



FAKTABOKS

Dansk Kolinesterase Kartotek

Dansk Kolinesterase Kartotek (DKK) modtager henvisning om patienter, hvis der er mistanke om forlænget virkningsvarighed af suxamethon eller mivacurium i forbindelse med anæstesi.

DKK tilbyder også udredning af patienternes pårørende.

Mutationer af *BCHE* er hovedårsag til forlænget virkningsvarighed af suxamethon og mivacurium.

Henvisninger sammen med blodprøver sendes til kartotekets ledende sekretær: Lægeseekretær Anita Filrup, Anæstesiologisk Afdeling I65F10, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev, e-mail: dkk@regionh.dk

Yderligere oplysninger om DKK kan findes på internettet ved at søge: Kolinesterase Herlev

redning for genetiske varianter i *BCHE*. På denne måde undgås gentagne tilfælde af *awareness* og uopdaget forlænget virkningsvarighed.

Objektiv neuromuskulær monitorering bør benyttes i alle situationer, hvor der administreres et neuromuskulært blokerende middel, også de normalt korttidsvirkende suxamethon og mivacurium.

KORRESPONDANCE: *Katrine Zwicky Eskildsen*, Anæstesiologisk Afdeling I, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: k-eskildsen@hotmail.com

ANTAGET: 5. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Viby-Mogensen J, Hanel HK. A Danish cholinesterase research unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:405-12.
2. Gätke MR, Bundgaard JR, Viby-Mogensen J. Two novel mutations in the *BCHE* gene in patients with prolonged duration of action of mivacurium or succinylcholine during anaesthesia. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:995-9.
3. Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980;53:517-20.
4. Lockridge O, Masson P. Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology* 2000;21:113-26.
5. Viby-Mogensen J. Succinylcholine neuromuscular blockade in subjects homozygous for atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1981;55:429-34.
6. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E et al. Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:314-8.
7. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009;64(suppl 1):10-21.
8. Plaud B. Neuromuscular monitoring, residual blockade, and reversal: time for re-evaluation of our clinical practice. *Can J Anaesth* 2013;60:634-40.
9. Møllerup HM, Gätke MR. Butyrylcholinesterase gene mutations in patients with prolonged apnea after succinylcholine for electroconvulsive therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:82-6.
10. Nielsen CV, Palmqvist DF, Thomsen JL et al. Postoperative residual curarisation in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Eur J Anaesth* 2013;30:148.
11. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA. Fører evidens til ændret klinisk praksis? *Ugeskr Læger* 2005;167:3878-82.
12. Santaripa L, Grandone I, Contaldo F et al. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:31-9.
13. Bretlau C, Soerensen MK, Vedersøe ALZ et al. Response to succinylcholine in patients carrying the k-variant of the butyrylcholinesterase gene. *Anesth Analg* 2013;116:596-601.
14. Whittaker M. *Cholinesterases*. Basel: Karger, 1986.
15. Sipes G. *Comprehensive toxicology*. Second ed. London: Elsevier, 2010.

Aluminiumallergi og granulomer som følge af vaccination hos børn

Rosa Marie Ø. Andersen, Claus Zachariae & Jeanne Duus Johansen

STATUSARTIKEL

Hud- og Allergifdelingen, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V10130633

En række vacciner på det danske marked, inklusive vacciner i det danske børnevaccinationsprogram, indeholder aluminium i form af forskellige salte. Metallet fungerer som et adjuvans, som øger vaccinationens immunstimulerende effekt.

Aluminium kan give kontaktallergi, en type IV-reaktion, der involverer T-lymfocytter i immunsystemet og klassisk viser sig som eksem, når et allergen kommer i kontakt med huden. Aluminium er specielt, ved at det i modsætning til andre kontaktallergener sjældent giver allergi ved almindelig direkte kontakt med huden, da de fleste allergitilfælde ses, når det injiceres som salte i forbindelse med vaccinationer. Allergi over for aluminium efter en vaccination viser

sig typisk som persisterende kløende subkutane knuder, vaccinationsgranulomer, der hvor vaccinen er givet.

I et større svensk studie [1] undersøgte man i perioden 1991-2000 for første gang hyppigheden af vaccinationsgranulomer efter vaccination mod kighoste, difteri og stivkrampe. Her fandt man en overraskende høj incidens på 0,85% af de kløende granulomer, som for de flestes tilfælde persisterede i årevis.

