

Läkemedelsöverkänslighet – vad vet vi idag?

Allergidagen år 2009, nummer 21 i ordningen, hölls på Näringslivets Hus i Stockholm. Temat var läkemedelsöverkänslighet och målsättningen med dagen var att ge information om mekanismer och vägledning i hur en misstänkt läkemedelsöverkänslighet bör utredas. Mötet arrangerades av Schering-Plough AB, medan Svenska Föreningen För Allergologi (SFFA) stod för det vetenskapliga programmet. Mötet öppnades av SFFAs ordförande, dr Pär Gyllfors.

Pathomechanisms of drug hypersensitivity reactions

Professor Werner Pichler, Division Allergology, Inselspital, University of Bern, Schweiz

Immunmedierad anafylaxi antas kräva sensitisering, men detta har ifrågasatts. Exempelvis finns flera fall av anafylaktisk reaktion på kontrastmedia vid första exponeringen beskrivna i litteraturen. Förklaringen har presenterats av en svensk-norsk forskargrupp. Folkodin, ett etylderivat av morfin som ingår i vissa hostmediciner, inducerar IgE-antikroppar som kan binda kvarnära ammonium-epitoper i bland annat NMBA. En sensitisering hade alltså ägt rum, den var bara svår att upptäcka. Andra exempel på ämnen med korsreaktivitet är mellan radiologiska kontrastmedier och cefalosporiner samt antikropparna omalizumab och cetuximab. Konsekvensen blir att anafylaxi orsakad av ett intravenöst givet läkemedel utan känd sensitisering inte kan anses utesluta en IgE-medierad mekanism.

Den klassifikation av överkänslighetsreaktioner i fyra grupper som introducerades av Gell och Coombs 1967 är alltså relevant, åtminstone med avseende på de väl definierade grupperna 1–3. Klassifikationen har dock utvecklats så att grupp 4 nu omfattar fyra undergrupper (figur 1).

Farmakologisk interaktion

Haptener är kemiskt reaktiva ämnen som kan binda kovalent till proteiner, såväl lösliga som cellbundna – för att en bindning ska ske krävs att aminosyran lysin

befinner sig i rätt position. Detta förklarar den stora variationen i kliniska manifestationer. Den första exponeringen medför vanligen endast sensibilisering. Efter en andra exponering kan T-cellerna aktiveras och orsaka en immunreaktion.

Vissa immunceller kan emellertid stimuleras utan haptensbindning till en bärarmolekyl. Farmakologisk interaktion (PI) innebär att ett kemiskt inert läkemedel binder direkt till en immunreceptor genom att interagera med en specifik HLA-molekyl. Under vissa omständigheter kan denna interaktion aktiveras och utvidgas till specifika immunceller. Reaktionen imiterar en specifik immunrespons och ger upphov till ett brett spektrum av oförutsägbara kliniska och immunologiska manifestationer.

Läkemedelsöverkänslighet är starkt kopplat till HLA-antigen. Läkemedlet är kovalent bundet till en peptid, men bindningen till själva HLA-molekylen är icke-kovalent. Det medför att läkemedlet både kan binda starkt till HLA och direkt till T-cellsreceptorn.

Kliniskt innebär distinktionen mellan haptensbindning och PI att fördröjda överkänslighetsreaktioner måste ses som en farmakologisk snarare än immunologisk företeelse. Skillnaderna är stora: cofaktorerna är inte desamma, inte heller den prediktiva testningen. Kravet på sensitisering föreligger inte, och utvecklingen

över tid ser annorlunda ut. Även genetiska skillnader föreligger. PI ger upphov till en abnorm T-cellsstimulering och ger en förklaring till snabba, okontrollerade överkänslighetsreaktioner, liksom till den starka associationen till HLA.

Diagnostiska metoder

Vid diagnos av läkemedelsutlösta överkänslighetsreaktioner är patientens egen berättelse av avgörande betydelse för en korrekt diagnos. Anamnesen kompletteras med olika tester (figur 2).

Vid professor Pichlers klinik har vissa test blivit väl etablerade. Det gäller t ex kontrastmedier, som testas en gång i månaden. Testningen har två syften: först och främst att identifiera det allergiutlösande läkemedlet, men också att identifiera möjliga alternativ. Därför screenar man för elva olika kontrastmedier.

