

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Endelig har en gruppe af dedikerede læger, sygeplejersker, laboranter, fysioterapeuter, m.m., der repræsenterer såvel primær- som sekundærsektoren i hele landet, på initiativ af Kvalitetsenheden ved Odense Universitetshospital og Audit Projekt Odense, været samlet tre gange til et årligt seminar for at diskutere og planlægge hensigtsmæssige patientforløb inkl. henvisningsmønstre for allergipatienter. Det blev klart, at en overordnet planlægning for området er nødvendig. Faglige initiativer fra enkeltpersoner kan ikke erstatte en nødvendig overordnet planlægning fra politisk og administrativ side.

### Hvorfor er de mange næsten enslydende anbefalinger kun i ringe omfang implementeret?

Der er udtænkt og beskrevet gode strukturer for at sikre kvalitet, konsistens og fælles mål i forebyggelse, diagnostik, behandling og opfølgning af patienter med overfølsomheds sygdomme i Danmark. Der er gået mere end ti år med den ene rapport efter den anden, men trods deres officielle karakter har de ikke resulteret i nogen form for krav om ventetids- eller behandlingsgaranti for patienterne med astma og overfølsomhed. Når der ikke er sket en reel satsning på området kan der være flere årsager. Andre sundhedsområder er fundet vigtigere, hvilket måske hænger sammen med en betydelig undervurdering af overfølsomheds sygdommens betydning og

kompleksitet. Desuden er ansvaret for at bevare, udvikle og formidle viden om overfølsomheds sygdomme i realiteten fjernet fra det tidligere selvstændige allergispeciale. Der er stadig en særlig ekspertise blandt nogle få speciallæger og sygeplejersker, som indtil videre arbejder på universitetsafdelingerne, i speciallægepraksis og i enkelte »murstensløse« amtslige allergicentre.

Luftvejsallergi hos voksne har fået en plads i speciallægeuddannelsen for lungemedicinere, og der er i den forbindelse etableret et kursus i allergologi på 14 timer. Der er ikke et officielt anerkendt allergologisk ekspertområde inden for organ-specialerne eller pædiatri.

Korrespondance: *Ronald Dahl*, lungemedicinsk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: rdahl@as.aaa.dk

Antaget: 18. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Konsensusrapport: Undersøgelse for allergi og anden overfølsomhed, Nordisk konsensuskonference 1992. København: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, 1993.
2. The UCB Institute of Allergy, European Allergy White Paper. Brussels, 1998.
3. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Allergiske sygdomme. Forslag til organisation af forebyggelse, diagnostik og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.
4. Handlingsplan for forebyggelse af overfølsomhed og allergiske sygdomme i Danmark 2001-2005. København: Teknologirådet, 2000.

## Basal allergologi inklusive allergener, immunologi og inflammation

Cand.polyt. Lars K. Poulsen &  
cand.scient. Jørgen Nedergaard Larsen

H:S Rigshospitalet, Laboratoriet for Medicinsk Allergologi,  
Allergiklinikken, og  
ALK-ABELLÓ, Hørsholm

