

# Läkemedelsallergins epidemiologi

## SAMMANFATTNING

Läkemedelsallergi/läkemedelsöverkänslighet (DA/DH) är paradoxalt nog både underrapporterat och överskatat. Den verkliga prevalensen av DH i befolkningen är okänd, och förblir svår att bedöma. Bristerna i ICD-10 har uppmärksammats när det gäller dokumentation av allergier och överkänslighetssjukdomar, inklusive DH, och införandet av ett avsnitt som riktar sig mot «allergiska och överkänslighetsreaktioner» inom den kommande ICD-11 ramen, gör det möjligt att ge en korrekt bild av dessa tillstånd i globala hälsoregister. Tjugosex begrepp som täcker hela spektrumet av DH omgrupperas i detta kapitel.

När resultaten av populationsbaserade anafylaxidata över flera decennier analyseras, är det möjligt att många läkemedelsrelaterade anafylaxier, som lett till sjukhusinläggningar och dödsfall kodats som «ospecificerad orsak» i register och därför underskattats.

I vilken utsträckning genetiska faktorer bidrar till biverkningar varierar beroende på läkemedel, och på typen av reaktion. Genetisk testning är utan tvekan det mest framträdande kliniskt relevanta framsteget i primär prevention gällande DH.

Syndromet multipel läkemedelsöverkänslighet bör reserveras för fall där diagnos av DH har gjorts genom lämplig medicinsk utvärdering. Det krävs en definitiv diagnos för DA/DH, för att kunna använda lämpliga förebyggande åtgärder. Felklassificering, baserat enbart på klinisk historia utan ytterligare tester, kan påverka behandlingsalternativ och leda till användningen av dyrare, mindre effektiva eller mer toxiska läkemedel.

ANCA M CHIRIAC<sup>1,2</sup> OCH PASCAL DEMOLY<sup>1,2</sup>

Allergi och överkänslighet, vilka ursprungligen uppfattades som sällsynta och sekundära sjukdomar, är snabbt växande problem världen över, och många rapporter de senaste 20 åren tyder på att världen har att göra med en allergiepidemi (1).

Läkemedelsallergi/läkemedelsöverkänslighet (DA/DH) förblir det svarta fåret i familjen av allergiska sjukdomar. Iatrogen är av naturen i strid med det primära syftet med ett läkemedel, (*medicamentum* från latinets *medicare*, att ge ett bote-medel, något som botar eller lindrar) och detta tillstånd är paradoxalt nog både underrapporterat och överskatat (2). Om dokumentationen inte kan ge tillförlitliga data om DH, kommer dålig förståelse för dess naturalhistoria och bristande kunskap om dess epidemiologi, som konsekvens medföra att möjligheten att få säker diagnos begränsas till några få högt kvalificerade centra.

## Vad finns i ett namn:

### DH nomenklaturen

«Det, som ros vi kalla, med annat namn dock lika ljuvligt doftar».

Vi håller med Julias klagan<sup>1</sup>. Men om vi inte namnger en ros, en ros, är det osannolikt att vi skulle vara exakta när vi räknar rosorna i vår trädgård. Den nomenklatur som rekommenderas av World Allergy Organization (3) (FIGUR 1, SIDAN 8) är specifik och anpassad till allergologer, och underlättar rapporter om DH-prevalens i olika kohorter och grundlig medicinsk utvärdering av läkemedelsallergi, dvs. följer nedströms. Ändå, trots det faktum att varje vårdgivare kan möta det, är DH inte tillräckligt spårad uppströms, i internationella informationssystem som den internationella klassifikationen av sjukdomar (ICD). För att korrigera detta, har de förenade akademiska allergiorganisationerna<sup>2</sup> samordnat ansträngningarna för att tillhandahålla en bättre klassificering av alla allergiska sjukdomar, inklusive DH, i den kommande ICD-11 (11<sup>th</sup> version).

Medan bristerna i ICD-10 uppmärksammats när det gäller dokumentation av allergier och överkänslighetssjukdomar (4-6), är det viktigaste resultatet av denna process införandet av ett avsnitt som riktar sig mot «allergiska och överkänslighetsreaktioner» inom den kommande ICD-11,

<sup>1</sup> Department of Pulmonology, Division Of Allergy, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France;

<sup>2</sup> UPMC Univ Paris 06, UmrS 1136, Equipe – Epar – IpleSP, Sorbonne Universités, Paris, France.