Det finns idag ett stort antal in vitro-tester för att diagnostisera läkemedelsallergi. Sensitiviteten är generellt låg medan specificiteten är hög. Testen kan fungera som komplement till hudtest och i vissa fall bidra till att provokationstest kan undvikas.

ALLERGIDAGEN

Moderatorer: Mihály Matura
Maria Tengvall-Linder
Monica Arvidsson
Eva Wikström Jonsson

Werner Pichler, Division Allergology, Inselspital, University of Bern, Schweiz

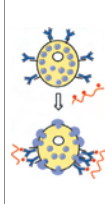
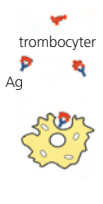
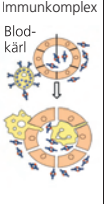
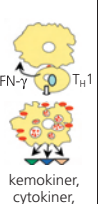
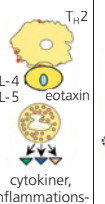
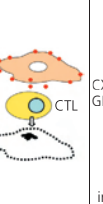
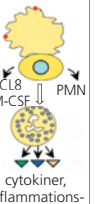
Margarida Gonçalo, Clinic of Dermatology, University Hospital, Coimbra, Portugal

Lena Lundeberg, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sonja Werner, Allergimottagningen, Hjärt- och lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund

Theo Gülén, Lung- och Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Mihály Matura, Arbets- och miljödermatologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Solna

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV a	Typ IV b	Typ IV c	Typ IV d
Immunreaktant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T _H 1-celler)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2-celler)	Perforin/Granzyme B (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?) GM-CSF (T-celler)
Antigen	Lösliga antigen	Cell- eller matrixassocierade antigen	Lösliga antigen	Antigen som presenteras av celler eller direkt T-cellsstimulering	Antigen som presenteras av celler eller direkt T-cellsstimulering	Cell-associerade antigen eller direkt T-cellsstimulering	Lösliga antigen som presenteras av celler eller direkt T-cellsstimulering
Effektor	Mastcellsaktivering	FCR ⁺ -celler (fagocyter, NK-celler)	FCR ⁺ -celler Komplement	Makrofagaktivering	Eosinofiler	T-celler	Neutrofiler
							
Överkänslighetsreaktion, exempel	Allergisk rinit Astma Systemisk anafylax	Vissa läkemedelsallergier (t ex penicillin)	Serumsjuka Arthus reaktion	Tuberkulinreaktion Kontaktexem (med IV c)	Kronisk astma Kronisk allergisk rinit Maculopapulärt exantem med eosinofili	Kontaktexem Maculopapulärt och bullöst exantem Hepatit	AGEP Behçets sjukdom

Figur 1. Gell & Coombs klassiska indelning av överkänslighetsreaktioner i fyra huvudgrupper, kompletterad med fyra undergrupper till typ IV (a–d). De olika celltyperna inom typ IV har olika anknytningar till typ 1–3. Endast typ IVa inducerar komplementbindande antikroppar och är därför knuten till typ 2- och 3-reaktioner. IVb-reaktioner däremot är kopplade till typ 1-reaktioner (W Pichler 2009).

Kvantifiering av basofilaktivering med flödescytometri (BAT) har visats vara användbart vid bedömning av omedelbar

respons på IgE-medierade antikroppar. Mätning av T-cellsproliferationen med lymfocyt-transformationstest (LTT) kan

- ANAMNES
- Erfarenhet av läkemedlet
- Hudtest: pricktest, intradermaltest, lapptest
- In vitro-test:
 - läkemedelsspecifika IgE-antikroppar
 - basofilaktiveringstest
 - lymfocyttest (aktivering och proliferation)
 - cytotoxicitetstest
- Provokationstest

Figur 2. Diagnos av läkemedelsöverkänslighet (W Pichler 2009).

vara till stor nytta vid vissa diagnoser, dock inte Stephen Johnson syndrom och TEN. Ett alternativ är mätning av uppregleringen av CD69, som kan utföras redan efter 48 timmar. Utredningen kan kompletteras med bestämning av cytokinmönster efter läkemedelsstimulering av leukocyter.

Provokationstest betraktas som guldstandard, men detta kan ifrågasättas. Ett bättre alternativ kan vara att göra ett provokationstest med ett alternativt läkemedel – i klinisk praxis är syftet med dessa test inte främst att bevisa eller motbevisa en sensitisering utan att erbjuda en alternativ behandlingsmöjlighet.

