

Ett nytt ramverk för tolkning av IgE-sensibiliseringstester

Om anamnes och IgE-tester vägs samman kan patienten/familjen ta större ansvar för egenvård

Caroline Nilsson, Överläkare, Docent^{1, 2,3} Anna Nopp, Docent⁴

¹Institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset, Karolinska Institutet,

²Sachsska barn och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, ³Centrum för allergiforskning,

Karolinska Institutet, ⁴Institutionen för medicin Solna, Enheten för immunologi och allergi, Karolinska Institutet, och sjukhuset, Stockholm

Detta är en kortversion och svensk översättning av ett strategidokument från EAACI på uppdrag av EAACI

A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests

Graham Roberts, Markus Ollert, Rob Aalberse, Moira Austin, Victoria Cardona, Adnan Custovic, Audrey DunnGalvin, Philippe A Eigenmann, Filippo Fassio, Clive Grattan, Peter Hellings, Jonathan Hourihane, Edward Knol, Antonella Muraro, Nikolaos Papadopoulos, Alexandra F. Santos, Sabine Schnadt, Kassiani Tzeli Allergy. 2016 May 25. doi: 10.1111/all.12939.

This paper represents a summary of a position paper generated by a pan-EAACI task force supported by the Asthma Section, Dermatology Section, ENT Section, Immunology Section, Pediatric Section, Allergy Diagnosis Interest Group, Allied Health Interest Group, Drug Allergy Interest Group, Food Allergy Interest Group, JMA Working Group and Patient Group.

Introduktion

Allergier är de vanligaste kroniska sjukdomarna i Europa. I Sverige är cirka 40 % av befolkningen sensibiliserade dvs har IgE-antikroppar och många studier visar att ungefär hälften av dem som är sensibiliserade har allergiska symtom. Vanliga allergiska symtom är astma, rinit, konjunktivit, eksem, och anafylaxi. Många icke-allergiska sjukdomar ger liknande symtom som vid allergisjukdomar, vilket gör det viktigt med tillförlitliga allergitest. Allergiska sjukdomar kan delas in i IgE-förmedlad och icke-IgE-förmedlad allergi. IgE-förmedlad allergi ger snabbt insättande symtom efter exponering för allergenet, och är förknippad med specifika IgE-antikroppar (sIgE-ak) mot det aktuella allergenet. Denna översikt fokuserar på IgE-förmedlad allergi där det idag finns olika rutinmässigt använda kliniska tester för att undersöka förekomsten av sIgE-ak. Syftet med översikten är att förbättra allergisjukvården genom information om hur man kan väga samman patientens anamnes med testresultaten vilket ökar möjligheten till en korrekt allergidiagnos och i förlängningen ger ett bättre omhändertagande av patienten. Det är även viktigt att läkarna strävar efter att ge patienten en tydlig information av testresultatens betydelse för att göra det möjligt för patienten att ta ett större ansvar för sin egenvård.

Betydelsen av patient-, miljö- och samverkande faktorer vid tolkningen av IgE-sensibiliseringstester

Patientens anamnes är den viktigaste faktorn att ta hänsyn till om allergitestning ska utföras. Anamnesen är även avgörande för att läkaren på ett korrekt sätt ska kunna tolka resultatet från IgE-sensibiliseringstesterna (IgE-testerna). Hud-prick test (SPT) och serologisk analys av sIgE-ak mot allergen har använts under många år för att diagnostisera IgE-förmedlad allergi. SPT kan i anslutning till ett patientbesök ge omedelbar information om IgE-sensibilisering mot specifika allergener. För analys av sIgE-ak i serum krävs att blodprovet skickas till ett laboratorium där det testas mot allergenextrakt eller mot enskilda allergena komponenter. Den största nackdelen med testerna är att de påvisar ”sensibilisering” dvs. om det finns IgE-antikroppar, vilket inte alltid är kopplat till ”klinisk allergi”. För att säkerställa diagnosen skulle provokationer behöva genomföras vilka är kostsamma och ibland förknippade med allvarliga allergiska reaktioner.

Sannolikheten för en allergisk reaktion kan dock bedömas med hjälp av resultat från IgE-testerna. Denna sannolikhet påverkas av patientspecifika faktorer såsom patientens ålder, etnicitet, misstänkt tidigare reaktion, samexisterande allergiska sjukdomar som exempel eksem, geografisk region, pollenexponering och kost. Ålder har stor betydelse för hur testerna ska tolkas. Hos förskolebarn och framför allt de under 1 års ålder, kan en låg nivå av sIgE-ak leda till en hög risk att reagera allergiskt. Ett äldre barn med samma sIgE-ak nivå mot samma allergen kan däremot ha en låg risk för allergisk reaktion. En annan patientspecifik faktor är fysisk ansträngning, och behöver tas med i beräkningen för att ställa en sannolik diagnos utifrån testresultaten. Ansträngning kan förvärra och ibland vara en förutsättning för att den allergiska reaktionen ska utlösas. För att bättre uppskatta sannolikheten för klinisk allergi bör man därför ta hänsyn till anamnesen/patientspecifika faktorer (för-test) när resultatet från IgE-testerna tolkas. Bedömning av patientspecifika faktorer tillsammans med resultatet från IgE-testerna (efter-test) visar hur troligt det är att patienten har en klinisk allergi.