### KONTAKTADRESS:

Dr Anca Mirela Chiriac  
Allergy Unit  
Arnaud de Villeneuve Hospital  
University Hospital of Montpellier  
371, Avenue du Doyen Gaston Giraud  
Fr-34295 Montpellier Cedex 5  
A-Chiriac@Chu-Montpellier.fr

<sup>1</sup> Ur Shakespears *Romeo & Julia*

<sup>2</sup> European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the World Allergy Organization (WAO), the American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) and then the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology (SLAAI), the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI), and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI).



Den verkliga prevalensen av läkemedelsöverkänslighet i befolkningen är okänd, och förblir svår att bedöma på grund av bristande diagnos. Felklassificering, baserat enbart på klinisk historia utan ytterligare tester, kan påverka behandlingsalternativ i negativ riktning.

så att hela bilden ges av dessa tillstånd, som tidigare varit underrapporterade eller felaktigt klassificerade i globala hälsoregister. Tjugosex begrepp (TABELL 1, SE SIDAN 9) som täcker hela spektrumet av manifestationer av DH omgrupperas i detta kapitel (6).

### Vad ryms i en siffra:

#### *Prevalens och incidens av DH*

Den verkliga prevalensen av DH i befolkningen är okänd, och den förblir svår att bedöma på grund av varierande studiepopulationer, utformning, läkemedel och typer av DH. Som ett exempel är beteckningen antibiotikaallergi så frekvent som 10–20%, med högre siffror för inlagda patienter jämfört med befolkningen i allmänhet. Dock visar det sig efter en grundlig genomgång av läkemedelsallergier att enbart ungefär en av fem patienter verkligen är allergiska (7).

Data på incidensen kommer från svår DH (antingen omedelbar eller icke-omedelbar) och eftersom dessa patienter ofta kräver sjukhusinläggningar, kan data hämtas från nationella databassystem eller andra nationella eller sjukdomsspecifika register t.ex. det europeiska registret för allvarliga kutana biverkningar, RegiSCAR) mot läkemedel (8), och det franska aller-

ginätverket för vaksamhet mot svår anafylaxi. De måste alla tolkas mot bakgrund av urval och diagnostisk bias.

När man analyserar resultaten av populationsbaserade anafylaxidata över flera decennier, bör man ha i åtanke att kodningssystemet ICD-9, som användes till 1998, inte hade någon relevant kod för att välja läkemedelsinducerad anafylaxi och ICD-10 är missvisande i detta avseende. Därför är det möjligt att många medicineringsrelaterade anafylaxier, som lett till sjukhusinläggningar och dödsfall kodas som «ospecificerad orsak» i register, vilket resulterar i bristande erkännande av denna orsak. Tanno et al (9) reviderade den brasilianska dödlighetsdatabasen (ursprungligen analyserad 2011) (10) med hjälp av den nya strukturen för ICD-11. Antalet fastställda läkemedelsinducerade anafylaktiska dödsfall ökade från 189 till 317 (67% ökning), vilket understryker betydelsen av kodningsverktyg för att förbättra kvaliteten på nödvändiga officiella data och synliggöra ovanliga sjukdomar av intresse för folkhälsan.

I tre nyligen publicerade populationsbaserade studier, som spänner över de senaste årtiondena, var läkemedel den ledande orsaken (bland kända utlösande faktorer) av anafylaxi-

relaterade dödsfall i USA (11), liksom i Storbritannien (12) och Australien (13). En 2 till 3-faldig ökningstrend i dödsfall märktes under samma tid i USA och Australien (nådde en topp på 0.051 fall respektive 0,013 fall/100 000 personår), men inte i Sverige. Stigande ålder identifierades som en riskfaktor i alla studier av läkemedelsinducerad anafylaxi med dödlig utgång, med en topp i det 6:e–7:e decenniet av livet. I USA var dödsfallen betydligt vanligare bland afro-amerikaner. De tre oftast orsakande läkemedlen var antibiotika (särskilt betalaktamer, BL), följt av antingen allmänna anestesimedel eller kontrastmedel. Emellertid var upp till 75% av läkemedlen ospecificerade.

