

Allergiska och immunologiska tillstånd

Lennart Truedsson, Leif Bjermer, Sonja Werner, Ola Nived och Gunnar Sturfelt, Universitetssjukhuset i Lund

Inledning

Vid allergiska och immunologiska sjukdomstillstånd beror symtom och vävnadsskador på att immunreaktionerna mot yttre faktorer blir skadliga, som vid allergi och celiaki, eller på att immunreaktionerna riktas mot egen vävnad, som vid autoimmuna sjukdomar.

Detta kapitel inleds med en beskrivning av immunsystemets uppbyggnad och olika immunreaktioner vid immunologiskt betingade sjukliga tillstånd. Därefter följer en redogörelse för patofysiologi, diagnostik och behandling vid allergiska tillstånd och i ett avslutande avsnitt beskrivs autoimmuna sjukdomar samt verkningsmekanismerna för läkemedel som hämmar immunologiska reaktioner mot egna vävnader.

Immunsystemet och immunologiskt betingade sjukdomar

Immunsystemet har som främsta uppgift att skydda mot infektioner, men immunsystemets reaktioner kan också på olika sätt bidra till eller orsaka sjukdomar. Man skiljer mellan naturlig eller medfödd immunitet (innate immunity) och specifik eller förvärvad immunitet (specific immunity). Den medfödda immuniteten utgör ett första linjens försvar som kan fungera direkt mot allehanda smittämnen och andra skadliga ämnen.

Specifik immunitet däremot måste utvecklas och kräver upprepade kontakt med

Immunsystemet – celler och lösliga faktorer

Celler

- Lymfocyter
 - B-celler
 - T-celler
 - T-hjälparceller (CD4⁺)
 - T-cytotoxiska celler (CD8⁺)
 - Regulatoriska T-celler
 - NK-celler
- Monocyter/Makrofager/Dendritiska celler
- Granulocyter
 - Neutrofila
 - Basofila
 - Eosinofila

Faktorer

- Antikroppar
- Komplement
- Cytokiner

antigen för att nå full kapacitet. Den specifika immuniteten karakteriseras förutom av att den är specifik, dvs riktad mot enbart det aktuella ämnet, också av minne, dvs reaktionsförmågan kvarstår under många år eller resten livet.

Immunsystemets uppbyggnad

Immunsystemet består av olika celler och lösliga faktorer (Faktaruta 1) (1,2). Immunceller finns koncentrerade i lymfoida organ, men många finns också i blodet och andra organsystem. Man skiljer mellan primära och sekundära lymfoida organ. I

de primära (benmärg och tymus) sker nybildning och utmognad av lymfocyter. I de sekundära lymfoida organen, som tex lymfkörtlar och tonsiller, sker vid kontakt med antigen en stimulering av lymfocyter som leder till att specifika B- och T-celler bildas i stor mängd.

Den normala immunreaktionen

Vid en infektion aktiveras immunsystemet för att oskadliggöra den angripande mikroorganismen. Beroende på vilken mikroorganism eller främmande antigen som reaktionen är riktad mot, kan olika mekanismer aktiveras. Här beskrivs översiktligt skeendet vid infektion med bakterier eller virus.

Medfödd immunitet

Ett första linjens försvar utgörs av fagocyterande celler, dvs neutrofila granulocyter och makrofager. När mikroorganismer tas upp i granulocyter sker en aktivering av cellen som leder till att mikroorganismen som regel bryts ner och oskadliggörs. Upptag kan också ske i makrofager. Dessa finns ute i olika vävnader som dendritiska celler i huden, Kupffers celler i levern, mikroglia i centrala nervsystemet etc.

De fagocyterande cellerna har ingen antigen-specifik igenkänning, men har en specificitet som gör att de skiljer mellan kroppsetaget och främmande. Detta sker genom att dessa celler har förmåga att känna igen vissa molekylkombinationer som finns på patogena mikroorganismer, s k PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) där kolhydrater utgör en viktig komponent. Det finns ett antal receptorer för PAMPs som betecknas TLRs (toll-like receptors) och dessa har viktiga funktioner för den medfödda immuniteten.

Komplementsystemet, som består av ett 30-tal proteiner, utgör också en del av den medfödda immuniteten. En del mikroorganismer har ytstrukturer som gör att inbindning av mannan-bindande lektin (MBL) eller fragment av komplementfaktorer (C3b) kan ske och leda till aktivering av komplement (Faktaruta 2). Aktiveringen leder till ökad deponering av främst C3-fragment på mikroorganismen vilket underlättar fagocytos via receptorer på fagocyterna. I samband med aktiveringen frisätts också kom-

Komplement

Komplementsystemet utgör en del av det medfödda immunförsvaret, men är också viktigt vid förvärvad immunitet främst genom samverkan med specifika antikroppar. Aktivering sker huvudsakligen via tre vägar som alla leder fram till aktivering av faktorn C3 och sedan via en gemensam terminal sekvens till bildning av ett membranattackkomplex (C5b–C9).

Tre aktiveringsvägar

1. Klassiska vägen (C1, C4, C2) aktiveras av antikroppar när de är bundna till sitt antigen.
2. Lektinvägen (MBL-MASP1, 2, 3, C4, C2) aktiveras genom inbindning av MBL till vissa kolhydrater som kan finnas främst på mikroorganismer.
3. Alternativa vägen (faktor D, faktor B, properdin, C3) aktiveras genom inbindning av C3-fragmentet C3b till vissa strukturer eller molekyler t ex lipopolysackarider från bakterier.

plementfragment (C3a, C5a) som medför degranulering av mastceller och basofila granulocyter med histaminfrisättning som följd.

C5a är också en potent kemotaktisk faktor för fagocyter. Bildning av C5b inleder tillkomst av ett membranattackkomplex vilket kan resultera i en skada (porbildning) i cellmembranet. Dessa mekanismer samverkar till att eliminera mikroorganismen.

Viktiga i detta sammanhang är också cytokiner (Faktaruta 3). Frisättningen av proinflammatoriska cytokiner, som IL (interleukin)-6 och TNF (tumor necrosis factor)-alfa, bidrar till försvaret. Utvandring av neutrofila granulocyter från blodbanan styrs också av IL-8, som är ett viktigt kemotaktiskt cytokin och utvandringen av monocyter styrs av MCP (macrophage chemoattractant protein)-1, se Faktaruta 3.