Förbättrad diagnostik genom att utvärdera SPT och sIgE-ak som kontinuerliga variabler

Traditionellt sett har pricktest och sIgE-ak delats upp i en positiv eller negativ test beroende på en godtycklig cut-off, vanligtvis en kvaddelstorlek på 3 mm i diameter för pricktest och 0,35 kU_A/l eller 0,1 kU_A/l för sIgE-ak vilket är den tekniska gräns då sIgE-ak kan detekteras. Det är ofta en kompromiss i frågan om hur användbara tester är då de med en god förmåga att upptäcka allergi oftast har en dålig förmåga att utesluta allergi och vice versa. Detta gäller även SPT och sIgE-ak. Även om dikotoma utfall (positivt/negativt test) är användbara på gruppnivå, är det mindre användbart för att tolka testresultat för enskilda patienter.

Att införa en kontinuerlig variabel med 95 % positiva prediktiva värden har bidragit till att ge läkarna ett patientperspektiv i stället för ett populationsperspektiv, och i och med det får man mer kliniskt relevant information från testresultaten. Tidigare studier har visat att barn med sIgE-ak mot ägg på 7 kU_A/L eller SPT kvaddel > 13 mm har en risk på 95 % att ha en äggallergi. De patienter som har SPT/sIgE-ak mot ägg under 13 mm/7 kU/l hamnar i en "gråzon" dvs. under det 95 % värdet.

Ett annat tillvägagångssätt bygger på att förhållandet mellan testresultat och sannolikheten för allergi beräknas med hjälp av logaritmisk regression (ett statistiskt test som ger ett resultat baserat på en kontinuerlig skala eller kurva) och som ger ett procenttal för sannolikheten för att en individ har en allergi. Denna typ av analys ger ett resultat som beräknas på "genomsnittliga" patienter.

Sammanvägning av patientspecifika faktorer med IgE-testresultatet för att förutsäga sannolikheten för allergi

Sannolikhetskurvor på gruppnivå kan användas för att uppskatta risken för allergiska symtom hos en "genomsnittspatient" med ett visst sIgE-ak-värde. Om man dessutom uppskattar hur troligt det är att de patientspecifika faktorer ("för-test") som patienten presenterar är allergiska kan informationen från "för-testen" användas tillsammans med IgE-tester ("efter-test") för att beräkna sannolikheten för en klinisk allergi dvs. sannolikheten för att ett en individ är allergisk jämfört med en person som inte har allergi. Även om detta tillvägagångssätt maximerar tillgänglig klinisk information har den inte fått så stor spridning bland kliniskt verksamma läkare kanske pga. bristen på referensområden och dess komplexitet.

Ett annat tillvägagångssätt är att skapa programmerbara beräkningssystem som väger samman patientspecifika faktorer med resultaten från IgE-testerna för att på så sätt ge en prognos av sannolikheten för klinisk allergi. Programmen bygger på logaritmiska regressionsmodeller med information från kliniska fall vilket medför att det är patienten snarare än befolkningen som är i fokus. Programmen ger en resultatsiffra som beskriver den procentuella risken för att en individ har en klinisk allergi (t.ex. 70 % sannolikhet för allergisk sjukdom). Modellen har validerats i andra sammanhang men mer information från olika regioner och allergener krävs innan den kan användas rutinmässigt. Modellen är lättanvänd för läkare och enkel för patienten att förstå och skulle kunna vara till hjälp vid tolkning av resultat som faller inom "gråzonen" dvs. under det 95 % positiva prediktiva värdet.

Resultat av IgE-tester ur ett patientperspektiv

Ibland använder läkarna IgE-tester som "allergitest" och patienter ser därför i allmänhet resultaten som en definitiv klinisk diagnos. Läkarna måste hjälpa patienter att förstå att dessa tester inte helt kan utesluta eller bekräfta en allergi. Inte heller kan de förutsäga svårighetsgraden av reaktionerna. En förståelse för detta är en förutsättning för patienten att ska kunna ta ansvar för sin egenvård. Det är viktigt att diskutera säkerheten av riskanalysen för att en enskild patient ska lita på resultaten och undvika allergenet eller genomgå en provokation för att säkerställa diagnosen. Enskilda patienter kan ha olika önskemål om vilka IgE-tester som ska användas och testresultaten måste hanteras därefter.