### Vad finns i en gen:

#### *Genetiskt relaterade riskfaktorer för DH*

Farmakogenetik och farmakogenomik behandlar betydelsen av genetiska faktorer för läkemedels effektivitet och biverkningar (adverse drug reactions ADR). Motulsky påvisade 1957 den genetiska grunden för läkemedelsbiverkningar:

«ärfylliga genkontrollerade enzymatiska faktorer avgör varför, med identisk exponering, vissa individer blivit 'sjuka', medan andra inte påverkas» (14).

Femtio år senare, tror han att «det finns en tendens till att hoppas för mycket på de framtida effekterna av farmakogenetik eller personlig medicin. Betydligt mer grundläggande forskning krävs av akademiska och kliniska forskare, och av kliniker och forskare inom läkemedels- och bioteknik innan breda kliniska tillämpningar av farmakogenetik och farmakogenomik kommer att realiseras»(15).

I vilken utsträckning genetik bidrar till biverkningarna varierar beroende på läkemedel, och på typen av reaktion. Genotyp-associerade riskfaktorer för DH har undersökts, för både omedelbar och fördröjd DH, samt för de vanligaste framkallarna av DH, nämligen BL och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) (16). Breda associationsstudier av genom (Genome-wide association studies, GWAS) söker efter singelnukleotid polymorfismer (SNP) den potentiella risk-allelen för DH. När SNP har identifierats, genomförs replikeringsstudier i olika populationer, för att validera de ursprungliga slutsatserna. Hittills har GWAS för BL och NSAID inte varit bidragande och det verkar osannolikt att screening för någon av de identifierade SNP skulle ha tillräcklig prediktiv förmåga för att ge klinisk nytta. Studier med fördröjd DH för ett begränsat antal

andra läkemedel har varit mer mångsidiga och robusta. Således finns ett starkt samband mellan HLA – B \* 5701 uttryck och överkänslighet mot abakavir (oddskvot = 960) som har lett till utvecklingen av prediktiva testningsstrategier och märkningsinformation för läkemedlens informationsblad (17). Detsamma gäller för farmakogenetisk testning för HLAB\*1502 före karbamazepin-behandling av patienter med viss asiatisk härkomst (Han-kineser, oddskvot = 2504 för att utveckla Stevens-Johnson syndrom) (17). Dessutom finns bevis som stödjer kostnadseffektiviteten för genotypning före behandling med dessa läkemedel (18). Genetisk testning är utan tvekan det mest framträdande kliniskt relevanta framsteget i primär prevention gällande DH.

#### Vad döljs i en berättelse:

##### Att identifiera potentiella sensibiliserares för primär/sekundär DH prevention

Epidemiologiska data om DH-reaktioner på narkos, från Skandinavien, var grunden för «Pholcodinehistorien» i början av 2000-talet. Identifieringen av pholcodine (Tussidyl®, hostmedicin) som en potentiell sensibiliserares för allergi mot efterföljande neuromuskulärt blockerande ämnen (NMBA), (på grund av strukturella