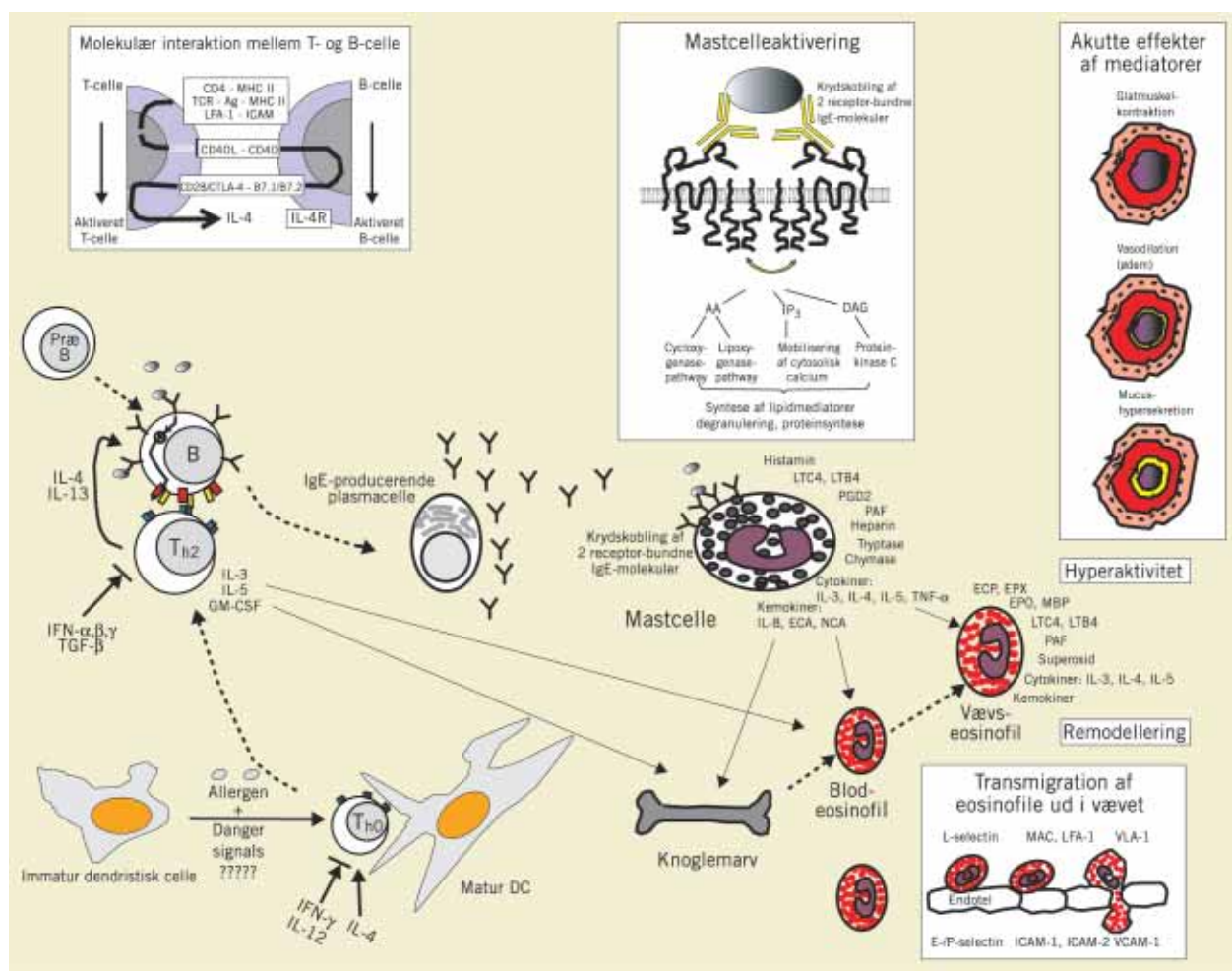
I denne artikel beskrives immunsystemets grundlæggende mekanismer, som fører til, at enkelte disponerede personer (atopikere) udvikler et immunglobulin E (IgE)-immunrespons over for antigener blandt almindeligt forekommende proteiner (**Figur 1**). Et IgE-bindende antigen kaldes et allergen [1], og eksponeringen herfor kan ske via slimhinderne i øjnene, øvre og nede luftveje, fordøjelsessystemet og huden samt parenteralt. En person med specifikt IgE rettet mod et allergen siges at være sensibiliseret og kan ved fornyet eksponering udvise allergiske symptomer fra såvel det eksponerede organ som systemisk [2, 3].

### Allergener

#### Allergenkilder og allergener

Allergi opstår ved eksposition over for naturligt forekommende allergenkilder, hvoraf de vigtigste er luftbårne partikler af en størrelse på 5-50 µm, såsom pollen (græs, birk), svampesporer, midfæces samt skæl fra hund og kat. *Clearance*-mekanismen i luftvejene synes at være involveret, idet større partikler som pollen (20-50 µm) primært (og initialt) forårsager høfeber, mens mindre partikler i højere grad også udløser reaktioner fra de nedre luftveje i form af astma. Bortset fra nogle få undtagelser er alle allergener proteiner. Ved undersøgelse af en række patienters reaktivitet over for proteinerne i en given allergenkilde ses det typiske billede, at stort set alle patienter reagerer med IgE rettet mod nogle få major allergener, mens et stort antal proteiner i ekstraktet kun sjældent ses at binde IgE, de såkaldt minor allergener. Detaljerede studier af flere major allergener har ikke vist noget fællestræk, og det må derfor konkluderes, at ethvert protein er et potentielt allergen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