Förvärvad immunitet

Efter upptag av antigen i makrofager, dendritiska celler eller B-celler finns förutsättning för utvecklande av specifik immunitet. I dessa celler sker en nedbrytning av proteinantigen (T-beroende antigen) till små peptider. Dessa peptider binds intracellulärt till

Cytokiner

Cytokiner är proteiner som bildas av celler och påverkar andra celler. Många cytokiner har flera olika effekter och kan verka på flera olika celltyper. Ett stort antal cytokiner finns beskrivna. Nedan anges några biologiska effekter och exempel på cytokiner.

- Medfödd immunitet:
 - Proinflammatoriska: IL-1, IL-6, TNF-alfa
 - Antiinflammatoriska: IL-10
- Lymfocytaktivering: IL-2, IL-4, TGF (transforming growth factor)-beta
- Aktivering av immunologiska effektorceller: Gamma-interferon, IL-5, IL-12
- Leukocytmognad: IL-3, IL-7, kolonistimulerande faktorer
- Kemotaktiska cytokiner (kemokiner): IL-8, MCP-1

HLA-antigen

Ett stort antal olika varianter av HLA-antigen finns i populationen.

- Klass I: HLA-A, HLA-B, HLA-C
Dessa finns på de flesta kärnförande celler. En individ har 3–6 olika klass I-antigen.
- Klass II: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Dessa finns främst på makrofager/dendritiska celler och B-celler. En individ har upp till 10–20 olika klass II-antigen.

s k MHC-molekyler (major histocompatibility complex) som sedan kommer att exponeras på cellytan med peptiderna inbundna. MHC-molekylerna betecknas också HLA-antigen (human leukocyte antigen), se Faktaruta 4.

HLA-antigen bestämmer s k vävnadstyp och är viktiga för det immunologiska igenkännandet mellan celler och därmed vid transplantationer. HLA-molekyler indelas i klass I (HLA-A, -B och -C) och klass II (HLA-DR, -DP och -DQ). Peptider från antigen som tas upp i makrofager (t ex från bakterier) binds till MHC klass II-molekyler, medan intracellulära antigen (t ex vid virusinfektion) binds till MHC klass I-molekyler. T-celler med receptorer av rätt specificitet binder till de antigener som finns presenterade via MHC-molekyler på cellerna.

T-hjälparceller, som på sin yta har ett antigen betecknat CD4, binder till celler med peptid bunden till MHC klass II-molekyler. Detta ger upphov till proliferation av T-celler med denna specificitet och frisättning av cytokiner, bl a IL-2. Också andra molekyler deltar i aktiveringen av T-celler. På T-celler finns bl a molekyler betecknade CD28 respektive CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) som båda kan binda till B7-molekyler på antigenpresenterande celler. Inbindning av CD28 medför ökad aktivering

av T-celler medan inbindning av CTLA-4 medför en hämning.

Vidare sker, genom stimulering av B-celler, en proliferation av de B-celler som har ytbundna antikroppar med denna specificitet och därefter en utmognad av dessa till antikroppsproducerande plasmaceller. Hjälpar-T-lymfocyterna kan vara av olika typ, Th1 respektive Th2, den sistnämnda typen av särskild betydelse för IgE-bildningen och allergiska reaktioner (se nedan). Generna för T-cellsreceptorer och antikroppar är organiserade så att T-celler och antikroppar med ett mycket stort antal (10^9) olika specificiteter kan bildas.

T-celler som uttrycker antigenet CD8 är s k T-cytotoxiska celler och kan via inbindning till celler som presenterar peptider via MHC klass I döda dessa celler. Speciella cytolytiska proteiner, s k perforiner, utsöndras och skadar cellmembranet på målcellen.

Plasmacellerna kan bilda antikroppar av olika Ig-klasser (Tabell 1, s 754). Vid en immunisering bildas först IgM-antikroppar som når högst koncentration efter ca en vecka. Något senare i förloppet bildas antikroppar av IgG- och IgA-klass, vilka når högre koncentrationer vid upprepad antigenstimulering. Vid antikropps bildning mot kolhydratantigen (T-oberoende antigen) är varaktigheten i antikropps svaret kortare och upprepad stimulering ger inte ökad antikropps bildning. I blodet är koncentrationen av IgG högst, medan det totalt sett bildas mest IgA som främst finns på kroppens slemhinnor och i mag-tarmkanalen. IgD finns som receptor på omogna B-lymfocyter samt, liksom IgE, i låg koncentration i blodet. Vid en allergisk reaktion av typ I finns IgE i en ökad koncentration.

Tabell 1. Antikroppar – Ig-klasser och egenskaper

Ig-klass	Plasmakonc vuxna (g/L)	Egenskaper
IgM	0,3–2,1	Receptor på omogen B-cell. Komplementaktivering via den klassiska vägen.
IgG	6,7–14,5	Opsonisering. Neutralisation av mikroorganismer och toxiska ämnen. Komplementaktivering via den klassiska vägen. Transporteras över placenta-barriären.
IgA	0,9–4,5	Immunförsvar på slemhinnor, aktiv utsöndring.
IgD	0,003–0,5	Receptor på omogen B-cell.
IgE	< 0,0003	Medierar typ I-allergi, degranulering av mastceller.

Antikropparna utövar sin funktion genom att neutralisera, binda samman och via sin icke-antigenbindande del (Fc-del) också binda in antigen till receptorer på fagocyterande celler. Antikroppar av IgM- och IgG-klass som bundits till antigen aktiverar komplement via den klassiska vägen, vilket medför utklädning av antigen med C4- och C3-fragment, som i sin tur binder till komplementreceptorer på fagocyterande celler och B-celler.

Immunreaktion vid immunologiskt betingade sjukdomar

Immunologiskt betingade sjukdomar kan vara orsakade av yttre faktorer där immunreaktionen blir skadlig, vilket är fallet vid allergi och celiaki. I andra fall ses en immunreaktion riktad mot egen vävnad, där orsaken som regel är okänd, såsom vid autoimmuna sjukdomar.

