

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

13. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
14. Oxford Centre for Evidence-based medicine. Levels of evidence and grades of recommendations. Updated May 2001. http://www.Indigojazz.co.uk/cebm/levels_levels_of_evidence.asp / 12. feb. 2003
15. Van Odijk J, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
16. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
17. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No: CD003664. DOI:10.1002/14651858.cd003664.
18. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:615-27.
19. To T, Vidykhan TN, Dell S et al. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 2004;144:162-8.
20. Høst A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000;55:600-8.
21. Harving H, Korsgaard J, Dahl R. House-dust mites and associated environmental conditions in Danish homes. *Allergy* 1993;48:106-9.
22. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000;37:103-24.
23. Apelberg JB, Yutaka A, Jaakkola JJK. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455-60.
24. Lau S, Sabina L, Sommerfeld C et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-7.
25. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergy (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *New Engl J Med* 1990;323:502-7.
26. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999 14;354:541-5.
27. Halken S. Early sensitisation and development of allergic airway disease – risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:128-34.
28. Hesselmar B, Åberg N, Åberg B et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
29. Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
30. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G et al. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:361-6.
31. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L et al. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy* 2003;58:939-44.
32. Heinrich J, Gehring U, Douwes J et al. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1839-45.
33. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003 ;58:489-93.
34. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.
35. Matricardi PM. The role of early infections, hygiene and intestinal microflora. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:211-2.
36. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
37. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
38. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T-cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:480-7.
39. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
40. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S et al. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.

Diagnostik ved mistanke om immunglobulin E-medieret allergi

Læge Uffe Bødtger, cand.scient. Hans Jürgen Hoffmann & professor Per Stahl Skov

H:S Rigshospitalet, Allergiklinikken 4222,
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Lungemedicinsk
Forskningsafdeling, og
Referencelaboratoriet i København

Vi ønsker med denne artikel at give læger uden specialkompetence i allergologi en introduktion til rationel brug af diagnostiske test ved mistanke om immunglobulin E (IgE)-medierede allergiske lidelser. IgE-medieret allergi er en klinisk diagnose, som kan verificeres af et positivt testresultat. Intet positivt testresultat indebærer i sig selv allergi. Antallet af potentielle allergener er enormt, så det er ikke muligt i denne artikel at gennemgå diagnostiske sandsynligheder for hvert allergen og hver test. Særligt interesserede henvises til litteraturlisten.

Allergologiske test falder inden for følgende områder:

- 1) IgE-sensibilisering, 2) in vivo-mastcelledegranulering,
- 3) cellulært respons på in vitro-allergenstimulation og
- 4) reproduktion af symptomer ved allergeneksposering [1-3].

Undersøgelse for IgE-sensibilisering er det vigtigste supplement til den kliniske undersøgelse og er i de fleste tilfælde nok til at udelukke eller bekræfte den kliniske mistanke (**Figur 1**).

IgE-sensibilisering

Tilstedeværelsen af specifikt (s)-IgE kan ses enten in vitro ved direkte påvisning i serum eller in vivo ved hudpricktest (*skin-prick test*, SPT). Begge test har generelt høj specificitet. Sensitiviteten varierer med typen af allergi: f.eks. lav ved fødevarerallergi, men høj ved inhalationsallergi (**Tabel 1**).

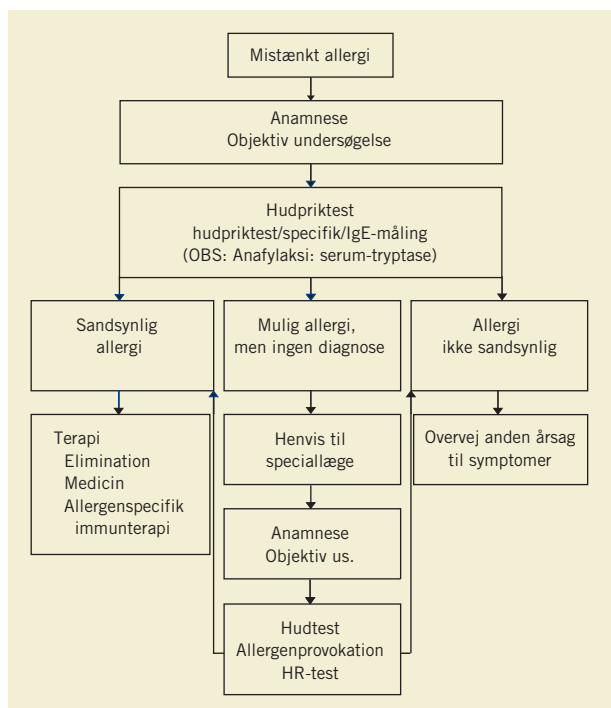
S-IgE-måling

Fordele: S-IgE-måling er uafhængig af medicinsk behandling og enkel for den rekvirerende læge (blodprøve).