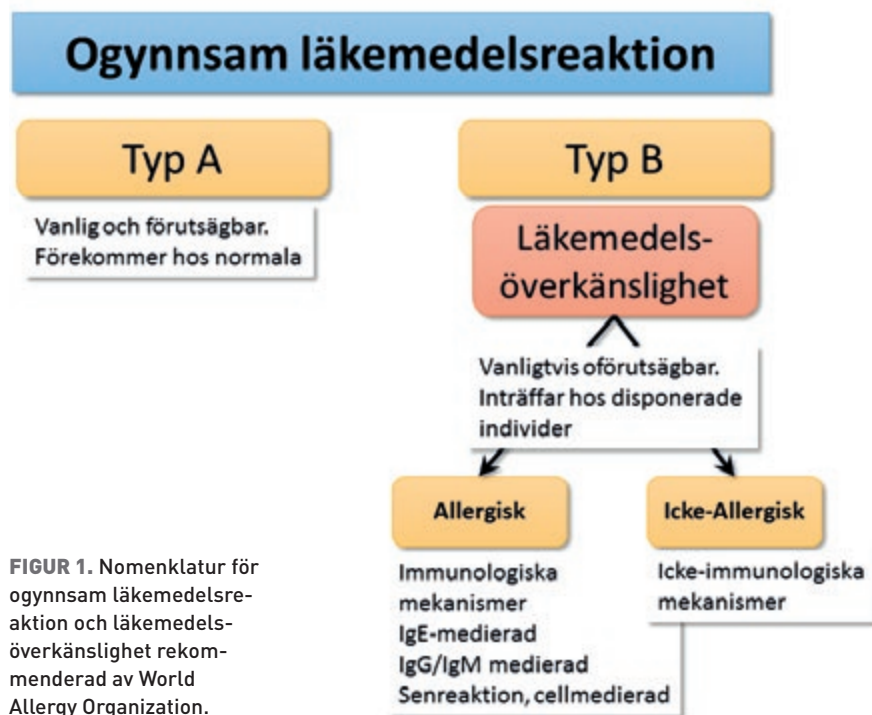
relationer) ökade medvetenheten om denna produkt och har lett till nationella föreskrifter om marknadsföring och försäljning. Den europeiska läkemedelsmyndigheten tillät att godkännanden för försäljning av folkodin får upprätthållas i hela europeiska unionen, men ville ha fler studier (19). En nationell fall-kontroll studie pågår för närvarande i Frankrike, för att identifiera vilken roll pholcodin exponering har i efterföljande NMBA-allergi. I andra länder (Norge) har folkodin helt enkelt dragits tillbaka från marknaden.

På andra sidan Atlanten, gör Platts Mills et al också (sin egen) historia under samma period (20). Den höga förekomsten (upp till 20 %) av cetuximab-relaterade infusionsreaktioner med en specifik geografisk fördelning, ledde till identifiering av den sensibiliserande händelsen, dvs. fästingbett. Efter fästingbett, inducerar den orsakande epitopen, kolhydraten alpha-gal, (galaktos-alpha-1,3-galaktos, som finns i fästingar men inte i hominoider) det IgE-svar som känner igen samma oligosackarid i den biologiska agensen cetuximab. Food and Drug Administration har ännu inte rekommenderat alpha-gal IgE-testning före administrering av cetuximab, men allergologer tror på dess nytta, åtminstone i en undergrupp av riskpatienter.

#### Och slutligen... Vad händer om namnet inte är rätt?

##### Syndromet multipel läkemedelsöverkänslighet

Ca 30 % av patienterna som söker på en enhet för läkemedelsallergi uppger «multipla läkemedelsallergier» (21). Syndromet multipel läkemedelsöverkänslighet (MDH) är en klinisk egendomlighet, som skiljer sig från korsreaktivitet (på grund av strukturella likheter, t.ex. BL antibiotika, gemensamma metaboliska vägar eller farmakologiska mekanismer, exempelvis NSAID:s) och uppblussande reaktioner (exacerbation av en befintlig DH vid tidigt byte av behandling till ett annat läkemedel). Termen MDH bör reserveras för fall där diagnos av DH har gjorts genom lämplig medicinsk utvärdering av läkemedelsöverkänslighet och bör inte användas (som det vanligtvis görs)



FIGUR 1. Nomenklatur för ogynnsam läkemedelsreaktion och läkemedelsöverkänslighet rekommenderad av World Allergy Organization.

## Komplexa överkänslighets-/allergiska sjukdomar

### Läkemedelsöverkänslighet

- Hudutslag av läkemedel
- Exantematösa läkemedelsutslag
- Läkemedelsinducerad urtikaria
- Läkemedelsinducerat angioödem
- Fixt läkemedelsutslag
  - Begränsat fixt läkemedelsutslag
  - Generaliserat fixt läkemedelsutslag
- Allergisk kontaktdermatit på grund av topikala läkemedel
- Allergisk kontaktdermatit på grund av systemiska läkemedel
- Eksematösa läkemedelsutslag
- Lichenoida läkemedelsutslag
- Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys beroende på läkemedel

- Läkemedelsinducerad Stevens-Johnsons syndrom
- Läkemedelsinducerad toxisk epidermal nekrolys
- Läkemedelsinducerad Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys
- DRESS syndrom
- Akneliknande och postulösa läkemedelsorsakade hudutslag
- Läkemedelsassocierad immunkomplex vaskulit
- Läkemedelsinducerad erythrodermi
- Läkemedelsinducerad knölrös, erythema nodosum
- Diverse specificerade kutana läkemedelsutslag