Man skiljer mellan olika immunologiska reaktionssätt (Faktaruta 5). Vid typ I-allergi sker en ökad produktion av IgE-antikroppar mot ett eller flera antigen som i detta sammanhang kallas allergen. IgE finns förutom i blod också bundet via IgE Fc-receptorer till mastceller ute i vävnader. Symtomen uppkommer när allergen kommer i kontakt med cellbundet IgE så att degranulering med frisättning av mediatorer som histamin kan ske.

Immunologiska typreaktioner

Typ I

Allergisk reaktion där till mastceller bundet IgE vid kontakt med specifikt allergen ger upphov till degranulering och frisättning av histamin m fl substanser.

Typ II

IgG som bundits till antigen på celler ger komplement-medierad skada. IgG kan via inbindning till Fc-receptorer orsaka cellmedierad cytotoxicitet.

Typ III

IgG bundet till lösligt antigen bildar immunkomplex som aktiverar komplement. Deponeering av immunkomplex i vävnad ger inflammation och kan ge vävnadsskada.

Typ IV

Cellmedierad reaktion (fördröjd överkänslighetsreaktion) där vävnadsskada orsakas av makrofager som aktiverats av cytokiner från T-hjälparceller eller är orsakad av cytotoxiska T-celler.

Vid autoimmuna sjukdomar är det främst typ II- och typ III-reaktioner som bidrar till symtomen. Av oklar orsak uppkommer en immunreaktion riktad mot antigen i egna vävnader. Man skiljer mellan organspecifika autoimmuna sjukdomar, där specifika T-celler och autoantikroppar är riktade mot bara ett eller ett fåtal organ, och icke-organspecifika (systemiska) där många organ och celler är inblandade. Typiska exempel är autoimmun tyreoidit respektive systemisk lupus erythematosus (SLE).

Den autoimmuna reaktionen är i princip densamma som den vid en infektion, men eftersom antigenet inte kan elimineras blir reaktionen kronisk. I kombination med någon utlösande omgivningsfaktor, som kan vara t ex en infektion, spelar genetiska faktorer stor roll när det gäller risken att utveckla en autoimmun sjukdom. Samband mellan autoimmuna sjukdomar som SLE och reumatoid artrit och vissa HLA-antigen är sedan länge kända.

Andra immunologiskt betingade tillstånd

Den genetiskt bestämda vävnadstypen bestämmer i hög grad möjligheten att transplantera organ från en individ till en annan. När det inte är en fullständig överensstämmelse inom MHC/HLA uppkommer en immunologisk avstöttningsreaktion. Mottagarens immunsystem uppfattar då det transplanterade organet som främmande och en immunisering sker med uppkomst av specifika T-celler och antikroppar. Detta leder till en immunreaktion mot transplantatet och följden blir en avstöttningsreaktion.

Vid Rh-oförenlighet, när en kvinna med Rh-negativ blodgrupp blir gravid med ett Rh-positivt foster, kan en immunreaktion mot fostrets erythrocyter uppkomma. En förutsättning är att kvinnan också blivit immuniserad (t ex vid en tidigare graviditet) så att IgG-antikroppar mot Rh-antigen bildats. Dessa IgG-antikroppar kan då passera över placentabarriären och angripa fostrets erythrocyter. Genom tillförsel av anti-Rh antikroppar till den Rh-negativa mamman efter förlossningen, s k Rh-profylax, förhindras immunisering mot Rh-antigen.

Allergi

Definition – patogenes

Allergi innebär onormal reaktionsbenägenhet utlöst av yttre proteininnehållande agens såsom pollen, födoämnen och andra för de flesta människor ofarliga substanser. Reaktionen förmedlas av immunsystemet (se ovan) och indelas i IgE-medierad allergi, typ I, och icke IgE-medierad, typ II–IV. Vanligast bland de sistnämnda är kontaktallergiskt eksem (typ IV).

I detta avsnitt berörs i huvudsak den IgE-medierade allergin, vilken oftast yttrar sig som allergisk rinit, astma, atopiskt eksem, urtikaria eller anafylaxi. Mestadels uppstår typ I-allergi hos särskilt disponerade individer, som reagerar på små mängder allergen. Man säger att de har atopisk disposition.

Den IgE-förmedlade allergiska reaktionen kan utvecklas snabbt med symtom inom några minuter efter exponering. IgE-antikroppar på ytan av mastceller och basofiler korsbinds av allergen, vilket utlöser en momentan frisättning av mediatorer, däribland histamin, eikosanoider (prostaglandiner och

Ordlista

Atopi – Konstitutionell benägenhet för IgE-antikroppsproduktion

Immuno-CAP – Test avseende allergenspecifika IgE-antikroppar i serum. En av aktuella metoder. Se även RAST.

RAST (Radioallergosorbent teknik) – Klassisk, dock inte längre i Sverige använd, metod för påvisande av allergenspecifika IgE-antikroppar i serum. Ordet RAST används fortfarande som benämning på analys av dylika antikroppar.

Sensibilisering – Utveckling av specifika IgE-antikroppar

leukotriener) samt proinflammatoriska cytokiner. De senare kan dessutom ge en inflammatorisk senreaktion, som många gånger dominerar den kliniska bilden, t ex vid kronisk astma.

IgE-medierad allergi kan också uppstå trots avsaknad av atopisk disposition. Exempel på detta är insektsallergi och vissa former av läkemedelsallergi och här är som regel nivåerna av allergen betydligt högre för att sensibilisering ska ske/allergi ska utvecklas.

Ett vidare begrepp än allergi är överkänslighet. Med överkänslighet menas en reaktionsbenägenhet utöver den normala, utlöst av olika faktorer i omgivningen. Allergi är en undergrupp, nämligen immunologiskt medierad överkänslighet. Resten benämns "icke-allergisk" eller "ospecifik" överkänslighet och ett exempel på detta är doftöverkänslighet.

Prevalens och prevention

Allergisjukdomarna har ökat kraftigt sedan 60-talet och upp mot 30% av barn och ungdomar har nu någon form av allergi. Orsaken till ökningen är inte helt fastställd. Förutom miljöfaktorer, såsom allergenförekomst och luftföroreningar, finns hållpunkter för den s k hygienhypotesen, enligt vilken immunsystemet tidigt i livet blir understimulerat och utvecklar allergi mot icke relevanta agens i stället för motstånd mot mikroorganismer.