Det er vigtigt som læge at kende til vaccinationsgranulomers eksistens samt udredningen og forløbet af lidelsen, da manglende relevant håndtering af tilstanden kan føre til uro og angst hos forældrene og unødvendig udredning for malignitet [2].

VACCINEADJUVANSER OG ALUMINIUMHOLDIGE VACCINER I DANMARK

Adjuvanser er essentielle hjælpestoffer i ikkelevende vacciner. Dette skyldes, at de fleste ikkelevende vacciner er dårlige til induktion af det adaptive immunforsvar, medmindre de bliver kombinerede med adjuvanser [3].

Aluminiums rolle som adjuvans blev første gang beskrevet i 1926 [4]. *Glenny et al* påviste, at injektion med difteritoksin i kombination med aluminiumsulfat i marsvin inducerede et stærkere antistofrespons end injektion med difteritoksin alene.

Til trods for at vaccinerne med aluminiumadjuvanser er blevet benyttet i lang tid, er måden, hvorpå immunforsvaret stimuleres, stadig dårligt belyst. Mulige mekanismer er foreslået af flere [5-7]. Det er generelt accepteret, at det innate immunforsvar er en vigtig del af aktiveringen af det adaptive. Adjuvanser menes at virke ved at aktivere det innate immunforsvars celler. Man mener, at aluminium især aktiverer antigenpræsenterende og inflammatoriske celler, hvilket fører til aktiveringen af lymfocytter som del af det adaptive immunforsvar, som igen fører til dannelsen af antistoffer.

Der er to hovedtyper af aluminiumadjuvanser: aluminiumhydroxid og aluminiumfosfat. Forskellig overfladespænding og opløselighed giver de to adjuvanser forskellige egenskaber. Begge typer benyttes i vacciner, der findes på det danske marked.

I **Tabel 1** gives et overblik over de aluminiumholdige vacciner, som blev benyttet i Danmark pr. primo september 2013. Aluminium indgår også som adjuvanser i præparater til hyposensibilisering ved allergi, som ligeledes kan give granulomer [8], men vil ikke blive omtalt yderligere i denne artikel.

ALUMINIUMALLERGI OG GRANULOMER

Aluminiumallergi, som ellers anses for at forekomme relativt sjældent, kan ses ved vaccination eller hyposensibilisering med aluminiumadjuvanser [9, 10].

Allergien påvises ved epikutantest, som er en in vivo diagnostisk test, hvor man applicerer det mistænkte allergen under okklusion på et mindre hudområde i to døgn, hvorefter huden på teststedet i løbet af en uge bedømmes flere gange for kliniske tegn på en allergisk reaktion (**Figur 1A**).

Aluminiumallergi efter vaccination viser sig klinisk på injektionsstedet som kløende subkutane knuder, kaldet granulomer, som bl.a. består af makrofager. Ved granulomdannelse kaldes disse celler ofte epiteloïdceller pga. det typiske histologiske billede [11]. Forandringerne kan ses både dermatalt og subkutant [12].



TABEL 1

Overblik over de aluminiumholdige vacciner, som benyttes i Danmark pr. primo september 2013.

Vaccine	Producent	Type	Dosis Al ³⁺ , mg
<i>HPV</i>			
Gardasil	Sanofi Pasteur MSD	Aluminiumhydroxyfosfat	0,225
Silgard	MSD	Amorf aluminiumhydroxyfosfatsulfat	0,225
Cervarix	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumhydroxidhydrat	0,5
<i>Difteri-tetanus</i>			
Di-Te-Ki-Pol (/Act-Hib)	Statens Serum Institut	Aluminiumhydroxidhydrat	1
Di-Te-booster	Statens Serum Institut	Aluminiumoxidhydrat	0,5
Di-Te-Ki-booster	Statens Serum Institut	Aluminiumhydroxidhydrat	0,5
Di-Te-Ki-Pol-booster	Statens Serum Institut	Aluminiumhydroxidhydrat	0,5
Difterivaccine »SSI« primærvac.	Statens Serum Institut	Aluminiumoxidhydrat	1
Difterivaccine »SSI« revac.	Statens Serum Institut	Aluminiumoxidhydrat	0,5
Tetanusvaccine »SSI«	Statens Serum Institut	Aluminiumoxidhydrat	1
<i>TBE</i>			
Tico Vac	Baxter	Aluminiumhydroxid	0,35
Tico Vac junior	Baxter	Aluminiumhydroxid	0,17
<i>Pneumokok</i>			
Prevenar 13	Pfizer	Aluminiumfosfat	0,125
<i>Meningokok gruppe C</i>			
NeisVac-C	Baxter	Aluminiumhydroxid	0,5
<i>Hepatitis</i>			
Twinrix (hepatitis A + B)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumhydroxid	0,05
		Aluminiumfosfat	0,4
Twinrix paediatric (hepatitis A + B)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumhydroxid	0,025
		Aluminiumfosfat	0,2
Ambirix (hepatitis A + B til børn)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumfosfat	0,4
		Aluminiumhydroxid	0,05
Havrix (hepatitis A)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumhydroxid	Uoplyst
Vaqta (hepatitis A)	Sanofi Pasteur MSD	Amorf aluminiumhydroxidfosfatsulfat	0,225
		Amorf aluminiumhydroxidfosfatsulfat	0,225
Engerix-B (hepatitis B)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumhydroxidhydrat	0,50
Fendrix (hepatitis B, ved nyreinsufficiens)	GlaxoSmithKline Pharma	Aluminiumfosfat	0,50

