

# **Allergenspecifik immunterapi**

## **Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor**

**Revidering av tidigare rekommendationer från år 2000**

**Sammanställda på uppdrag av Svenska Föreningen för  
Allergologi 2009**

**Arbetet har finansierats av Svenska Föreningen För Allergologi**

## Arbetsgrupp

**Arbetsgruppen som reviderat föreliggande dokument har utgjorts av:**

### **Monica Arvidsson ordförande, vuxenallergolog**

Med dr, överläkare, Allergisektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.  
Ordförande i Svenska Föreningen För Allergologi (SFFA) 2004-2008.  
Företräder Sektionen för Specialiteten Allergologi (SSA) inom SFFA.

### **Peter Odebäck, sekreterare, allmänläkare**

Allmänläkare, Skagerns Vård och Hälsoenhet, Gullspång. Företräder NAAKA (Nätverket för Astma- Allergi och KOL-intresserade Allmänläkare) inom Svenska Föreningen För Allmänmedicin, SFAM.

### **Margareta Eriksson, barnsjuksköterska**

Barnsjuksköterska, allergimottagningen, Sachsska Barnsjukhuset, Stockholm.  
Företräder astma-allergisjuksköterskeföreningen, ASTA.

### **Ann Hammarlund, öron-, näs- och halsläkare**

Med dr, överläkare, öron-, näs- och halskliniken, Ängelholm. Sekreterare i styrelsen för SFFA.  
Företräder Svensk Förening för Otorhinolaryngologi

### **Annika Nilsson, Astma-allergiförbundet**

Ditriktssköterska, Älvsbyns vårdcentral.  
Företräder vårdfrågor inom Astma-allergiförbundet.

### **Louise Sundler, specialistsjuksköterska**

Leg sjuksköterska med specialisering inom allergi/ÖNH, verksam vid allergimottagningen, ÖNH-kliniken, Universitetssjukhuset Lund.  
Företräder astma-allergisjuksköterskeföreningen, ASTA

### **Margareta Söderberg, lungläkare och vuxenallergolog**

Med dr, överläkare, Lung-och allergikliniken Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.  
Företräder Svensk Lungmedicinsk Förening, SLMF.

### **Päivi Söderman, barnallergolog**

Bitr överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Företräder barnläkarföreningens (BLF) sektion för barn- och ungdomsallergologi.

Ett särskilt tack riktas till **professor Sabina Rak**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset som har bidragit med väsentliga delar till avsnitten om mekanismer och andra vägar för immunterapi.

Följande ingick i den grupp som utarbetade de föregående rekommendationerna år 2000:  
Hans Formgren ordf, vuxenallergologi, Monica Arvidsson sekr, vuxenallergologi, Margareta Eriksson  
barnallergisjuksköterska, Gunilla Hedlin barn- och ungdomsallergologi, Peter Odebäck  
allmänmedicin, Louise Sundler specialistsjuksköterska, Margareta Söderberg lungmedicin, Jan-Åke  
Wihl ÖNH, rinologisk allergologi , Janne Wallgren astma- allergiförbundet

## Förord

År 2000 publicerades ett svenskt konsensusdokument om specifik immunterapi med rekommendationer för läkare och sjuksköterskor verksamma inom svensk allergisjukvård. Dokumentet som sammanstälts på uppdrag av Svenska Föreningen för Allergologi (SFFA) av en brett sammansatt arbetsgrupp under ledning av docent Hans Formgren var avsett att möta det alltmer ökade behovet av och efterfrågan på kunskap om behandlingsmetoden i Sverige. Allt fler placebokontrollerade studier som redovisat signifikanta behandlingseffekter och ökad kunskap om bakomliggande mekanismer, hade då på nytt ökat intresset för denna i grunden gamla behandlingsmetod som har sina rötter i de första decennierna av 1900-talet.

Sedan det tidigare dokumentet publicerades har kunskapen om allergenspecifik immunterapi (ASIT), som behandlingen oftast benämns idag, ytterligare ökat. ASIT efterfrågas dessutom av allt fler patienter. SFFA tillsatte därför för några år sedan en ny brett sammansatt arbetsgrupp som fick i uppdrag att gå igenom och revidera tidigare dokument med hänsyn till ny kunskap och nya rön som tillkommit sedan år 2000.