**Figur 1.** Immunologiske mekanismer, der ligger bag IgE-sensibilisering og efterfølgende allergiske reaktioner. Sensibiliseringen sker via antigenpræsenterende celler (dendritiske celler (DC)), dannelse af Th<sub>2</sub>-hjelper-celler med en bestemt cytokinprofil (Th<sub>2</sub>-celler) og endelig en kontakt mellem Th<sub>2</sub>- og B-celler, som medfører udveksling af signaler mellem de to cellyper. Disse signaler formidles af de opløselige cytokiner (IL = interleukin, IL-4R = interleukin-4-receptor, GM-CSF = *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, IFN = interferon, TNF = *tumor necrosis factor*, TGF = *transforming growth factor*, ECA og NCA = *eosinophilic/neutrophilic chemotactic activity*), celle-til-celle-kontakter via overflademolekyler (CD = *cluster of differentiation* (klassifikationssystem for proteiner på cellers overflade)); CD40L = ligand til CD40, CTLA = *cutaneous late antigen*, B7.1 og B7.2 er identiske med CD80 og CD86), herunder adhæsionsmolekyler (CAM = *cellular adhesion molecule*, ICAM = *intercellular adhesion molecule*, VCAM = *Vascular CAM*, VLA = *very late antigen*, LFA = *leucocyte functional antigen*, MAC = komplement receptor 3) samt de molekyler, der sikrer antigenspecificiteten: T-celle-receptoren (TCR) som binder til antigenet (Ag), der præsenteres af Major Histocompatibility Complex (MHC) II. IgE fordeles i organismen via blodbanen og sensibiliserer mastceller i slimhinder. Ved efterfølgende allergeneksponering krydsbindes IgE, hvorved mastcellerne degranulerer og forårsager såvel akutte reaktioner (sammentrækning af glatmuskulatur, stimulation af kirtler og ødemdannelse) som sene reaktioner med rekruttering af T-celler og eosinofile til det inflammære væv. Intracellulært i mastcellerne dannes signal-transduktions-molekylerne inositoltrifosfat (IP<sub>3</sub>) og diacylglycerol (DAG) og fra celledmembranen frigøres lipider, der spaltes til *platelet activating factor* (PAF) og arakidonsyre (AA), som metaboliseres videre til leukotrien B<sub>4</sub> og C<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>) og prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). De eosinofile granulocytter frigiver en række toksiske proteiner, såsom eosinofil kationisk protein (ECP), eosinofil protein X (EPX), eosinofil peroxidase (EPO) samt *major basic protein* (MBP).

### Nomenklatur

Allergener navngives som hovedregel med proteinets biokemiske navn, men da allergenernes biologiske funktion i mange tilfælde er ukendt, er der vedtaget et specielt system for navngivning af allergener. Allergener gives navn efter den latinske betegnelse på artsnavnet, således at de tre første bogstaver af slægtsnavnet efterfølges af det første bogstav af artsnavnet samt et kronologisk nummer, f.eks. Bet v 1, som altså er det først karakteriserede allergen fra *Betula verrucosa*, vortebirk.

### Isoallergener

Ved nærmere analyse viser det sig, at naturligt forekommende

allergener udviser isoallergenvariation, dvs. variation i aminosyresekvens. Isoallergenerne har samme biologiske funktion og identiske foldningsmønstre i deres tredimensionelle struktur, men forskellene kan dog omfatte op til 25% af de indgående aminosyrer, svarende til forskellen mellem homologe proteiner fra nærtbeslægtede arter. Der vil dermed forekomme forskelle i individuelle patienters reaktivitet over for de enkelte isoallergener.