Nya rön inom forskningen gör att tidigare råd om primärpreventiva åtgärder såsom

noggrann städning och husdjursförbud inte gäller längre; dock är man överens om att cigarettrök har skadlig inverkan. Fukt och mögel bör naturligtvis undvikas då sådana problem kan öka risken för hosta och astmaliknande besvär men det saknas stöd för ett samband mellan fukt och allergiutveckling. Amningens betydelse för risken att utveckla allergi är svårvärderad. Enbart amning under de första levnadsmånaderna minskar något risken för obstruktiv bronkit, troligen genom att minska antalet luftvägsinfektioner, och för komjölksallergi, en skyddseffekt som bara är av betydelse under de första levnadsåren. I ett längre perspektiv visar flertalet studier ingen säkert skyddande effekt mot astma eller allergi (3).

Utredning

Utredning är viktig för att identifiera allergen, som därigenom kan undvikas. Diagnos ställs med sjukhistoria kombinerad med pricktest och/eller blodprov för påvisande av specifika IgE-antikroppar. I utvalda fall utförs provokation.

Anamnes

Noggrann anamnes utgör grunden – fråga efter möjlig exponering för potentiella allergen (beträffande vanligast förekommande inhalationsallergen se Faktaruta 7). Värdera hem-, arbets- och fritidsmiljö. Föreligger tidsamband med pollenförekomst eller exponering för pälsdjur, inklusive gnagare? Finns förutsättningar för kvalster i bostaden pga dålig ventilation och fuktproblem? Miss-tänks födoämnesreaktioner, inklusive mot korsallergen (Faktaruta 7)? Har typiska allergisymtom som vid anafylaxi, allergisk rinokonjunktivit, astma, urtikaria förelagat? Se även respektive organkapitel i denna bok.

Pricktest

Pricktest utförs med standardiserade allergenextrakt och med positiv (histamin 10 mg/ml) och negativ kontroll; det förra för att avslöja areaktiv hud, det senare för att avslöja ospecifik hyperreaktivitet. En reaktion lika stor som histaminkvaddeln graderas som 3+, halva storleken som 2+, dubbla som 4+ osv. Ett alternativ är att ange

Inhalationsallergen i standardpricktest och Phadiatop

- Björk
- Timotej
- Gråbo
- Häst
- Hund
- Katt
- Cladosporium (mögel)
- Dermatophagoides pteronyssinus (kvalster)
- Dermatophagoides farinae (kvalster)

Korsallergier mellan luftburna allergen och födoämnen

- Björk
 - Nötter (hasselnöt, paranöt, valnöt, cashewnöt m fl)
 - Äpple
 - Kiwi
 - Stenfrukter (persika, körsbär, plommon, nektarin m fl)
 - Rotfrukter
 - Mandel
- Gråbo
 - Selleri
 - Morot
 - Persilja
 - Paprika
 - Örtkryddor
 - Solrosfrö

Starka födoämnesallergen

- Nötter (trääd-)
- Jordnöt och övriga baljväxter
- Fröer (vallmo-, sesam-, solros-)
- Skaldjur
- Fisk

Korsallergi bland födoämnen

- Baljväxter
 - Jordnöt
 - Ärtor
 - Bönor
 - Linser
 - Kikärtor
 - Lupin

diametern i mm, ≥ 3 mm anses som ett positivt resultat. Antihistaminbehandling måste seponeras 3–5 dagar före testet eftersom hudreaktionen annars kan blockeras. Anti-

depressiva kan också dämpa pricktestreaktionen, vilket illustrerar värdet av histamin-kontrollen.

En fördel med pricktest är att resultatet är klart efter 15 minuter och att det är tydligt även för patienten.

Specifika IgE-antikroppar i serum, "RAST"

Ett alternativ till hudtestning är analys av cirkulerande specifika IgE-antikroppar. Den vanligaste metoden är Phadias Immuno-CAP. Utfallet indelas i klasser (1–6), där klass 2 eller högre brukar anses vara signifikant positivt, dvs tyder på klinisk allergi (nedre gränsen för klass 2 är 0,7 kU/L).

Metoden har dock varierande diagnostisk precision med avseende på kliniskt manifest sjukdom. Den är lägst för födoämnesallergen av två skäl. Dels kan klinisk tolerans föreligga trots förekomst av specifika IgE-antikroppar (låg specificitet), dels är relevanta allergen inte alltid representerade i testet och missas alltså (låg sensitivitet). Den negativa prediktiviteten är dock hög för de vanligaste allergenen, dvs negativt utfall utesluter med hög sannolikhet klinisk allergi mot de testade ämnena.

Screeningstestet Phadiatop, och motsvarande, undersöker om antikroppar finns mot något i en panel av inhalationsallergen, desamma som i ett standardpricktest, se Faktaruta 7. Testen används med fördel i primärvården, som första steg, och vid positivt utfall kan man gå vidare med pricktest eller riktad RAST. Om flera allergier miss-tänks kan det vara en fördel ur kostnads-synpunkt att göra pricktest direkt.

Ett snabbtest avsett för patientnära diagnostik, Immuno-CAP Rapid, har lanserats. Det ger svar inom 20 minuter. Sensitiviteten är emellertid låg varför det inte kan rekommenderas.

Allergenprovokation

Provokation med luftburna allergen kan utföras konjunktivalt, nasalt eller bronkiellt, men används numera sällan i klinisk praxis eftersom anamnes, pricktest och blodprov-analys i regel leder fram till diagnos. Fast-ställande av allergi mot födoämnen och läkemedel kan däremot vara knepigare och provokation, helst dubbelblind, kan behöva göras för en säker diagnos. Dessa tester ut-

förs oftast hos specialist på allergimottagning.

NO i utandningsluft

Kväveoxidhalten i utandningsluft (exhale-rat NO; eNO) är relaterad till eosinofil inflammation och är öfverhöjd vid underbe-handlad astma. Metoden kan användas för att följa effekten av allergensanering samt effekten av antiinflammatorisk behandling.