HPV = humant papillomvirus; TBE = tick-borne encephalitis

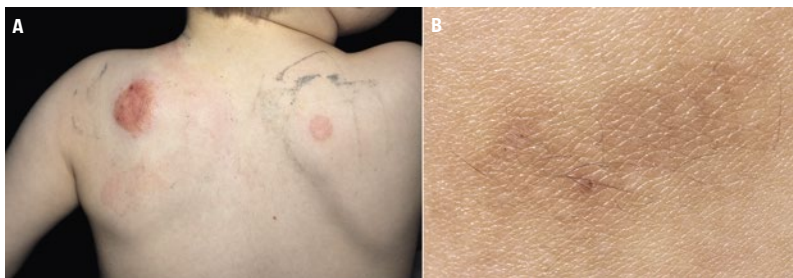
Granulomet kan muligvis udvikles, hvis aluminium ikke som tilsigtet føres med antigenet fra vaccinationsstedet til de regionale lymfeknuder, men forbliver lokalt. Ved histopatologisk undersøgelse af vaccinationsgranulomer kan aluminium påvises ved specialfarvning og atomabsorptionsspektrometri [13, 14].

INCIDENS OG SYMPTOMER

Svenske studier fra 1990'erne viste en incidens på 645 børn med granulomer ud af 76.000, der var vac-

 FIGUR 1

A. Positiv epikutantest over for aluminium hos en toårig dreng. Til venstre ses stærkt positiv reaktion på test med 2% aluminiumchloridhexahydrat, til højre positiv reaktion på et tomt aluminiumskammer. **B.** Eksem, hyperpigmentering og -trikose over et vaccinationsgranulom hos en treårig dreng.



cinerede mod kighoste, stivkrampe og difteri med en vaccine fra Statens Serum Institut, hvilket svarer til 0,85% [1]. Incidensen af granulomerne var angiveligt lige så stor i en gruppe børn, hvor alle vaccinationer var givet subkutan, som i en gruppe, hvor de alle var givet intramuskulært [1]. I et opfølgende studie rapporterede man om yderligere 100 tilfælde blandt de 76.000 børn, hvilket gav en samlet incidens på 0,98% [15].

Senere er vacciner fra andre store producenter påvist at kunne give lignende symptomer, uden at det er muligt at sammenligne hyppigheden af bivirkningerne [16].

Medianintervallet fra vaccination til debut af symptomer i de svenske studier fra 1990'erne var tre måneder (spændvidde: fra to uger til fem år) [1]. I et senere studie fandt man, at mediantiden fra første symptom til diagnose var otte måneder i en region, hvor sygeplejersker var uddannet i at genkende tilstanden, og to år i andre regioner. Samtidig kom 24 ud af 64 (38%) af rapporterne om granulomer fra regionen med de specialuddannede sygeplejersker, til trods for at denne region kun bidrog med 4% af den samlede årlige kohorte af nyfødte i hele Sverige [16]. Studiets resultater tyder på, at forekomsten af vaccinationsgranulomer er underestimeret.