Sammanfattning

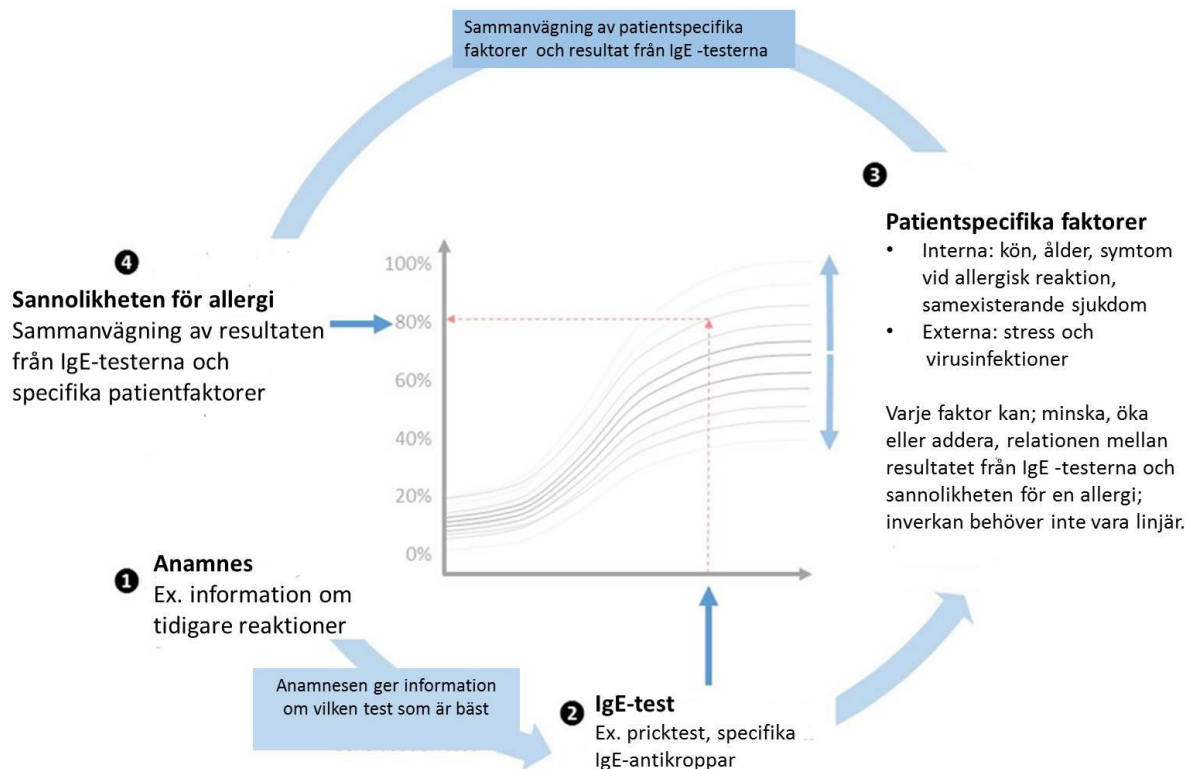
Allt eftersom vår förståelse för sambandet mellan SPT och sIgE-ak resultat och kliniska manifestationer av allergi ökar, har vårt sätt att tolka resultaten av IgE-testerna och dess användning i klinisk praxis förändrats. Innebörden av testresultatet för en specifik IgE-sensibilisering varierar beroende på förekomsten av allergi i populationen, patientens ålder, etnicitet och närvaron av samexisterande kliniska sjukdomar till exempel eksem. Anamnesen kan också indikera att den allergiska reaktionen endast inträffar i närvaro av samverkande faktorer. För en enskild patient, kan risken för en klinisk allergi, uppskattas mer exakt om resultaten från IgE-testerna vägs samman med patientens anamnes (för-test) (figur 1). För att göra det möjligt för patienten att ta ett större ansvar för sin egenvård krävs det att läkarna strävar efter att ge patienten en tydlig bild av testresultatets betydelse.

Referenser

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.

Roberts G, Ollert M, Aalberse R, Austin M, Custovic A, DunnGalvin A, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.12939.

Anna Nopp, Josef Brandström, Frida Kalm, Caroline Nilsson, Ett nytt ramverk för tolkning av IgE-sensibiliseringstester. <http://www.sffa.nu/uncategorized/position-paper-fran-eaaci-for-allergidiagnostik-oversatt-till-svenska/>



Figur 1. Schematisk figur för att illustrera den föreslagna metoden

1 Anamnesen bör avgöra vilken IgE- sensibiliseringstest som är bäst. 2 Varje resultat från IgE-testerna är associerat med en viss sannolikhet av klinisk allergi, vilket visas av den streckade röda pilen. 3 Det exakta förhållandet mellan testresultat och sannolikhet för allergi varierar beroende på inre och yttre faktorer som kan göra klinisk allergi mer eller mindre trolig 4 Sannolikheten av klinisk allergi kan bestämmas utifrån resultatet av IgE-testerna och vetskapen om andra viktiga patientfaktorer; dessas exakta relation behöver fortfarande fastställas.