Skin testing in drug hypersensitivity

Dr Margarida Gonçalo, Clinic of Dermatology, University Hospital, Coimbra, Portugal

Majoriteten av alla hud- och slemhinne-reaktioner är utlösta av antibiotika, sulfonamider, antikonvulsiva och NSAID-preparat. Det sätt på vilket reaktionen yttrar sig och utvecklas över tiden kan bidra till att identifiera det läkemedel som gett upphov till reaktionen, likaså anamnesen och förekomst av andra systemiska symptom.

Olika hudtester

Vid hudkliniken i Coimbra genomförs hudtester i enlighet med riktlinjer från European Society of Contact Dermatitis (ESCD) (Barbaud A et al. Contact Dermatitis 2001; 45: 321–8). Det innebär att testerna om möjligt genomförs inom sex månader efter reaktionen, dock tidigast efter sex veckor. Vid T-cellsreaktioner

börjar man med lapptest, och om dessa är negativa går man vidare till pricktest. I de fall man går vidare vid omedelbara allergiska reaktioner börjar man med intradermaltest.

Lapptest (epikutantest) utförs på samma sätt som vid kontaktallergi, vanligen med ryggen som testområde. Allergenen appliceras i en kammare som får sitta kvar under ocklusion. Reaktionen avläses vanligen dag 2, i vissa fall även dag 3–7.

Idag finns ett omfattande antal ”standardiserade” läkemedelsallergener, och testbatterier med preparerade allergen finns att köpa från olika tillverkare. Testning av nya läkemedel är mer problematiskt. Om ren substans kan erhållas från tillverkaren blandas den till en koncentration på 1–10%. Processen är tidskrävande, inte minst eftersom testning måste utföras på friska kontroller. Ännu svårare är det om man inte får tillgång till ren substans. Om medlet är avsett att ges intravenöst kan pulvret (inte den färdiga lösningen) användas; i dessa fall betraktas det som ren substans. I annat fall får kapslar tömmas och tabletter krossas, varefter pulvret blandas med vaselin eller vatten med målkoncentrationen 10%.

Vid lapptest med kommersiella läkemedel kan falskt positiva reaktioner förekomma, liksom reaktioner mot excipienter. För rena substanser är däremot specificiteten hög.

Fotolapptest kan användas vid ljuskänsliga hudreaktioner. Liksom vid fotoallergisk kontaktexem utförs testen i par, där den ena lappen belyses men inte den andra.

Lesionstest är lapptest på läkemedelsutslag. Resultaten jämförs med test på opåverkad hud. Om patienten har många lesioner

kan flera olika läkemedel testas samtidigt. Metoden är säker; reaktivering av gamla lesioner kan förekomma, men aldrig systemisk reaktivering eller nya lesioner.

Pricktest begränsas främst av tillgången till allergener. På hudkliniken i Coimbra testas alla patienter under en och samma dag, eftersom de preparerade testen inte är stabila under mer än tolv timmar. För flertalet läkemedel är spädningen inte standardiserad.

Intradermaltest används endast då lapp- eller pricktest utfallit negativt. Även här är tillgången till allergener ett avgörande problem. Metoden kan ge upphov till svåra reaktioner och rekommenderas därför inte som första test vid anafylaxi.

Pricktest och intradermaltest har hög specificitet, och korrelationen med in vitro-specifika antikroppar är god.

Korsreaktivitet

Vid testning av alternativa läkemedel kan korsreaktivitet upptäckas eller uteslutas.

Det senare är av stor betydelse; negativa resultat kan innebära att man kan våga gå vidare och pröva ett alternativt läkemedel peroralt. Utebliven korsreaktivitet kan emellertid vara falskt negativ; exempelvis vet vi att patienter som reagerar på karbamazepin vanligen inte reagerar på lapptest med andra antikonvulsiva, trots att användning avrådes.

Korsreaktivitet kan även studeras vid fotoallergi. Att NSAID-preparatet ketoprofen vid utvärtes användning kan ge kontakt- och fotokontaktallergi är väl känt. Kemiskt liknar ketoprofen solskyddsmedlet benzofenon och lipidsänkaren fenofibrat, vilket medför risk för korsreaktivitet.