Halten är öfverhöjd också vid luftvägsinfek-tion, medan låga nivåer ses hos rökare, vid cystisk fibros och ciliedyfunktion.

Kliniska tillstånd

Se i första hand respektive organkapitel i denna bok. Nedan finns några komplette-rande kommentarer.

Allergisk luftvägssjukdom

Allergisk rinokonjunktivit och allergisk astma har en stark koppling: i stort sett har alla med allergisk astma även inflamerade slemhinnor i de övre luftvägarna. Övre och nedre luftvägar bör därför betrak-tas som en sammanhängande entitet och vid samtidig symtomgivande astma och rinit är det viktigt att båda behandlas. Näsan har en viktig roll som filter och som konditionerare av inandningsluften. Det är därför av stor vikt att behandla en samtidig rinit, i avsikt att få optimal astmakontroll.

Urtikaria och angioödem

Akut urtikaria och angioödem kan vara orsakade av allergi och om de uppträder till-sammans med andra allergimisstänkta symtom, t ex från luftvägar och mag/tarmkanal, talar detta starkt för allergi. Utlösande orsaker är i första hand födoämnen och läkeme-del. Kroniskt återkommande urtikaria och angioödem är däremot sällan av allergisk genes. Klåda är en förutsättning för diagnosen urtikaria.

Isolerade angioödem kan vara av aller-gisk genes men också av idiopatisk natur, särskilt vid recidiverande attacker.

Det kan också röra sig om hereditärt angioödem, en ovanlig sjukdom som beror på brist på komplementfaktorn C1-esteras-inhibitor (C1INH). Obehandlad har sjukdomen betydande mortalitet pga larynxödem. Förebyggande behandling kan ges med svag

Terapirekommendationer – Indikationer för allergenspecifik immunterapi (hyposensibilisering)

Pollenallergi	<ul style="list-style-type: none"> • Rinokonjunktivsymtom trots optimal medicinering med antihistaminer, nasala steroider och ögondroppar. • Lång symtomgivande säsong, t ex vid allergi mot både björk, gräs och eventuellt gråbo. • Trötthetssymtom • Tecken på begynnande astma med symtom från de nedre luftvägarna under säsong • Biverkningar av medicineringen, t ex huvudvärk och trötthet.
Pälsdjursallergi/ kvalsterallergi	<ul style="list-style-type: none"> • Besvär av indirekt pälsdjurs exponering i offentliga miljöer, såsom bussar och skola, i yrkesmiljö, eller hos bekanta. • Besvär av kvalster trots utförd sanering.
Insektsallergi	<ul style="list-style-type: none"> • Efter anafylaktisk reaktion på bi- eller getinggift hos vuxen.

androgen t ex danazol (Danatrol; licenspreparat). Svåra attacker kan hävas genom intravenös substitution med C1INH (Berinert P; licenspreparat), som kan vara livräddande och därför bör finnas tillgängligt, antingen personligt hos patienten eller på närliggande akutmottagning. En ny behandlingsmöjlighet är ikatibant (Firazyr), en bradykininreceptorantagonist, som ges subkutant.

ACE-hämmare kan ge en för läkemedelsgruppen specifik biverkning med angioödem i mun och svalg. Attackerna kan komma oregelbundet och de kan till och med debutera först efter flerårig behandling.

Födoämnesallergi

Födoämnesallergi är vanligast i barndomen, men finns också hos ca 2% av vuxna och kan även nydebutera i vuxen ålder. Det är viktigt med korrekt diagnostik för att kunna ge rätt behandling i form av kosteliminering. IgE-förmedlad födoämnesallergi kan ge upphov till anafylaxi och är en av de vanligaste orsakerna därtill.

Diagnostik och handläggning av multipel respektive stark födoämnesallergi bör ske hos, eller i samråd med, allergispecialist medan lindrigare former kan omhändertas i primärvården.

Det kan vara bra att känna till de typiska korsreaktionerna (Faktaruta 7, s 756). Många patienter med björkpollenallergi får lindriga s k oralallergiska symtom av nötter och stenfrukter med begränsad klåda i läppar, mun och svalg. Andra kan ha en stark allergi mot dessa födoämnen – anamnes och testresultat avgör vilket det rör sig om.

Utredning avseende födoämnesallergi leder ibland fram till en friande diagnos. Kan

man förvissa en patient som haft en felaktig förmodan om födoämnesöverkänslighet att sådan inte föreligger är mycket vunnet. Ibland behövs en dubbelblind provokation för detta.

Insektsallergi

Stick av bi och geting ger oss alla en större eller mindre lokalreaktion men kan också orsaka allergiska systemreaktioner inklusive fatal anafylaxi – risken för dödsfall ökar med åldern, den är nästan obefintlig i barn- domen.

Hur ska man skilja på bi och geting? Ett kännetecken för bistick är att gadden är hullingförsedd och sitter kvar efter ett stick. Endast getingstick sker oprovocerat och har patienten fått allergiska symtom är getingallergi mest sannolik eftersom den är vanligast.

Utredning med sikte på allergenspecifik immunterapi (ASIT) sker med pricktest och RAST. ASIT, som beskrivs nedan, är endast berättigad efter svår reaktion av insektsstick, med anafylaxi hos vuxen (Terapirekommendationerna ovan). Enbart urtikaria är inte ett skäl och för barn är ASIT sällan aktuell, eftersom prognosen är god hos dessa.

Läkemedelsallergi

Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1119. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa mot så gott som alla läkemedel, men är vanligast mot penicillin (pc) och andra betalaktamantibiotika samt mot analgetika som ASA och NSAID.