### Epitoper

Epitoper er de mindste strukturelle elementer af allergenet, som specifikt genkendes af det allergiske immunsva-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ret har to typer af specifikke receptorer, antistoffer og T-celle-receptorer. På trods af, at de to receptorer er analogt opbyggede, er de epitoper, som genkendes, fundamentalt forskellige. IgE-antistoffer, opstået som følge af naturlig eksponering, genkender et udsnit af overfladen af det korrekt foldede allergen, en konformationel epitop. Ved udfoldning, denaturering, af allergenet forsvinder disse rumlige epitoper, og antistofgenkendelsen ophører helt eller delvist. En T-celle-epitop opstår ved, at allergenet optages og fordøjes i en antigenpræsenterende celle (APC), og lineære fragmenter (peptider) af allergenet herefter fremkommer på cellens overflade i kompleks med vævs-typeantigen D (HLA-D). T-celle-receptoren genkender komplekset, og den del af komplekset, som hidrører fra allergenet, T-celle-epitopen, er altså en lineær epitop.

### Krydsreaktivitet

På grund af biologisk slægtskab kan homologe proteiner fra forskellige kilder have epitoper, som er meget lig hinanden. Det betyder, at IgE-antistofferne ikke kan kende forskel på de forskellige proteiner, men vil reagere lige godt med begge. Klinikken er fuld af eksempler på dette, og en omfattende viden herom er en kernekompetance for allergispecialister. Her skal blot som et eksempel nævnes, at birkepollenallergikers fødevarereaktioner på hasselnødder, æbler, kiwi m.m. netop skyldes krydsreaktivitet mellem majorallergenet Bet v1 og tilsvarende proteiner i nødder, frugter og grønsager.

### Allergenekstrakter

Allergenekstrakter anvendes til diagnostik og behandling af allergisk sygdom. De fremstilles ved vandig ekstraktion af allergenkilden under betingelser, som simulerer det kemiske miljø på slimhinden. For at sikre et ensartet produkt skal de standardiseres, hvilket omfatter alle trin i processen fra certificering af råvareleverandører, kontrol af råvaren, ekstraktion, ultrafiltrering og batch til batch-kontrol. Sidstnævnte udføres ved hjælp af producentens interne standard og internationale standarder. Den interne standard skal biologisk styrkebestemmes ved priktest, men bør ideelt set verificeres i praktisk immunterapi. Batch til batch-kontrol udføres ved at sammenligne hver enkelt batch med den interne standard i laboratorieanalyser, hvor såvel kompleksitet og relativ potens undersøges f.eks. ved krydset immunoelektroforese og *radioallergosorbent* test (RAST)-inhibering. Analyserne bør dog suppleres med kvantificering af mindst et vigtigt allergen. Anvendelse af krydset immunoelektroforese, som er en semikvantitativ teknik, sikrer et konstant forhold mellem alle allergener i ekstraktet, og bestemmelsen af et vigtigt allergen sikrer i sammenhæng med den relative potens en konstant styrke. Tretrinsproceduren medfører et reproducerbart ekstrakt og sikkerhed og forudsigelighed i klinisk anvendelse.

### Vacciner

Til specifik immunterapi formuleres allergenekstraktet ved kobling til en gel af aluminiumhydroxyd. Vaccinen giver på

grund af en vis depoteffekt færre allergisk betingede bivirkninger end det vandige ekstrakt. Fremtidsperspektiverne er dels bioteknologisk fremstillede rekombinante allergener, dels nye eksperimentelle adjuvanter, hvoraf flere p.t. afprøves, men indtil videre hører det til undtagelserne, at en registreret vaccine er formuleret med andet end aluminiumhydroxyd. Rekombinante allergener er allerede på markedet til in vitro-diagnostisk brug og fordelene er, at de vil udgøre kemisk set veldefinerede molekyler, som kan standardiseres med fysisk-kemiske metoder. Det er dog uklart, om et molekylært specie vil kunne give samme effektivitet i behandlingen som de kendte blandinger af allergener og isoallergener. Den bioteknologiske fremstillingsmetode giver endvidere mulighed for at ændre allergenets aminosyresekvens med henblik på at reducere IgE-bindingen og derved reducere frekvensen af allergiske bivirkninger i forbindelse med specifik immunterapi.

### Immunologiske og inflammatoriske mekanismer

#### Antigenpræsentation

Allergener ekstraheres fra allergenkilden ved kontakt med slimhindens overflade og kan derefter optages ved fagocytose af professionelle APC, såsom makrofager eller dendritiske celler. Disse er meget aktivt fagocyterende, og antigenpræsentationen er derfor tilsvarende kortvarig. Dette forklarer sensibiliseringsbegivenhedens noget tilfældige natur. Allergenerne transporteres af APC til de drænende lymfeknuder, hvor der er en tæt ophobning af T- og B-lymfocytter. Engagerer antigenpræsentationen en antigenspecifik T-celle, vil denne udvikle sig og begynde at producere signalstoffer, cytokiner, som vil have afgørende indflydelse på det resulterende immunsvær.

