

Allergiska och immunologiska tillstånd

Lennart Truedsson, Klinisk immunologi
och transfusionsmedicin, Labmedicin Skåne
Leif Bjermer och Sonja Werner,
Lung- och allergikliniken,
Ola Nived och Gunnar Sturfelt, Reumatologiska kliniken,
Skånes universitetssjukhus, 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 måste däremot 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 (t ex 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, Kupffer-celler i levern, mikroglia i centrala nervsystemet etc.

De fagocyterande cellerna har ingen antigenspecifik igenkänning, men har en specificitet som gör att de skiljer mellan kroppseget 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 komplementfragment (C3a, C5a) som medför degranulering av mastceller och basofila

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. Den 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. Den 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.

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 cytokinerna (Faktaruta 3, s 807). Frisättning 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, s 807.

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 s k MHC-molekyler (major histocompatibility complex) som sedan kommer att exponeras på cellytan med peptiderna inbundna.

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: Interferon-gamma, IL-5, IL-12
- Leukocytmognad: IL-3, IL-7, kolonistimulerande faktorer
- Kemotaktiska cytokiner (kemokiner): IL-8, MCP-1

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. Endast T-celler med receptorer av rätt specificitet binder till de antigener som finns presenterade som peptider via MHC-molekyler på cellerna. För att klara detta gallras, under utmognaden av immunsystemet, T-celler bort i tymus via olika mekanismer. De celler som inte alls binder HLA-molekyler och också T-celler som binder HLA-molekyler alltför starkt går under och dör genom s k apoptos. Bara en liten andel av de omogna T-cellerna (tymocyterna) som kommit till tymus släpps ut igen i blodbanan. Denna gallring i tymus kallas för central tolerans. T-celler som lämnat tymus och ändå skulle kunna reagera mot kroppsegna antigen hindras också via andra mekanismer s k perifer tolerans.

T-hjälparceller, som på sin yta har ett antigen betecknat CD4, binder till celler med en peptid bunden till MHC klass II-moleky-

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.

lerna. 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 antikropsproducerande plasmaceller. 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-hjälparceller kan vara av olika typ där man nu särskiljer Th1, Th2 och Th17. Th1-celler utsöndrar IL-2 och interferon-gamma och aktiverar cytotoxiska T-celler och makrofager och stärker därmed det cellulära försvaret mot mikroorganismer. Th2-celler aktiverar framför allt B-celler bl a genom att utsöndra IL-4 och stimulerar därmed antikroppsproduktion vilket har särskild betydelse för IgE-bildningen och allergiska reaktioner (se nedan). Den tredje typen av T-hjälparceller som betecknas Th17-celler har fått sitt namn av sin förmåga att producera en grupp av cytokiner där IL-17 ingår. Dessa celler förefaller ha stor betydelse för utvecklande av vävnadsskadan vid autoimmun sjukdom, men bidrar liksom andra T-hjälparceller också till försvaret mot infektioner.

Vid aktivering av immunsystemet mot ett antigen bildas också minnes-T-celler. Dessa celler lever mycket länge och kan snabbt del-

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.

ta i immunreaktionen vid ett förnyat möte med antigenet. Eftersom T-celler samverkar med B-celler är dessa T-celler viktiga också för ett effektivt, sekundärt antikroppssvar.

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

Plasmacellerna kan bilda antikroppar av olika Ig-klasser (Tabell 1 ovan). Vid en immunisering bildas först IgM-antikroppar som når högst koncentration efter cirka en vecka. Något senare i förloppet bildas antikroppar av IgG- och IgA-klass, vilka når högre koncentrationer vid upprepad antigenstimulering. De flesta protein- och kolhydratmolekyler som immunförsvaret reagerar på har flera s k antigena epitoper, som vardera kan ge upphov till antikroppssvar. Detta medför att som regel aktiveras flera cellkloner vid en antigenstimulering och det blir ett s k polyklonalt svar. Vid antikropps-bildning mot kolhydratantigen (T-oberoende antigen) är varaktigheten i antikroppssvaret 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 återfinns IgE i en ökad koncentration.

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, se Faktaruta 2, s 806.

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, s 809). 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.

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

Immunologiska typ-reaktioner**Typ I**

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

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. Deponering 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.

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 avstötningsreaktion. 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 avstötningsreaktion. Se även kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 823.

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 bil-

Ordlista

Atopi – Konstitutionell benägenhet för IgE-antikropsproduktion

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

Perenn allergi – Allergi året om

RAST (Radioallergosorbent test) – Klassisk, dock inte längre använd i Sverige, metod för påvisande av allergenspecifika IgE-antikroppar i serum. Ord-et RAST används dock fortfarande i kliniken som benämning på analys av dylika antikroppar. I texten används benämningen specifikt IgE.