Ulempe: S-IgE-måling er dyr i forhold til SPT og tester kun for standardiserede allergener [2].

En blodprøve analyseres regionalt på centralsygehuse med vel-etablerede analysesystemer (fra Pharmacia, DPC og ALK/Bayer) med høj analytisk følsomhed og specificitet [4]. Resultatet opgives i kU_A pr. ml – en arbitrær enhed – og kan ikke direkte sammenlignes med resultatet fra de andre analysesystemer pga. for-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Algoritme for allergiudredning, der påbegyndes i almen praksis.

skelle i allergenpræparation og metode [4]. Sensibilisering er påvist ved værdier $\geq 0,35$ kU_A pr. ml, men værdier op til 0,70 kU_A pr. ml ses ofte hos asymptomatiske individer. S-IgE-koncentration er kun dårligt korreleret til sygdomssværhedsgraden. Der ses ofte svagt positive reaktioner for beslægtede allergener (f.eks. birkepollen og nødder, latex og banan samt græspollen og hvede), såkaldte krydsreaktioner, hvoraf kun nogle få er symptomgivende. Der kan desværre ikke opstilles generelle retningslinjer for, hvilke s-IgE-krydsreaktioner der er klinisk relevante [2, 5].

SPT

Fordel: SPT er relativ billig, der gives svar inden for 15 minutter, og ikkestandardiserede allergener, såsom friske fødevarer og arbejdspladsstøv, kan anvendes.

Ulempe: SPT kræver øvelse/rutine og er påvirkelig af medicinsk behandling. Med SPT påviser man s-IgE indirekte, idet denne krydsbindes af allergen på overfladen af hudmastceller, som frigiver histamin og andre mediatorer, der udløser lokal urticarialæsion. Standardiseret, kommercielt allergen, opløst medikament, friske fødevarer eller materiale fra patientens arbejdsplads prikkes (enten i dråbeform eller ved først at prikke i allergenkilden) ind i huden volart på underarmen med en standardiseret lancet. Der anvendes altid en positiv (histamin 10 mg pr. ml) og negativ (diluent) kontrol. Urticariakvaden aflæses 15 minutter senere, og reaktionen er positiv, hvis den gennemsnitlige diameter er 3 mm større end den negative kontrol [6]. Reaktionen under 5 mm ses ofte hos asymptomatiske individer, og kvadestørrelsen er kun sparsomt korreleret til sygdomssværhedsgraden. SPT kan anvendes på børn ned til enmånedsalderen.

SPT kan blive falsk-negativ af flere lægemidler: antihistaminer (bør seponeres tre dage før testningen), systemisk kortikosteroid = 30 mg prednisolon pr. døgn eller lokalt kortikosteroid i testområdet (bør seponeres flere uger før testningen), højdosis neuroleptika og visse antidepressiva [1, 6].

Valg af s-IgE-måling eller SPT?

De to test er i de fleste situationer ligeværdige. Væsentligst er, at s-IgE er dyrere, og SPT kræver rutine. Valg mellem de to test må afgøres ud fra anamnesen (findes det mistænkte allergen som standardiseret ekstrakt? Kan evt. medikamina seponeres? Tidspres?) og den rekvirerende læges muligheder (rutine i SPT).

In vivo-mastcelledegranulering

Et særligt forhold vedrører mistanke om anafylaksi. I efterfølgende af den akutte situation (1/2-6 timer) kan diagnosen sandsynliggøres ved måling af serum-tryptase, som frigives i forhøjede mængder ved en anafylaktisk reaktion. Testen er positiv og tyder på anafylaksi, hvis resultatet er forhøjet i forhold til en kontrolmåling ca. tre uger efter reaktionen. Patienten er således sin egen reference, hvilket er nødvendigt pga. stor biologisk variation.

Tabel 1. Indikationer for in vivo- og in vitro-undersøgelser ved mistanke om allergi foretaget hos en ikkespecialist (primær udredning) og efter henvisning til en specialist. (sekundær udredning) +++ = førstevalg; ++ = ofte nødvendigt supplement; + = sjældent nødvendigt; 0 = anvendes aldrig.