#### T-celler

I henhold til  $T_{H1}/T_{H2}$ -paradigmet kan en  $T_{Hjælper}$  ( $CD4^+$ )-celle efter første stimulation differentiere til enten  $T_{H1}$  eller  $T_{H2}$ .  $T_{H2}$ -celler er primært karakteriseret ved at producere interleukin (IL)-4 og IL-5 efter stimulation med antigen, mens  $T_{H1}$ -celler primært producerer interferon gamma ( $IFN-\gamma$ ). IL-4 leder til klasseskift (*isotype switch*) i umodne B-celler til IgE og stimulerer produktion af IgE, mens IL-5 rekrutterer og aktiverer eosinofile granulocytter. IgE og eosinofili er kendetegnende for allergisk inflammation, og i et allergisk immunsvær er fænotypen af de allergenspecifikke T-celler  $T_{H2}$ . Regulatoriske T-celler,  $T_r$ -celler, er involveret i reguleringen af immunsværet på et højere niveau, idet de kan påvirke aktiviteten af  $T_{Hjælper}$ -cellerne.  $T_r$ -celler er antigenspecifikke  $CD4^+CD25^+$  og karakteriserede ved produktion af *transforming growth factor beta* ( $TGF-\beta$ ) og IL-10 efter stimulation med antigen.  $TGF-\beta$  stimulerer IgA-produktion, mens IL-10 generelt nedsætter aktiviteten af T-hjælper-celler. IL-10 i kombination med IL-4 fremmer endvidere produktion af IgG<sub>4</sub>.

#### Antistofsværet

Normalområdet for IgE hos voksne er en koncentration på

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

< 100 kIU pr. l, hvilket betyder, at der er 50-100.000 gange mere IgG end IgE i plasma. Diagnostisk anvendes specifikt IgE, evt. indirekte bestemt via sensibiliserede mastceller i huden (= hudpricktest), eller sensibiliserede basofile i blodbanen. For at IgM-bærende B-lymfocytter skal undergå et isotype-switch og påbegynde IgE-syntese, kræves der meget specifikke signaler fra  $T_{H2}$ -celler, og sådanne signaler er under normale forhold stærkt undertrykte. Er et individ imidlertid først blevet sensibiliseret, vil der som regel være en målelig titer af specifikt IgE i mange år – endog på tidspunkter, hvor personen måske »er vokset fra« sin kliniske allergi.

**Effektorfasen af den allergiske inflammation**

I modsætning til andre immunglobuliner udøver frit IgE ingen biologiske effekter. Først når det er bundet til højaffinitetsreceptoren på mastceller og basofile granulocytter, kan det krydsbindes af indtrængende allergenmolekyler og initiere den kaskadereaktion, som fører til frigivelse af inflammatoriske mediatorer fra disse effektorceller. Da IgE-receptorerne er højaffine, vil der selv ved moderate niveauer af specifikt IgE i plasma altid være tilstrækkeligt cellebundet IgE, til at cellen kan aktiveres af selv ganske få allergen-molekyler. Superficielt liggende mastceller i slimhinderne er de første, der møder de allergenmolekyler, som er ekstraheret fra f.eks. et pollenkorn på slimhindens overflade, og initierer herved det allergiske inflammatoriske respons. Cellerne frigiver ved aktivering talrige granula, som indeholder bl.a. histamin, heparin og de neutrale proteaser tryptase og kymase. Ud over degranuleringen inducerer IgE-krydsbindingen også nysyntese af lipidmediatorer såsom sulfidoleukotrienerne  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  og  $LTE_4$ , prostaglandiner samt proteinsyntese af cytokiner og kemokiner. Lipidmediatorerne forårsager sammen med histamin den akutte reaktion, der involverer kontraktion af glatmuskulatur (i bronkietræet), øget kirtelsekretion (slimhinder) og kardilation og medfører ødem. Cytokiner og de kemotaktiske kemokiner medfører, at adhæsionsmolekyler opreguleres på det nærliggende endotel, hvorved leukocytter vandrer fra blodbanen i vævet og efter 2-4 timer ses den såkaldte senfasereaktion med infiltration af specielt T-lymfocytter og eosinofile granulocytter. Ved en kraftig allergisk reaktion frigives cytokiner fra såvel mastceller som T-celler, så der sker en systemisk påvirkning bl.a. med frigivelse af flere eosinofile fra knoglemarven, hvilket fører til den karakteristiske eosinofili. Ved kontinuert eksponering for allergener flyder de to faser sammen, og f.eks. gennem pollensæsonen kan der i de berørte slimhinder opbygges en langvarig, vedvarende inflammation, som ubehandlet efterhånden kan føre til remodellering af vævet med kronisk funktionsnedsættelse til følge. Afhængig af det involverede organ, kan symptomerne være konjunktivitis, rinitis, bronkial astma, urticaria og Quincke-ødem, kvalme/emesis/diaré/meteorisme og anafylaktisk shock. Mastceller og evt. basofile granulocytter kan dog også aktiveres af andre endogene eller eksogene stimuli, såsom komplementaktive-