En del av pc-reaktionerna är IgE-medierade, vilket kan påvisas med RAST och hudtest. RAST finns dock endast för penicilloylmetaboliter, varför sensibilisering mot an-

Terapirekommendationer – Praktisk handläggning av penicillinreaktioner	
Utslag utan klåda. Magbesvär med illamående-diarré	<ul style="list-style-type: none">• Fortsätt om möjligt pågående behandling. Ingen utredning krävs. Penicillin kan åter ges vid behov.
Utslag med klåda eller lindrig urtikaria	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt behandlingen. Ompröva indikationen för fortsatt antibiotikaterapi.• Finns indikation, ge alternativt antibiotikum, se kapitlet Antibiotika, s 611.• Om symtom uppstått under de första behandlingsdygnen, utredning på specialistmottagning. Vid reaktion senare kan patienten utredas i primärvården med peroral endosprovokation. Om ingen reaktion uppstår då, kan penicillin ges framgent.• Om patienten reagerar vid förnyad penicillinur, bör remiss för specialistbedömning utfärdas.
Uttalad urtikaria samt led- och ansiktssvullnad	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt behandlingen. Stor recidivrisk föreligger, varför penicillin bör undvikas i fortsättningen.• Varningsmärkning och biverkningsanmälan!
Anafylaxi, mukokutant syndrom eller annan intensiv hudåkomma	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt behandlingen. Akutremiss till sjukhus. Patienten ska framgent inte ha penicillin eller andra betalaktamantibiotika.• Varningsmärkning och biverkningsanmälan! Varningskort till patienten!

dra metaboliter kan missas. Vid negativ RAST måste man därför gå vidare med hudtest och/eller provokation för att kunna säkerställa eller utesluta allergi. Undantag är anafylaxi och andra svåra reaktioner, då provokation i sig kan vara farlig.

Majoriteten av pc-reaktionerna är inte allergiska. Se Terapirekommendationerna ovan angående handläggning!

De överkänslighetsreaktioner som ASA och NSAID-preparat kan ge är inte immunologiskt medierade. Det finns därför inget annat test än provokation, som oftast utförs hos allergispecialist, om patienten har fortsatt behov av sin medicin. Testen måste i så fall ske med relevant preparat och dos. Lågdos ASA kan t ex tolereras av patienter som reagerat på normaldos. Även COX-2-hämmare tolereras ofta trots att patienten haft dokumenterad reaktion på ASA/NSAID. Huvudregeln är förstås att läkemedelsgruppen ska undvikas om patienten reagerat med anafylaxi eller astma.

Efter alla allvarliga reaktioner ska journalen varningsmärkas, patienten utrustas med varningskort och biverkningsanmälan göras. Det senare försummas tyvärr ofta, fastän det är enkelt – det räcker att skicka in journalkopia till regionala biverkningsenheten. Varningsmärkningen ska åtföljas av utförlig journalanteckning: reaktion mot vad, när, hur samt efter hur lång tids behandling.

Behandling

Behandlingen vid allergi kan delas upp i tre huvudkategorier: sanering, medikamentell behandling samt allergenspecifik immunterapi.

Allergisanering

Vid konstaterad allergi ska man alltid eftersträva elimination eller kraftig reduktion av allergenexponering, vilket är svårt med pollen. Pälsdjur ska avlägsnas från hemmet. Vid kvalsterallergi är det viktigt med god ventilation, vilket leder till minskad luftfuktighet och sämre betingelser för kvalster. Kvalstertäta bäddskydd rekommenderas också, men är inte en tillräcklig åtgärd.

En form av luftdusch som ger mycket ren luft inom ett begränsat område, Airsonett, har godkänts som hjälpmedel, men dess medicinska effekt är ännu inte helt fastlagd, studier pågår.

Vid födoämnesallergi kan dietisthjälp behövas för att uppnå en säker och samtidigt näringsriktig eliminationskost.

Åtgärder för kvalstersanering

- Håll luftfuktigheten < 50% genom bra ventilation
- Åtgärda fuktskador
- Använd kvalstertäta bäddskydd
- Tvätta kudde, täcke och madrass i 60° C

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling diskuteras i samband med astma s 649, allergisk rinit s 709, allergisk konjunktivit s 736, urtikaria s 352 respektive anafylaxi s 19.

Vid symtom från mer än ett organ är det ofta indicerat att behandla systemiskt. Kombinationen antihistamin och antileukotrien kan ha god effekt vid astma med samtidig rinit och rekommenderas om lokala steroider, inhalerade och/eller givna nasalt haft otillräcklig effekt. Vid svårare besvär, trots optimal medikamentell behandling, kan man använda sig av en kortare peroral steroidkur. Steroidbelastning måste dock beaktas. Tablettbehandling är att föredra framför depåsteroid då den är lättare att styra. Depåsteroid ska inte ges slentrianmässigt mot pollenallergi.

Efter svåra allergireaktioner ska patienten vara utrustad med akutmediciner: adrenalin, kortisonpiller samt antihistamin, som vid förnyad akut reaktion ska tillföras i nämnd ordning. Ofta föreligger osäkerhet angående signifikansen av begynnande symptom och man kan då ta läkemedlen i omvänd ordning, dvs börja med antihistamin. Adrenalin ges intramuskulärt i lårets utsida vid uppenbart behov och har kort tillslagstid. Se även kapitlet Anafylaktisk chock, s 19.

Allergenspecifik

immunterapi (hyposensibilisering)

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) ska övervägas när effekten av farmakologisk behandling är otillräcklig eller förenad med biverkningar. Indikationen för ASIT stärks vid allmänsymtom såsom trötthet och asteni, vilka är svåra att behandla farmakologiskt (4). Vid rinokonjunktivit med början till astmautveckling finns hållpunkter för att hyposensibilisering kan stoppa upp utveckling av astma. Studier talar också för att ASIT motverkar nya sensibiliseringar (5,6). Däremot ska stor försiktighet iaktas hos personer med manifest, särskilt svår och labil astma, då ASIT hos denna grupp är förenad med risk för anafylaktisk astma-reaktion.

ASIT ges vanligen som subkutana injektioner var 6:e vecka under 3 års tid efter att man uppnått underhållsdos. Den långa behandlingstiden kräver att patienten är väl-

motiverad. Det är också viktigt att samtidig allergenexponering undviks under dosökningsfasen. För björkallergiker bör man därför starta tidigt på hösten, så att man kommer upp i underhållsdos före vårens trädpollensäsong. Många björkallergiker är även sensibiliserade mot al och hassel – pollen som vanligen finns i luften redan i januari–februari i landets södra delar. Före behandling av kvalsterallergi bör man genomföra miljösanering.

ASIT vid pälsdjursallergi är mest framgångsrik mot katt.