Sensibilisering – Utveckling av specifika IgE-antikroppar

dats. 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 en onormal reaktionsbenägenhet utlöst av yttre, i regel 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 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 cigarettök har skadlig inverkan. Fukt och mögel bör också undvikas, då sådana problem kan öka risken för hosta och astmaliknande besvär samt kvalstersensibilisering, men det saknas stöd för ett samband mellan fukt och annan allergiutveckling. Amningens betydelse för risken att utveckla allergi är svårvärderad. Helamning under de första 4 levnadsåren minskar något risken för obstruktiv bronkit, troligen genom att minska antalet luftvägsinfektioner. Den skyddar också mot komjölksallergi, dock bara under de första levnadsåren och flertalet studier om amning visar ingen säker skyddseffekt mot vare sig 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, s 811). Värdera hem-, arbets- och fritidsmiljö. Föreligger tidssamband med pollenförekomst eller exponering för pälsdjur, inklusive gnagare? Finns förutsättningar för kvalster i bostaden pga dålig ventilation och fuktproblem? Misstänks födoämnesreaktioner, inklusive korsallergi (Faktaruta 7, s 811)? Har typiska allergisymtom som vid anafylaxi, allergisk rinokonjunktivit, astma, urtikaria förelegat? 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 diametern i mm, ≥ 3 mm anses som ett positivt resultat. Antihistaminbehandling måste seponeras 3–5 dagar före testet eftersom hudreaktionen annars kan blockeras. Vissa antidepressiva kan också dämpa pricktestreaktionen, vilket illustrerar värdet av histaminkontrollen.

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 ImmunoCAP. Utfallet kan indelas i klasser (klass 0–6), där klass 2 eller högre brukar anses vara signifikant positivt, dvs tyder på kli-

nisk allergi (nedre gränsen för klass 2 är 0,7 kU/L).

Metoden har dock varierande diagnostisk precision med avseende på kliniskt manifesterad 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 tester, undersöker om antikroppar finns mot något ämne i en panel av inhalationsallergen, samma som i standardpricktest, se Faktaruta 7. Testen används med fördel i primärvården som första steg, och vid positivt utfall kan man gå vidare med pricktest eller specifikt IgE-test. Om flera allergier misstänks kan det vara en fördel ur kostnadssynpunkt att göra pricktest direkt.

Ett snabbtest avsett för patientnära diagnostik, Immuno-CAP Rapid, har lanserats. Det ger svar inom 20 minuter. Det kan ibland vara svåravläst och man bör även känna till att sensitiviteten för vissa allergen är låg. Kliniskt relevant allergi kan alltså missas.

Analys av specifika IgE-antikroppar riktade mot enskilda rekombinant framställda allergenkomponenter är numera möjligt och ger bl a insikt om den molekylära basen för korsallergier. Denna sk komponentanalys kan också vara till hjälp i specialistens riskbedömning, särskilt vid födoämnessensibilisering.

Allergenprovokation

Provokation med luftburna allergen kan utföras konjunktivalt, nasalt eller bronkiellt, men används numera sällan i klinisk praxis eftersom anamnes, pricktest och blodprovsanalys i regel leder fram till diagnos. Fastställande av allergi mot födoämnen och läkemedel kan däremot vara knepigare och provokation, helst dubbelblind, kan behöva göras för en säker diagnos. Dessa tester utförs oftast hos specialist på allergimottagning.

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 trädnötter)
 - Äpple
 - Kiwi
 - Stenfrukter (persika, körsbär, plommon, nektarin m fl)
 - Rotfrukter
 - Mandel
- Gråbo
 - Selleri
 - Morot
 - Persilja
 - Paprika
 - Örtkryddor
 - Solrosfrö

Starka födoämnesallergen

- Nötter (trädnötter)
- Jordnöt och övriga baljväxter
- Fröer (vallmo-, sesam-, solrosfrön)
- Skaldjur
- Fisk

Korsallergi bland födoämnen, exempel på

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

NO i utandningsluft

Kväveoxidhalten i utandningsluft (exhalerat NO; eNO) är relaterad till eosinofil inflammation och är ofta förhöjd vid underbehandlad astma. Metoden kan användas för att följa effekten av antiinflammatorisk behandling och åtgärder för att minska allergenexponering.

Halten är förhöjd också vid luftvägsinfektion, medan låga nivåer ses hos rökare, vid cystisk fibros och ciliedysfunktion.

Kliniska tillstånd

Se i första hand respektive organkapitel i denna bok. Nedan finns några kompletterande kommentarer.