ring og morfika, så derfor kan der forekomme allergilignende reaktioner, som kan være klinisk uskelnelige fra IgE-medierede reaktioner.

**Risikofaktorer for sensibilisering og allergi**

Hvorfor bliver nogle personer allergiske over for allergener, som andre kan tolerere uden at udvikle IgE? Genetiske faktorer spiller en væsentlig rolle for risikoen for, om et individ får allergi, men kan næppe forklare, hvorfor der inden for de seneste fire decenier er sket relativt store forskydninger i forekomsten af allergiske sygdomme. I hypoteser vedrørende miljøfaktorer er der tidligere blevet fokuseret på udviklingen af et immunrespons domineret af  $T_{H2}$  på bekostning af  $T_{H1}$ , men herimod taler, at der ikke har kunnet påvises et fald i  $T_{H1}$ -dominerede sygdomme, heriblandt autoimmune sygdomme som reumatoid artrit, type-1 diabetes m.fl. I nyere hypoteser fokuseres der derfor i højere grad på regulatoriske T-celler, som overordnet ser ud til at nedregulere inflammatoriske immunrespons, uanset om de er af  $T_{H1}$ - eller  $T_{H2}$ -typen. Et beslægtet immunologisk område, som i disse år tiltrækker stor interesse, er grænsefladen mellem det innate og det kognate immunsystem, dvs. hvordan uspecifikke faktorer som f.eks. bakterielle komponenter kan styre de antigenpræsenterende celler til fortrinsvis at »uddanne«  $T_{H}$ -celler mod en bestemt  $T_{H1}$ -,  $T_{H2}$ - eller Tr-profil. Man kan have forhåbninger til, at de kommende års forskningsresultater vil øge forståelsen af, hvorledes mikrobielle og andre miljøfaktorer styrer det specifikke immunrespons mod allergener, og dermed også, hvordan man ved hensigtsmæssig udnyttelse af denne viden kan inducere tolerans hos allerede sensibiliserede personer.

Korrespondance: Lars K. Poulsen, Allergiklinikken, FIN 7551, Laboratoriet for Medicinsk Allergologi, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: lkpallgy@inet.uni2.dk

Antaget: 31. oktober 2004

Interessekonflikter: Jørgen Nedergaard Larsen er ansat af ALK-Abelló A/S

Nedenstående litteratur er omfattende, kapitelinddelte referenceværker inden for området. Henvisninger til originallitteratur inden for enkelte af artiklens emner, kan fås ved henvendelse til forfatterne.

**Litteratur**

1. Lockey RF, Bukantz SC, Bousquet J, eds. Allergens and Allergen Immunotherapy. Third ed. Clinical Allergy and Immunology 18. New York: Marcel Dekker Inc., 2004: 808 sider.
2. Adkinson NF, Busse W, Bochner B et al, eds. Allergy, principles and practice. Sixth edition. Vol. I and II. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book, Inc., 2003: 1.804 sider.
3. Kay AB, ed. Allergy and allergic diseases. Vol. 1 and 2. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997: 1.738 sider.