ASIT ska alltid initieras av specialist med adekvata resurser att hantera en anafylaxi-reaktion.

Ett alternativ till subkutan behandling är sublingual immunterapi, SLIT (7). För närvarande finns endast gräs (*Phleum pratense*, timotej) registrerat, Grazax, men ytterligare allergen torde tillkomma. Behandlingsformen förefaller medföra mindre risk för anafylaxi än konventionell ASIT, men bör liksom denna initieras av specialist. Diagnosen IgE-förmedlad gräsallergi ska vara säkerställd och bästa möjliga farmakologiska behandling ska ha provats under minst en pollensäsong före ställningstagande till SLIT, som pga hög allergenåtgång är kostsam.

Anti-IgE-behandling

Den teoretiskt tilltalande behandlingen med monoklonal anti-IgE-antikropp (omalizumab; Xolair) är i dag, mest av kostnads-skäl, reserverad för patienter med mycket svår allergisk astma med otillräcklig effekt av konventionell medikamentell behandling och miljökontroll. Signifikant IgE-medierad allergi ska vara påvisad, samtidigt som IgE-nivåerna i serum inte bör överskrida 300 IE/ml hos en normalviktig individ.

Behandlingen ges som subkutana injektioner varannan till var fjärde vecka. Behandling av barn < 12 år är dåligt dokumenterad och rekommenderas inte. Se även kapitlet Astma och KOL, s 653.

Autoimmunitet

När immunologiska celler, framför allt lymfocyter, utvecklas åtföljs detta av en process som benämns tolerans, som medför att det adaptiva immunsystemet kan skilja

mellan egen vävnad ("själv") och "icke själv". Detta innebär att immunsystemet normalt endast reagerar obetydligt på autoantigen, dvs antigen från egen vävnad. Emellertid utvecklas och mognar trots detta en del autoreaktiva lymfocyter och vid aktivering kan sådana lymfocyter reagera mot autoantigen och någon gång orsaka autoimmun sjukdom. Flera mekanismer eller nivåer av kontroll samverkar i skyddet mot autoimmunitet.

Man kan grovt indela autoimmuna sjukdomstillstånd i organspecifika och systemiska autoimmuna sjukdomar. Exempel på de förra är den autoimmuna tyreoiditen (Hashimoto) samt tyreotoxikos (Graves sjukdom), se s 579, där man finner antikroppar mot TSH-receptorn, vilket har patogenetisk betydelse. SLE (systemisk lupus erythematosus) är exempel på en sjukdom där man finner antikroppar mot en rad autoantigen, bland vilka kan nämnas antigen (t ex nukleosomer) som uppträder i apoptotiska celler.

I Faktaruta 9 finns exempel på autoimmuna sjukdomar av organspecifik och systemisk natur.

Vid organspecifik autoimmun sjukdom är den immunologiska processen och därmed den sammanhängande inflammatoriska reaktionen vanligen subklinisk och manifesteras först när celldestruktionen i organet nått sådan omfattning att organets funktion sviktar.

Även om viss effekt på organfunktionen kan ses med immunologisk terapi i tidigt skede, exempelvis vid typ 1-diabetes och pernicios anemi, är terapin i princip "icke-immunologisk" och inriktad på att kompensera för organsvikten.

Vid de systemiska autoimmuna sjukdomarna är däremot de autoimmunologiska och därmed sammanhängande inflammatoriska reaktioner i fokus och olika former av antiinflammatoriska och immunologiska terapier utnyttjas för att lindra symtom och minimera organskador. Denna typ av terapi fick sitt genombrott strax efter andra världskriget (1948) sedan Philip Hench demonstrerat den dramatiska effekt kortison kan ha vid reumatoid artrit.

Glukokortikoiderna påverkar så gott som alla processer, såväl specifikt immunologiska som inflammatoriska, involverade i auto-

Exempel på organspecifik respektive systemisk autoimmun sjukdom

Organspecifika autoimmuna sjukdomar

Typ 1-diabetes
Graves sjukdom
Hashimototyreoidit
Pernicios anemi
Addisons sjukdom
Myastenia gravis

Systemiska autoimmuna sjukdomar

Reumatoid artrit
Primärt Sjögrens syndrom
Systemisk lupus erythematosus
Poly-/dermatomyosit
Systemisk skleros

immuna reaktioner. Glukokortikoidernas breda effekt på kroppens immunförsvar, läkningsprocesser och andra organ, t ex benvävnad, begränsar dock deras terapeutiska användning, särskilt under längre tider.

Glukokortikoidernas cytotoxiska effekter på lymfocyter medförde att de kom att användas och används fortsatt med god effekt vid behandling av maligna lymfocyt sjukdomar, dvs leukemier och lymfom. Vid leukemi/lymfom rör det sig om en monoklonal rubbning hos lymfocyterna, medan vid autoimmunitet föreligger en rubbning av polyklonal karaktär. Vid de monoklonala lymfocyt sjukdomarna förekommer emellertid i ökad frekvens autoimmuna reaktioner, t ex mot erythrocyter och trombocyter. Dessa kan betingas av en monoklonal lymfocyt population, men oftast är de autoimmuna lymfocyterna även i dessa fall polyklonala.

Läkemedel, som tagits fram för behandling av maligna sjukdomar, inklusive leukemier/lymfom, kom därför också att prövas vid olika autoimmuna reaktioner och sjukdomstillstånd. Vissa av dessa läkemedel ingår i den terapeutiska arsenalen vid autoimmuna sjukdomar, liksom vid behandling av immunologiskt betingade avstötningsreaktioner i samband med och efter organtransplantationer. Alkylerande cytostatika (cyklofosamid och klorambucil) och antimetaboliter (metotrexat och azatioprin/mer-

kaptopurin) utgör exempel på sådana medel och används för sin ospecifikt hämmande effekt på immunsystemets lymfocyter.

Inom transplantationsmedicinen har utveckling av immunsuppressiva medel med alltmer selektiv verkan på lymfocytssystemet, t ex kalcineurinhämmaren ciklosporin (se nedan), inneburit förbättrade möjligheter att behandla de immunologiska avstöttningsreaktionerna. Utifrån erfarenheterna från transplantationsmedicinen har sådana mer selektivt verkande medel sedan kunnat införlivas i terapiarsenalen vid autoimmuna sjukdomar.