Allergisk luftvägssjukdom

Allergisk rinokonjunktivit och allergisk astma har en stark koppling: i stort sett har alla med allergisk astma även inflammerade slemhinnor i de övre luftvägarna. Övre och nedre luftvägar bör därför betraktas 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 värdefullt att behandla en samtidig rinit, inte bara för att påverka denna utan även för att förbättra astmakontrollen.

Urtikaria och angioödem

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

Isolerade angioödem kan vara av allergisk 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 androgen t ex danazol (licenspreparatet Danol). Svåra attacker kan hävas genom intravenös substitution med C1INH (Berinert) alternativt subkutan injektion med ikatibant (Firazyr), en nyregistrerad bradykininreceptorantagonist. Dessa läkemedel kan vara livräddande och ett av dem bör finnas tillgängligt, antingen hos patienten eller på närliggande akutmottagning.

ACE-hämmare kan ge en för läkemedelsgruppen specifik biverkning med angioödem i mun och svalg. Attackerna kan vara livshotande, komma oregelbundet och kan ibland debutera först efter flerårig behandling. Mediatorn förefaller även här vara bradykinin.

Födoämnesallergi

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

Diagnostik och handläggning av multipel respektive kraftig 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 811). Många patienter med björkpollenallergi får lindriga s k oralallergiska symptom 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.

Insektallergi

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 barndomen.

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 symptom är getingallergi mest sannolik eftersom den är vanligast.

Terapirekommendationer – Praktisk handläggning av penicillinreaktioner	
Begränsade 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 och resistens, s 661. • 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 penicillinkur, 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!

Utredning med sikte på allergenspecifik immunterapi (ASIT) sker med pricktest och specifikt IgE. ASIT, som beskrivs nedan, är endast berättigad efter svår reaktion av insektsstick med anafylaxi hos vuxen. 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 1157. 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 blodprov, specifikt IgE, och hudtest. Specifikt IgE finns dock standardiserat endast för penicilloylmetaboliter, varför sensibilisering mot andra metaboliter kan missas. Vid negativt blodprov 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. Låg-dos ASA kan tolereras av patienter som reagerat på normaldos. Även COX-2-hämmare tolereras ofta även om patienten haft en dokumenterad reaktion på ASA/NSAID. Huvudregeln är förstas 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: miljöåtgärder, medicamentell behandling samt allergenspecifik immunterapi.

Miljöåtgärder

Vid konstaterad allergi ska man alltid eftersträva elimination eller kraftig reduktion av allergenexponering, vilket är svårt med pollen. Pälsdjur ska avlägsnas från hemmet.

Terapirekommendationer – Indikationer för allergenspecifik immunterapi (hyposensibilisering)

Pollenallergi	<ul style="list-style-type: none"> • Rinokonjunktivitsymtom trots optimal medicinering med antihistaminer, nasala steroider och ögondroppar. • Lång symtomgivande säsong, t ex vid allergi mot både björk, gräs och eventuellt gråbo. • Trötthetsymtom • 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 yrkesmiljö, i offentliga miljöer eller hos bekanta. • Besvär av kvalster trots medicinering och utförda miljöåtgärder.
Insektsallergi	<ul style="list-style-type: none"> • Efter anafylaktisk reaktion på bi- eller getinggift hos vuxen.

Åtgärder för kvalstersanering

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

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, Airsonetts Protexo, har godkänts som hjälpmedel. Indikationen är svårkontrollerad astma med perenn allergi, där man inte uppnår kontroll trots övriga miljöåtgärder samt optimal medicinering.

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

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling diskuteras i samband med astma s 687, allergisk rinit s 749, allergisk konjunktivit s 785, urtikaria s 805 respektive anafylaxi s 17.

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. Ta-

blettbehandling 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, kortisontabletter samt antihistamin, som vid förnyad akut reaktion ska tillföras i nämnd ordning. Ofta föreligger osäkerhet angående signifikansen av begynnande symtom 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 17.

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 vilken är svår att behandla farmakologiskt (4). Vid rinokonjunktivit med början till astmautveckling finns hållpunkter för att hyposensibilisering kan stoppa upp utvecklingen av astma. Studier talar också för att ASIT motverkar nya sensibiliseringar (4). Däremot ska stor försiktighet iakttas hos personer med manifest, särskilt svår och labil astma, då ASIT hos denna grupp är förenad med risk för anafylaktisk astmareaktion.

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 välmotiverad. 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 (SCIT, eng) är sublingual immunterapi, SLIT (5,6). 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, av kostnadsskäl, reserverad för patienter med mycket svår astma med perenn allergi där effekten av konventionell medikamentell behandling och miljökontroll varit otillräcklig. Signifikant IgE-medierad allergi ska vara påvisad.

Behandlingen ges som subkutana injektioner varannan till var fjärde vecka. Preparaten doseras efter vikt och specifik IgE-nivå, maximalt ges 600 mg varannan vecka (medför en årskostnad om 350 tkr). Indikation finns från 6 års ålder. Se även kapitlet Astma och KOL, s 687.