	Arbejds- miljø	Luftveje/øjne		Hud- urticaria	Systemisk		
		sæsonel	perenielle		fødevarer	lægemidler	insektgift
<i>Primær udredning</i>							
Specifik IgE	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Hudprøvetest	+++	+++	+++	++	++	++	+++
<i>Sekundær udredning</i>							
Prik-prik-test	+++	0	0	0	+++	0	0
Intrakutan test	0	+	+	0	0	+++	+
Provokation	+++	+	++	(= hudtest)	+++	+++	+
HR-test ^a	+++	+	+	+++	++	++	+
BAT + CAST ^a	++	+	+	0	++	++	++

Forkortelser: IgE = immunglobulin E; HR = histaminfrigørelse; BAT = basofil aktiveringstest; CAST = cellulær antigen-stimulationstest. Se tekst for beskrivelse af test.

a) HR-test; BAT og CAST er især indicerede, når kommercielle allergenekstrakter ikke er tilgængelige eller ved uoverensstemmelse mellem sygehistorie og førstevalgstest.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Undlad ...

Resultaterne af en række undersøgelser bidrager ikke yderligere til at sandsynliggøre en allergidiagnose (lav sensitivitet og specificitet) i forhold til de allerede beskrevne test: eosinofiltælling og måling af eosinophil cationic protein (ECP), serum-histamin, total-IgE og ALCAT-analysesystemet. Screening med multiple allergener (Phadiatop, AlaTOP, AllergyScreen) anvendes til at udelukke allergi, men er ikke omkostningseffektive ved mistanke om IgE-medieret sygdom, idet en positiv test kræver yderligere analyser for at fastslå, hvilket allergen der er årsag til patientens symptomer.

Anbefaling

Som nævnt leder anamnese, objektiv undersøgelse og test for IgE-sensibilisering oftest frem til en specifik diagnose (Figur 1). Hvis dette ikke er tilfældet, anbefaler vi, at patienten henvises til en læge med allergologisk specialkompetence (hyppigst en medicinsk allergolog, arbejdsmediciner, øre-næsehals-læge, dermatolog, børnelæge eller lungemediciner). Nedenfor beskrives kort andre allergologiske test og deres anvendelsesområde. Disse test bruges hovedsagelig af læger med specialkompetence i allergologi, men et basalt kendskab til diagnostiske muligheder og begrænsninger vil være til gavn for den henvisende læge. Der er så godt som ingen evidensbaserede analyser af diagnostiske allergologiske test [7].

Kliniske test hos speciallægen

Alle kliniske test indebærer eksponering for allergen. Dette kan potentielt lede til anafylaksi hos et sensibiliseret individ. Tilgang til basalt akutberedskab (adrenalin og ilt) er derfor påkrævet ved udførelse af alle kliniske test frasat SPT [1].

IgE-sensibilisering kan vises med injektion af allergen i cutis (intrakutantest, ICT). Testen angives at have højere sensitivitet end SPT og anvendes fortrinsvis ved udredning af lægemiddelallergi [6]. En fordel er muligheden for tillige at påvise IgG-allergenimmunkompleks- (type III) og cellemidieret (type IV) allergi. Reproduktion af symptomer ved allergeneksponering («provokation») er ofte nødvendig for at stille diagnoserne lægemiddelallergi og fødevarerallergi, når sensibilisering ikke kan påvises [1]. Provokationer kan udføres i øjne, næse, bronkier, gastrointestinalkanal, cutis/subcutis og intravenøst, alt afhængig af anamnesen. De kan udføres blindet eller dobbeltblindet og kan reproducere, hvilket sænker antallet af falsk-positive reaktioner. Hvis provokationen udføres titreret, kan patientens tolerancetærskelværdi bestemmes, således at patienten ved, hvor ihærdigt et allergen bør undgås [8].

Laboratorieanalyse hos speciallægen**Cellulært respons på in vitro-allergenstimulation**

Fordel: Cellulært respons på in vitro-allergenstimulation kan anvendes ved allergener, der ikke er standardiserede og/eller kommercielt tilgængelige. En blodprøve sendes evt. sammen med den mistænkte allergenkilde.

Ulemper: Kun på få laboratorier udfører man disse test. Ved ikkestandardiserede allergener har man ingen positiv kontrol (negativ kontrol = rask donor).