Verkningsmekanismer för några immunsuppressiva läkemedel

Under senare år har man vid forskning kring autoimmuna sjukdomar kartlagt ett stort antal molekylära mekanismer och gener av patogenetisk betydelse. Dessa kunskaper har väsentligt ökat förståelsen av sjukdomsmekanismer och de molekylära mekanismerna ansvariga för effekten av immunsuppressiva medel vid autoimmuna sjukdomar och inom transplantationsmedicinen. Samtidigt har nya mål för specifik biologisk behandling blottlagts (se nedan).

Glukokortikoidernas effekter medieras huvudsakligen via påverkan på transkriptionen av specifika gener av betydelse för immunologiska och inflammatoriska reaktioner, vilket förklarar en fördröjd effekt vid kortikosteroidterapi. De fysiologiska effekterna inkluderar minskad cytokin- och prostaglandininducerad inflammation, reducerad migration av leukocyter från blodkärl samt induktion av apoptos i lymfocyter och eosinofila celler.

Med alkylerande immunsuppressiva medel som cyklofosfamid och klorambucil, med mykofenolat samt med antimetaboliter som metotrexat och azatioprin/merkaptopurin erhålls den ovan nämnda ospecifikt hämmande effekten på immunsystemet genom minskad lymfocytproliferation och ökad apoptos. Alkylerare har en ogynnsam biverkningsprofil – de ger bl a en ökad leukemirisk och användningen har begränsats till vissa svåra autoimmuna sjukdomstillstånd.

Mykofenolat (CellCept) hämmar nysyntes av guanosinnukleotider. Då både T- och B-lymfocyter till skillnad från andra cellty-

per är beroende av denna primära syntesväg är den cytostatiska effekten starkare på lymfocyter än på andra celltyper.

Azatioprin (Imurel), som är en ”prodrug” till merkaptopurin, har pga sin gynnsammare biverkningsprofil fått en utbredd användning vid behandling av autoimmuna sjukdomar, ofta i kombination med kortikosteroider (vilkas doser därvid kunnat reduceras) och inom transplantationsmedicinen.

Metotrexat har även i låga doser en snabbt insättande effekt, som ansetts tala för en mer direkt antiinflammatorisk effekt. In vitro har påvisats hämning av neutrofila leukocyters kemotaxi, superoxidproduktion samt cytokin- och prostaglandinmedierade reaktioner som möjliga mekanismer bakom en specifik antiinflammatorisk effekt hos metotrexat.

Ciklosporin (Sandimmun), liksom takrolimus (Prograf) och sirolimus (Rapamune) minskar selektivt T-lymfocytaktiveringen genom en hämning av kalcineurin och därmed produktionen av cytokiner ansvariga för dessa lymfocytters aktivering, exempelvis IL-2. Se även avsnittet om läkemedel i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 776.

Biologiska läkemedel

Immunglobuliner i hög dos intravenöst är sedan länge en etablerad akutbehandling vid immunmedierad trombocytopen purpura (ITP). Blockering av makrofagers Fc-receptorer är en av de verkningsmekanismer som föreslagits (se vidare i kapitlet Blödningstillstånd, s 230). Andra etablerade indikationer är Guillain-Barrés syndrom och Kawasaki sjukdom.

Specifik hämning av proinflammatoriska cytokiner som TNF-alfa och interleukin 1 (IL-1) har inneburit ett betydande framsteg vid behandling av symtom och förebyggande av organskada vid reumatoid artrit (RA) och flera andra autoimmuna sjukdomar.

Behandling som neutraliserar TNF-alfa har visats vara mycket framgångsrik vid RA och andra reumatiska sjukdomar som ankyloserande spondylit och psoriasisartrit och även Crohns sjukdom (se även kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 776, och Inflammatoriska tarmsjukdomar, s 112). TNF-alfa-antagonistisk behandling kan ges som

humaniserade monoklonala antikroppar (infiximab; Remicade eller adalimumab; Humira) eller rekombinant TNF-receptor (TNFR)-fusionsprotein (etanercept; Enbrel) som binder TNF-alfa, varvid effekten neutraliseras.

IL-1-receptorantagonisten IL-1-Ra är den naturliga hämmaren av IL-1. Ett rekombinant IL-1-Ra-protein finns tillgängligt (anakinra; Kineret) och har dokumenterats ha effekt vid RA och vissa febersyndrom.

Destruktion av maligna B-lymfocyter med monoklonala antikroppar mot specifika yt-antigen, CD20 (rituximab; Mabthera) är en framgångsrik behandling vid olika lymfom (se kapitlet Hematologiska maligniteter, s 515). Samma monoklonala antikroppar har utnyttjats för att också reducera de autoimmuna, polyklonala B-lymfocyternas antal och funktioner vid reumatologiska sjukdomstillstånd som t ex RA.

Med proteiner framställda med hybrid-DNA-teknik har man lyckats mer specifikt påverka de viktiga molekyler på ytan av immunsystemets celler som deltar i reaktioner mellan antigenpresenterande celler och T-celler, de s k co-stimulerande molekylerna. Abatacept (Orencia) är ett fusionsprotein mellan den extracellulära delen av CTLA-4 och Fc-delen av IgG1. Abatacept binder till B7 på antigenpresenterande celler och blockerar härigenom interaktionen mellan antigenpresenterande celler och T-celler och har visats ha effekt vid RA. Se även avsnittet om biologiska läkemedel i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 777.

Referenser

1. Brändén H, Andersson J. Grundläggande immunologi. 3:e upplagan: Studentlitteratur, 2004 ISBN 9789144030739.
2. Coico R, Sunshine G. Immunology – a short course, 6th rev ed, Blackwell, 2008. ISBN 9780470081587.
3. Prevention – information om möjlighet att minska risken för astma och allergisk sjukdom hos barn under första levnadsåren. Reviderat 2006. www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/a1_prevention.html
4. Specifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Svensk förening för allergologi. www.sffa.nu/
5. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943–8.
6. Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A sex-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392–7.
7. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med*. 2008;358:2259–64.