### Specifika organ- eller systemreaktioner på grund av läkemedelsöverkänslighet

- Läkemedelsassocierad immunkomplex artrit
- Läkemedelsinducerad aplastisk anemi
- Läkemedelsinducerad överkänslighet i levern
- Läkemedelsinducerad cytopeni
- Läkemedelsinducerad bronkospasm
- Läkemedelsinducerad rinit
- Allergisk konjunktivit orsakad av läkemedel
- Läkemedelsinducerad vaskulit
- Acetylsalisylsyra-inducerad astma
- Samters syndrom
- Multipelt läkemedelsöverkänslighets-syndrom

\* Läkemedelsinducerad anafylaxi ingår i underkapitel till «Anafylaxi»

**TABELL 1.** Läkemedelsöverkänslighet\* i det nya kapitlet «Allergiska tillstånd och överkänslighet» i ICD-11 [6].

som ett paraplybegrepp (t.ex. för självrapporterad DH). I två färskva retrospektiva rapporter som innefattar stora serier av patienter, där var och en täcker mer än ett decennium av utvärderingar av läkemedelsallergi, och som inbegriper olika kliniska presentationer av DH, diagnostiserades MDH hos 0,6 % av 1925 [22] respektive 0,56 % av 4612 [23] konsekutiva patienter. Vi är därför långt från antalet självrapporterade MDH som hävdas av de patienter som vi träffar i vår dagliga verksamhet. Emellertid visar studier utförda på patienter som lider av allvarliga kutana biverkningar, (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR), en betydligt högre prevalens av MDH, upp till 18 % fall av läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) [24]. Praktiker bör vara medvetna om denna speciella form av DH, och att omständigheterna kring uppkomsten (under en SCAR, speciellt DRESS), verkar vara en riskfaktor åtminstone för en undergrupp av patienter.

Det har blivit tydligt under åren, att det krävs en definitiv diagnos för alla misstankar om DA/DH, för att kunna använda lämpliga förebyggande åtgärder. Felklassificering, baserat enbart på klinisk historia utan ytterligare tester, kan påverka behandlingsalternativ, resultera i negativa konsekvenser och leda till användningen av dyrare, mindre effektiva eller mer toxiska läkemedel [2].

### REFERENSER

1. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 3-13.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
3. [http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy\\_web.pdf](http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf) Accessed October the 15th, 2016.
4. Tanno LK, Calderon M, Papadopoulos NG, Demoly P; EAACI/WAO Task force of a Global Classification of Hypersensitivity/Allergic diseases. Mapping hypersensitivity/allergic diseases in the International Classification of Diseases (ICD)-11: cross-linking terms and unmet needs. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 20.
5. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Demoly P; Joint Allergy Academies. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 24.
6. Tanno LK, Calderon MA, Demoly P; Joint Allergy Academies. New Allergic and Hypersensitivity Conditions Section in the International Classification of Diseases-11. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 383-8.
7. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 123-30.
8. <http://www.regiscar.org> Accessed October the 15th, 2016.
9. Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FE, Demoly P; Joint Allergy Academies. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy* 2016; Aug 18. doi: 10.1111/all.13006. [Epub ahead of print]
10. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy* 2012; 67: 783-9.
11. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1075-83.
12. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, lerodiakonou D, Harper N, Garcez T, Pumphrey R, Boyle RJ. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 956-63.
13. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 1099-110.
14. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835-7.
15. Motulsky AG, Qi M. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ecogenetics. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; 7: 169-70.
16. Khan DA. Pharmacogenomics and adverse drug reactions: Primetime and not ready for primetime tests. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 943-55.
17. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1285-1306.
18. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 771-93.
19. Florvaag E, Johansson SG. The Pholcodine Case. Cough Medicines, IgE-Sensitization, and Anaphylaxis: A Devious Connection. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 73-8.
20. Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 652-7.
21. Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 323-9.
22. Studer M, Waton J, Bursztejn AC, et al. [Does hypersensitivity to multiple drugs really exist?]. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139:375-80.
23. Chiriac AM, Bousquet PJ, Demoly P. Case-control study of a series of multiple drug hypersensitivity patients. *Drug Hypersensitivity Meeting 5 Programme*, available at <http://www.eaaci-dhm2012.com/>, 2012: p. 61-2.
24. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.