Tolkning av testresultaten

Positiva testresultat kan bekräfta vad den kliniska bilden indikerar men aldrig i sig vara avgörande. Falskt negativa resultat är vanligt förekommande. Verkligt negativa resultat kan bero på att hudreaktio-

- Hudtest kan aldrig ersätta den kliniska bedömningen
- INGET hudtest är "universellt" vid läkemedelsöverkänslighet
- Ett negativt hudtest emotsäger inte att läkemedlet kan vara orsaken
- Ett positivt test är viktigt för att
 - bekräfta orsakssambandet med läkemedlet
 - Studera korsreaktioner – ge råd till patienten
 - Studera mekanismer hos läkemedelsutslag/hudsjukdomar

Figur 1. Slutsatser avseende hudtester vid läkemedelsöverkänslighet (M Gonçalo 2009).

nen inte alls är orsakad av läkemedel eller att fel läkemedel har testats.

Några viktiga slutsatser kring användningen av hudtester sammanfattas i figur 1.

State of the art in Sweden – vad kan vi utreda med in vitro- och lapptester?

Docent Lena Lundeberg, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Inspirerad av bland annat professor Pichlers arbete har docent Lundeberg tagit initiativet till ett centrum för läkemedelsbiverkningar i huden. På mottagningen, som ännu endast är öppen var 14e

dag, samarbetar en klinisk farmakolog och en dermatolog kring patienten.

Till de viktigaste verktygen hör anamnesen, inte minst för att fastställa tids samband, liksom en dermatologisk bedömning för att utesluta andra vanliga diagnoser och för att fastställa reaktionstypen. En farmakologisk genomgång görs inför varje utredning. Ett annat viktigt verktyg är ett frågeformulär som utarbetats och validerats inom ENDA (Europe-

an Network of Drug Allergy) (Demoly P et al. Allergy 1999; 54: 999–1003) och som har översatts till svenska.

Med dr Maria Tengvall Linder berättade om ett nytt, förenklat och mer informativt lymfocytstimuleringsstest som man hoppas kunna införa på mottagningen: FASCIA, som baseras på flödescytometrisk mätning av antalet CD4- och CD8-positiva lymfoblaster. Även cytokiner kan mätas.

Penicillinallergi och läkemedelsprovokationer, hur gör vi – och varför?

Docent Sonja Werner, Allergimottagningen, Hjärt- och lungdivisionen, Universitetssjukhuset Huddinge

Till Allergimottagningen i Lund kommer årligen ca 6 000 patienter. Ca 1 000 är nybesök, varav ca 100 på grund av misstänkt penicillinallergi. Hos ett tiotal kan diagnosen bekräftas, och hos de övriga vinner vi att en onödig varningsmärkning kan tas bort.

Utredning sker på sedvanligt sätt med

noggrann anamnes och försök att immunologiskt klassificera den misstänkta penicillinreaktionen. Specifik IgE-analys mot penicilloyl, som är major allergen, utförs före besöket. Analysen har numera hög specificitet då reaktionen varit av typ1-karaktär, så vid positivt resultat avslutas utredningen. Vid negativt utfall (majoriteten) utförs hudtest med både major och minor allergen i pricktest och intrakutantest, som har 97% negativ prediktivitet avseende systemreaktion. Det test som används är DAP (Determinants of Allergy to Penicillin), som är validerat mot det tidigare använda Al-

lergopen (Romano A et al. Allergy 2007; 62: 53–8) men som ännu måste köpas på licens. Endast vid tolkningssvårigheter går man vidare till peroral provokation, ofta dubbelblind, för att undvika falskt positiva tester på grund av förväntanseffekt. Detta är särskilt viktigt om flera läkemedel är inblandade.

1998 anordnades en workshop som syftade till att ge råd om handläggning av penicillinreaktioner baserade på anamnes (Penicillin Allergy, workshop från dåvarande Socialstyrelsens Läkemedelsavdelning, 1988). Dessa råd är i många fall giltiga även idag.

Anafylaxi i samband med narkos

Dr Theo Gülén, Lung- och Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

I Sverige drabbas högst 100 patienter per år av anafylaxireaktioner i samband med narkos, varav ca 60% är IgE-medierade. Muskelrelaxantia anses vara den dominerande orsaken internationellt sett (Mertes PM et al. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29 (3): 429–51). Reaktionen inträffar vanligen inom fem minuter efter induktion av generell anestesi. Mortaliteten beräknas till 3–9%. Atopiker löper något förhöjd risk för narkosrelaterad anafylaxi, likaså kvinnor.