In vitro-allergenstimulation af IgE-sensibiliserede basofile granulocytter resulterer i udskillelse af immunkemiske mediatorer og i opregulering af aktiveringsmarkører på celleoverfladen. Test omfatter måling af udskillelsen af histamin (histaminliberings (HR)-test) specifikke sulfidoleukotriener (cellulær antigenstimulationstest) og opregulering af overflademarkørerne CD63 eller CD203c (basofil aktiveringstest) [9, 10]. Disse test anses for at være ligeværdige, dog anbefales HR-test, hvis arbejdspladsstøv anvendes til stimulation (Tabel 1).

Konklusion

Allergiudredning i primærsektoren bør inkludere grundig anamnese, objektiv undersøgelse og laboratorieundersøgelse for IgE-sensibilisering (hudpricktest eller s-IgE-måling), som i langt de fleste tilfælde vil være tilstrækkelig for at stille en specifik diagnose. I modsat fald bør patienten henvises til en læge med specialkompetence i allergi, som kan sandsynliggøre sensibilisering og/eller klinisk følsomhed ved både kliniske og parakliniske test. Specialkompetence er særlig vigtig, når det mistænkte allergen ikke er standardiseret og/eller kommercielt tilgængeligt. Allergenprovokation er ofte nødvendig ved udredning af fødevarer- eller lægemiddelallergi. Vi viser en algoritme for allergiudredning (Figur 1) og en oversigtstabel for dokumentation af allergologiske test (Tabel 1).

Korrespondence: *Uffe Bødtger*, Allergiklinikken 7551, HS: Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: ub@dadlnet.dk

Antaget: 2. august 2004

Interessekonflikter: *Per Stahl Skov* er forskningschef for Reflab aps. der udfører histaminfrigørelsetest.

Hans Jürgen Hoffmann er konsulent for DPC, udvikler cellulær antigenstimulationstest og basofil aktiveringstest på Aarhus Kommunehospital. Ovenstående artikel bygger på en større litteraturnemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Bindslev-Jensen C, Halken S, Malling HJ et al. Allergitestning. *Ugeskr Læger* 2004;166:1008-11.
2. Plebani M. Clinical value and measurement of specific IgE. *Clin Biochem* 2003;36:453-69.
3. Naclerio RM, Norman PS. In vivo methods for the study of allergic rhinitis. I: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF et al, eds. *Allergy. St. Louis: Principles & Practice, Mosby-Year Book, Inc., 1998:440-53.*
4. Hamilton RG, Adkinson NF, Jr. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S687-S701.
5. Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:229-39.
6. Dreborg S, Frew AJ, eds. Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(suppl 14):49-82.
7. Borriil Z, Houghton C, Sullivan PJ et al. Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine. *BMJ* 2003;327:1136-8.
8. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56(suppl 67):75-7.
9. Sanz ML, Maselli JP, Gamboa PM et al. Flow cytometric basophil activation test: a review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:143-54.
10. Skov PS. Regulatory role of cell-bound IgE on histamine release. I: Schou JS, Geisler A, Norn S, eds. *Drug receptors and dynamic processes in cells.* København: Munksgaard, 1986:245-54.

Allergi mod luftbårne allergener

Overlæge Peter P. Plaschke &
1. reservelæge Anne Estmann Christensen

Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling B, Funktionsområde II, og Odense Universitetshospital, Børneafdeling H

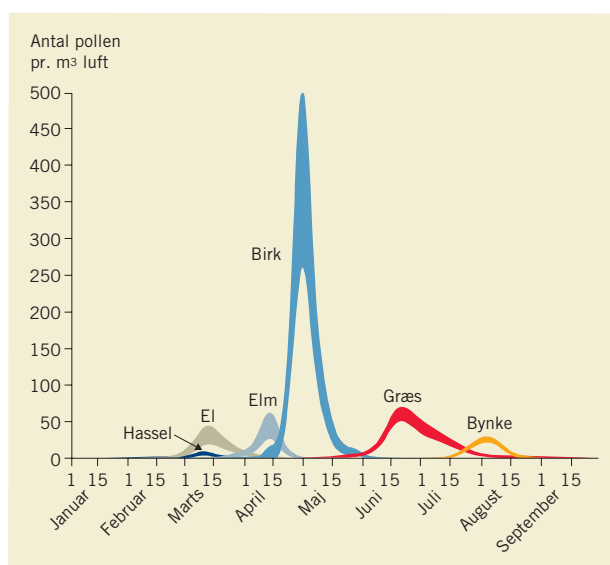
Allergi mod luftbårne allergener manifesterer sig som rino-konjunktivitis og astma. Mindre vanligt kan luftbårne allergener forværre atopisk dermatitis. Især pollenallergi er desuden ofte ledsaget af krydsallergi mod beslægtede allergener i forskellige fødevarer.

