehdään ihopistokoe, ja jos se on negatiivinen, tehdään altistus epäillylle lääkkeelle. Myöhemmin altistetaan mahdolliselle vaihtoehdoiselle tulehduskipulääkkeelle. Parasetamoli sopii yleensä. Myös selekoksiibi voi sopia, mutta sillä ei ole käyttöaihetta lapsille (alle 16-vuotiaille). ■

Kirjallisuutta

- Aberer W, ym. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854–63.
- Abonia JP, Castells M. Drug allergy in pediatric patients. *Pediatric Annals* 2011; 40: 200–4.
- Adriaenssens N, ym. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi3–12.
- Blanca M, ym. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–93.
- Caubet JC, ym. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218–22.
- Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 279–85.
- Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Alergológica-2005*. *J Invest Allergol Immunol* 2009; 19 Suppl 2: 45–50.
- Kowalski ML, ym. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GALENIHANNA. *Allergy* 2011; 66: 818–29.
- Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122: 778.e1–7.
- Paasilta M, Korppi M. Lasten antibioottiallergia. *Suom Lääkäril* 2011; 13: 1085–8.
- Rebello Gomes E, ym. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 191–8.
- Rubio M, ym. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 123–30.