Anafylaxi bör misstänkas vid plötsligt blodtrycksfall, pulslöshet, bronko-

spasm, stigande luftvägstryck och desaturation. Sannolikheten ökar vid flera samtidiga symtom samt vid förekomst av erytem, klåda och urtikaria, liksom vid svår terapirefraktär bradykardi-hypotonireaktion. Ett förhöjt tryptasvärde vid reaktionstillfället bekräftar anafylaxidiagnosen.

Utredning av misstänkt anafylaxi vid anestesi bygger till stor del på en noggrann händelseanalys där alla substanser som patienten utsatts för registreras och sätts i relation till tidsförloppet av de kliniska symptomen. Detta är ett mycket tidskrävande arbete som oftast innebär eftersökning i olika journaldokument samt muntlig kommunikation med inblandade parter, varför ett nära samarbete mellan allergolog och narkosläkare är av yttersta

vikt. I anslutning till detta är en omfattande allergologisk utredning ett måste för att undvika framtida reaktioner.

Den optimala utredningen av sådana patienter bör ske vid ett multidisciplinärt centrum där det finns ett nära samarbete mellan allergologi- och anestesiologer genom hela utredningen. Dessutom krävs en stor volym av utredningsfall för att skaffa nödvändig erfarenhet. En arbetsgrupp kallad "Anestesiorelaterad Anafylaxi i Sverige" (ARAS) har deltagit i utformandet av skandinaviska riktlinjer för diagnos, handläggning och uppföljning av anafylaxi under anestesi (Kroigaard M et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 655–70).

Kan behandling av allergi orsaka fördröjd överkänslighet? Aluminium- och kortisonallergi

Dr Mihály Matura, Arbets- och miljödermatologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Solna

Kortisonallergi har länge varit underdiagnostiserat. Ett skäl till detta är att kortison varit en helig ko; medel mot allergi ska inte orsaka allergi. Ett annat skäl är att kortisonet trycker ned den reaktion det ger upphov till. Dessutom är symptomen sällan spektakulära.

Luftvägsexponering anses kunna orsaka kortisonallergi, även om exponeringsvägen ofta är svår att fastställa eftersom många astmapatienter även har eksem som någon gång behandlats med utvärtes kortison.

Även luftburen hudkontakt har visats kunna fungera som sensibiliseringsväg. I en nyligen publicerad studie identifierades 15 patienter som utvecklat kortisonallergi efter att ha hjälpt andra att inhalera budesonid (Baeck M, Goossens A. *Contact Dermatitis* 2009; 6: 1–8).

Aluminiumallergi var mycket ovanligt innan användningen av vissa aluminium-

innehållande vaccin och subkutan immunterapi (SCIT). Symptomen är oftast en intensivt kliande subkutan kula lokaliserad till injektionsstället som kvarstår i flera månader eller år. Sensibiliseringen leder till utveckling av kontakteksem vid användning av bland annat aluminiuminnehållande deodoranter. I den enda prospektiva studie som gjorts beräknades andelen patienter som utvecklar aluminiumallergi vid subkutan immunterapi till ca 10% (Winnergård I et al. *Abstract Svenska Läkarsällskapets Riksstämman* 2008).

Sammanfattning och slutsatser

Läkemedelsbiverkningar kan leda till allvarliga konsekvenser för den som drabbas. Dessa biverkningar kan ge upphov till de mest skilda symtom från olika organsystem, även om hudreaktioner är vanligast.

Anamnesen är den viktigaste utred-

ningsmöjligheten. Den kompletteras med olika typer av hudtester, in vitro-tester och, i sista hand, provokationstest. Vid det senare är dubbelblind provokation att föredra, i synnerhet om flera läkemedel är inblandade.

I många fall kan det vara lika viktigt att utesluta en misstanke om allergi som att bekräfta den. Inte minst gäller detta penicillinallergi, där felaktiga varningsmär-

ningar kan bidra till ökad användning av bredspektrumantibiotika och därmed till ökad resistensutveckling.

Sammanfattningsvis har kunskapen kring läkemedelsöverkänslighet ökat kraftigt under senare år när det gäller såväl underliggande mekanismer som utredning och behandling. Ett multidisciplinärt samarbete är en förutsättning för en framgångsrik handläggning.