Med allergisk sensibilisering menes, at der kan påvises specifikke IgE-antistoffer i blodet, eller at IgE-sensibiliserede mastceller kan påvises ved priktest (*skin*-priktest, SPT). Sensibilisering er ikke ensbetydende med sygdom. Ved klinisk allergi skal der både foreligge sensibilisering og symptomer udløst af eksponering for det pågældende allergen.

Forekomsten af sensibilisering over for inhalationsallergener øges gennem barndommen. Sensibilisering over for indendørsallergener er dominerende i småbarnsalderen, mens prævalensen af sensibilisering over for udendørsallergener stiger gennem skolealderen. Hos 12-16-årige børn er der fundet sensibilisering hos 28% [1] og hos voksne 15-41-årige havde 34% en positiv SPT [2].

Luftbårne allergener

I Danmark ses allergisk sensibilisering mod de sæsonrelaterede udendørsallergener fra løvtræspollen, græspollen, gråbynkepollen og skimmelsvampe (**Figur 1**) samt mod inden-



Figur 1. Pollenkalender. Gennemsnitsværdier fra København, 1984-2001. Fra Astma-Allergi Forbundet og Danmarks Meteorologiske Institut (www.astma-allergi.dk og www.dmi.dk)

dørsallergener fra husstøvmider (*house dust mites*, HDM,) pelsdyr, fugle og skimmelsvampe. Inhalationsallergi kan tillige udløses af en række erhvervsrelaterede allergener.

Pollenkornene kan spredes over store afstande. De deponeres overvejende i øjnene og de øvre luftveje og udløser derfor primært høfeber. Regn og dug kan nedbryde pollenkornene til små luftbårne partikler, som kan deponeres i de nedre luftveje og udløse astma.

Birkepollen er de vigtigste træpollen. Der er krydsreaktivitet mellem birke-, hassel-, elle- og elmepollen, således at mange birkepollenallergikere også reagerer på de tidlige løvtræer. Det er sædvanligvis tilstrækkeligt at undersøge for allergi mod birkepollen. Der er udpræget krydsreaktivitet mellem græssorterne, og det er normalt tilstrækkeligt at teste for allergi mod f.eks. engrottehal. Gråbynkeallergi er mindre vanlig end birke- og græspollenallergi, og pollentallene er lavere end for birk og græs.

De vigtigste HDM er *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* og *Dermatophagoides microceras*. Allergenerne findes i midernes fækalier. Partiklerne er relativt store og sedimenterer hurtigt. Eksponeringen sker ofte i lave doser og giver da ikke tydelige akutte symptomer. HDM trives ved høj luftfugtighed, og mideforekomsten reduceres derfor i opvarmningssæsonen, hvor den relative luftfugtighed falder inden døre. Forekomsten af HDM er højest i madrasser, men der kan også være mider i polstrede møbler, puder, dyner, gulvtæpper og tøjdyr. Tørt støv, som findes på mange arbejdspladser, indeholder oftest ikke HDM.

Pelsdyrsallergenerne findes i skæl og saliva. De spredes som små partikler og deponeres både i de øvre og nedre luftveje. Sensibilisering mod kæledyr er en risikofaktor for astma. Allergenerne hvirvles let op, har lav sedimentationshastighed og kan derfor findes i høj koncentration i luften, også selv om dyret ikke er til stede. Allergenerne nedbrydes langsomt og kan findes i betydelige mængder mange måneder efter, at et dyr er fjernet fra hjemmet. Allergenerne spredes til offentlige miljøer såsom skoler, børneinstitutioner og transportmidler [3]. Kat, hund, hest samt gnavere som kanin og hamster er de vigtigste allergifremkaldende dyr. Allergi mod stuefugle (undulater, parakitter og kanariefugle) og duer ses i enkelte tilfælde.

Skimmelsvampeallergi er sjælden i forhold til allergi mod de øvrige inhalationsallergener. Svampesporerne er små og inhaleres ofte i de nedre luftveje, hvor de udløser astma. *Aspergillus* kan i sjældne tilfælde forårsage allergisk bronkopulmonær aspergillose. Ved massiv eksponering for organisk støv kan skimmelsvampe udløse allergisk alveolitis (type III-allergi). Forekomsten af skimmelsvampesporer er normalt højest udendørs i naturen. De mest almindelige skimmel-