Granulomerne er 3-25 mm i diameter, faste, aflange eller runde knuder, der er lokaliseret subkutan. I nogle tilfælde ses en synlig bule under huden [16]. Børnene har intens og langvarig kløe i granulomet [1, 9, 16]. I et studie havde 207 ud af 645 (32%) af børnene hyperpigmentering, hypertrikose (Figur 1B) og eksem over det kløende granulom [1]. Symptomerne forværredes ved samtidig øvre luftvejsinfektioner i 39% af tilfældene.

Aluminiumforbindelser anvendes i solcremer, antiperspiranter og i metalgenstande.

Blandt 64 børn med vaccinationsgranulomer rapporterede forældrene, at 11 (17%) havde symptomer på allergisk kontakteksem ved kontakt med f.eks. aluminiumholdige deodoranter, kosmetik, cremer eller knapper [16].

Aluminium findes naturligt i en række fødevarer, som oftest i små mængder. Der kan forekomme afsmittning af aluminium til maden fra køkkengrej eller emballage [17]. Der er ingen videnskabelige undersøgelser af, om aluminium i maden spiller en rolle for symptomerne.

FORLØB

Erfaringerne fra de svenske studier viser, at der typisk er en initialfase med daglig intens kløe fra granulomerne, hvor barnet krads sig meget, efterfulgt af en periode med intermitterende symptomer til ophør [16]. I det første store svenske studium havde 75% af børnene stadig symptomer efter fire år som median med en spændvidde på 0,5-9 år [1].

I de svenske studier fik i alt 376 af 495 (76%) af børnene med granulomer påvist aluminiumallergi ved efterfølgende epikutantest [15]. I et andet studium havde 60 ud af 63 (95%) børn en positiv epikutantest for aluminium.

Hos 241 børn, som tidligere havde fået påvist aluminiumallergi pga. vaccination, gentog man epikutantesten med aluminium 5-9 år efter første test [15]. Man fandt, at kun 23% stadig havde en positiv test. Et negativt resultat sås hyppigere hos børn, der ikke havde persisterende kløe på vaccinationsstedet, jo ældre børnene var, og jo længere tid der var gået fra vaccinationen til allergitesten.

Blandt 40 børn, som havde nået alderen for revaccination, havde 25 fået boostervaccinen intramuskulært i overarmen, af dem fik to (8%) nye granulomer. Muligvis var børnene med de sværeste symptomer ikke blevet revaccineret [16].

Studiernes resultater tyder på, at aluminiumallergien svækkes eller forsvinder hos hovedparten, og at revaccination intramuskulært med aluminiumholdige vacciner hos de fleste ikke giver nye granulomer.

Granulomer og aluminiumallergi synes at kunne afholde en ikke ubetydelig andel fra at følge vaccinationsprogrammet og dermed opnå optimal beskyttelse mod alvorlige infektionssygdomme.

STATUS I DANMARK

Der blev i 1986 rapporteret om aluminiumallergi og granulomer hos 13 børn i Danmark [9]. I et senere studie fra 1992 blev 21 børn fulgt i 1-8 år. De havde haft granulomer igennem mere end et år pga. vaccination med Di-Te-Pol-vaccinen fra Statens Serum Institut (SSI) [18]. Symptomerne forsvandt hos fem af

børnene og blev færre hos 11, mens fem børn fortsat havde uændret symptomer ved studiets afslutning.

I Danmark er incidensen af vaccinationsgranulomer ukendt. Der har tidligere kun været få indberetninger til bivirkningsdatabasen hos Lægemedelstyrelsen. Således var der i perioden 2008-2011 pr. år gennemsnitligt fem indberetninger om vaccinationsgranulomer efter vaccinationer med vacciner i det danske vaccinationsprogram. I 2012 steg antallet af indberetninger til 28, heraf tre hos voksne, mens der allerede i første halvår af 2013 har været 28 indberetninger, heraf to hos voksne.

UDREDNING OG BEHANDLING

Læger, som har mistanke om vaccinationsgranulomer hos en patient, kan viderehenvise patienten til vurdering og epikutantest for aluminiumallergi hos en dermatolog.

Der findes ingen studier af behandling af tilstanden. Behandlingen tilsigter at mindske kløen. Hvis der er eksem, kan der behandles med gruppe 2-topikal kortikosteroid en gang dagligt i 2-3 uger. Topikal applikation af kortikosteroid kan næppe påvirke selve granulomet væsentligt. Granulomer kan forsøges behandlet med intralæsionel triamcinolonacetonid 5-10 mg/ml i alt 2-3 gange med en måneds mellemrum.