Autoimmunitet

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

Exempel på organspecifik respektive systemisk autoimmun sjukdom

Organspecifika autoimmuna sjukdomar

Typ 1-diabetes
Graves sjukdom
Hashimotothyreoidit
Perniciös anemi
Addisons sjukdom
Myastenia gravis

Systemiska autoimmuna sjukdomar

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

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 628, där man finner antikroppar mot TSH-receptorn, vilket har patogenetisk betydelse. SLE (systemisk lupus erythematosus) är ett 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 perniciös 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 de sammanhängande inflammatoriska reaktionerna 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 autoimmuna 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 fortfarande används 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 det vid autoimmunitet föreligger en rubbning av polyklonal karaktär. Vid de monoklonala lymfocyt-sjukdomarna förekommer emellertid i ökad frekvens autoimmuna reaktioner, t ex mot erytrocyter och trombocyter. Dessa kan betingas av en monoklonal lymfocytpopulation, 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 avstöttningsreaktioner i samband med och efter organtransplantationer. Se även kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 826. Alkylerande cytostatika (cyklofosfamid och klorambucil) och anti-

metaboliter (metotrexat och azatioprin/merkaptopurin) utgör exempel på sådana medel som används för sin ospecifikt hämmande effekt på immunsystemets lymfocyter.

Inom transplantationsmedicinen har utvecklingen av immunsuppressiva medel med alltmer selektiv verkan på lymfocytssystemet, t ex kalcineurinhämmaren ciklosporin (se nedan och även kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 826), 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 sjukdomsmekanismerna 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, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax, Mykofenolatmofetil Actavis) hämmar nysyntes av guanosin-nukleotider. Då både T- och B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper är beroende av denna primära syntesväg är den cytostatiska effekten starkare på lymfocyter än på andra celltyper.

Azatioprin (Imurel, Azathioprin Actavis, Azatioprin Mylan), 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 anses tala för en mer direkt antiinflammatorisk effekt. In vitro har hämning påvisats av neutrofila leukocyters kemotaxi, superoxidproduktion samt cytokin- och prostaglandinmedierade reaktioner som möjliga mekanismer bakom en specifik antiinflammatorisk effekt hos metotrexat.

Verkningsmekanismen för kalcineurinhämmarna ciklosporin (Sandimmun, Sandimmun Neoral, Ciklosporin Ivax) och takrolimus (Prograf, Advagraf, Protopic, Tacrolimus Sandoz) samt för mTOR-hämmarna everolimus (Afinitor, Certican) och sirolimus (Rapamune) beskrivs i kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 826. Se även avsnittet om läkemedel i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 842.

Biologiska läkemedel

Användningen av monoklonala och polyklonala antikroppar inom transplantationsmedicinen är närmare beskrivet i kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 826. Immunglobuliner intravenöst i hög dos 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 268). 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 symptom 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 842, och Inflammatoriska tarmsjukdomar, s 111). 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 dess effekt 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. Tocilizumab (RoActemra) är en interleukin-6 (IL-6) hämmande monoklonal antikropp riktad mot IL-6-receptorerna. Tocilizumab har effekt vid RA.

Destruktion av maligna B-lymfocyter med monoklonala antikroppar mot specifika ytantigen, CD20 (rituximab; Mabthera) är en framgångsrik behandling vid olika lymfom (se kapitlet Hematologiska maligniteter, s 551). Samma monoklonala antikroppar har utnyttjats för att också reducera de autoimmuna, polyklonala B-lymfocyternas antal och funktioner vid reumatologiska sjukdomstillstånd som t ex RA. En antikropp mot B-lymfocytstimulatorn (anti-BLyS) har visats ha effekt vid SLE.

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 molekyler. 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 842.

Referenser

1. Brändén H, Andersson J. Grundläggande immunologi. 3:e upplagan: Studentlitteratur. 2004 ISBN 9789144030739.
2. Coico R, Sunshine G. Immunology – a short course. 6:e uppl. Blackwell, 2008. ISBN 9780470081587.
3. Faktorer av betydelse för uppkomsten av astma och allergisjukdom hos barn. Reviderad 2010. www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/stencillista.html
4. Allergenspecifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Svensk förening för allergologi. www.sffa.nu
5. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. N Engl J Med. 2008;358:2259–64.
6. Frew AJ. Allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:5306–13.

För vidare läsning

7. Reumatologi. Klareskog L, Saxne T, Enman Y, red. Lund: Studentlitteratur AB; 2005. ISBN 9144036450
 8. Allergi och astma. Hedlin G, Larsson K, red. Lund: Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144029962
-
-