Vaccinationsgranulomerne og aluminiumallergien anmeldes via Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

VIDERE VACCINATION

SSI producerede tidligere en aluminiumfri Di-Te-vaccine, denne produceres ikke længere. Risikoen for udvikling af vaccinationsgranulomer anses for at være mindre ved intramuskulær injektion end ved subkutan injektion, og siden april 1999 har anbefalingen i Danmark derfor været at give alle aluminiumholdige vacciner intramuskulært [19]. Det nævnes i litteraturen, at det ved intramuskulær vaccination af børn kan være vanskeligt at udelukke, at dele af vaccinen deponeres mere superficielt end intenderet [16]. Dette kan muligvis forklare fremkomsten af et subkutant granulom ved intramuskulær injektion.

Revaccination med aluminiumholdige vacciner med risiko for gendannelse af granulomer skal opvejes mod risikoen for at blive smittet med en potentiel livsfarlig infektion. SSI anser risikoen for recidiv som værende lav ved korrekt intramuskulær injektionsteknik og påpeger i øvrigt, at der ikke er beskrevet alvorlige systemiske reaktioner efter vaccination med en aluminiumholdig vaccine hos en person med aluminiumallergi [20]. I ovennævnte svenske studium fik to børn ud af 25 (8%) granulomer ved revaccination [16].



FAKTABOKS

Vacciner, som indeholder aluminiumadjuvanser, kan give aluminiumallergi med dannelse af kløende subkutane granulomer.

Aluminiumadjuvanser benyttes bl.a. i vacciner i det danske børnevaccinationsprogram som f.eks. Di-Te-Ki-Pol- og humant papillomvirus-vaccinen.

Større studier fra Sverige tyder på en incidens af granulomer på ca. 1% blandt vaccinerede børn.

Granulomerne kan være til stede i flere år, men kløen vil som oftest langsomt aftage. Aluminiumallergien ser også ud til at aftage eller forsvinde hos de fleste.

Revaccination intramuskulært med aluminiumholdig vaccine synes at tåles af de fleste, uden at der igen opstår granulomer.

Man kan som sundhedsfaglig person få vejledning til videre vaccination og anden forebyggelse hos SSI's rådgivningslinje. Antistofniveauet af tetanus og difteri efter allerede givne vacciner kan være vejledende for varigheden af beskyttelsen.

KORRESPONDANCE: Jeanne Duus Johansen, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergifdelingen, Gentofte Hospital, Niels Andersens vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: jeanne.duus.Johansen@regionh.dk

ANTAGET: 6. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64-9, 2004;22:1586.
- Bergfors E, Lundmark K, Nyström Kronander U. A child with a long-standing, intensely itching subcutaneous nodule on a thigh: an uncommon (?) reaction to commonly used vaccines. *BMJ Case Rep* 2013;bcr2012007779.
- Hogensch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol* 2013;3:406.
- Glenny AT, Pope CG, Waddington H et al. Immunological notes. XVI1-XXIV. *J Pathol Bacteriol* 1926;29:31-40.
- Aimanianda V, Haensler J, Lacroix-Desmazes S et al. Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminum adjuvants. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:287-95.
- Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009;9:287-93.
- Kool M, Fierens K, Lambrecht BN. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. *J Med Microbiol* 2012;61:927-34.
- García-Patos V, Pujol RM, Alomar A et al. Persistent subcutaneous nodules in patients hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995;131:1421-4.
- Frost L, Johansen P, Pedersen S et al. Persistent subcutaneous nodules in children hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368-72.
- Veien NK, Hattel T, Justesen O et al. Aluminium allergy. *Contact Dermatitis* 1986;15:295-7.
- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2012:54-5.
- Maubec E, Pinquier L, Viguier M et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:623-9.
- Fawcett HA, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminum. *Arch Dermatol* 1984;120:1318-22.
- Croce S, Lhermitte B, Tomasello C et al. Late-onset vaccination-induced subcutaneous pseudolymphoma. *Ann Pathol* 2008;28:146-9.
- Gente Lidholm A, Bergfors E, Inerot A et al. Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis* 2013;68:286-92.
- Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr* 2013;172:171-7.
- www.foedevarestyrelsen.dk (14. okt 2013).
- Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK. Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 1992;26:304-6.
- Statens Serum Institut EPI-NYT nr. 16, 1999.
- Statens Serum Institut EPI-NYT nr. 5, 2003.