Det nu aktuella dokumentet bygger på det ursprungliga och tidigare kapitelindelning har behållits. Dokumentet är liksom det tidigare tänkt fungera som ett praktiskt redskap för läkare och sjuksköterskor inom sjukvård där ASIT bedrivs. För ytterligare fördjupning inom området hänvisas till de referenser som anges efter respektive kapitel.

Allergenspecifik immunterapi är ett område som fortsatt kommer att vara under utveckling. Under senare år har intresset bl.a. fokuserats på nya administrationssätt och inte minst har intresset för sublingual immunterapi (SLIT) kommit att bli stort i och med att den första beredningen för sublingualt bruk registrerades i Sverige för ett par år sedan. I detta dokument har vi valt att liksom i det föregående fokusera på subcutan immunterapi (SCIT) som i skrivande stund är den metod för allergenspecifik immunterapi som huvudsakligen används i Sverige. SLIT berörs i kapitel 4 om mekanismer samt i kapitel 10 om nya vägar för immunterapi. Vi har däremot avstått från att utfärda detaljerade råd om användandet av SLIT, då detta är ett administrationssätt som nyligen introducerats i Sverige och där resultatet av pågående, men ännu inte publicerade studier behöver utvärderas. Särskilt intresserade bör följa utvecklingen på detta område framöver och ta del av de vetenskapliga publikationer som efterhand publiceras.

Monica Arvidsson, för arbetsgruppen och styrelsen för Svenska Föreningen för Allergologi,  
december 2009

# Innehållsförteckning

<b>ALLERGENSPECIFIK IMMUNTERAPI</b> .....	<b>1</b>
REKOMMENDATIONER FÖR LÄKARE OCH SJUKSKÖTERS KOR .....	1
<b>ARBETSGRUPP</b> .....	<b>2</b>
ARBETSGRUPPEN SOM REVIDERAT FÖRELIGGANDE DOKUMENT HAR UTGJORTS AV: .....	2
<b>FÖRORD</b> .....	<b>4</b>
<b>INNEHÅLLSFÖRTECKNING</b> .....	<b>5</b>
<b>ORDLISTA</b> .....	<b>8</b>
<b>KAPITEL 1. INLEDNING</b> .....	<b>10</b>
<b>1:1 SÅ HÄR BÖRjade DET</b> .....	10
<b>1:2 KONTROLLERADE STUDIER</b> .....	10
<b>1:3 IMMUNOLOGISKA METODER</b> .....	10
<b>1:4 BEGREPPET IMMUNTERAPI</b> .....	10
<b>1:5 STANDARDISERING AV ALLERGENEXTRAKT OCH HUDTEST</b> .....	11
<b>1:6 ALLERGENEXTRAKT – LÄKEMEDEL</b> .....	11
<b>1:7 KONSENSUSRAPPORT OM HYPOSENSIBILISERING</b> .....	11
<b>1:8 NYA LÄKEMEDEL MOT ASTMA OCH ALLERGI</b> .....	12
<b>1:9 NYA KUNSKAPER OM ALLERGENSPECIFIK IMMUNTERAPI</b> .....	12
<b>1:10 INTERNATIONELLA OCH NATIONELLA KONSENSUSRAPPORTER</b> .....	12
Referenser .....	13
<b>2:1 ATOPI</b> .....	15
<b>2:2 ANAMNES</b> .....	15
<b>2:3 MILJÖÅTGÄRDER</b> .....	15
<b>2:4 MÅNGA SKÄL TILL IGE-SPECIFIK DIAGNOSTIK</b> .....	15
<b>KAPITEL 3. INDIKATIONER OCH KONTRAINDIKATIONER FÖR ALLERGENSPECIFIK IMMUNTERAPI (ASIT)</b> .....	<b>17</b>
<b>3:1 INLEDNING</b> .....	17
<i>Indikationer för ASIT:</i> .....	17
<i>Kontraindikationer för ASIT:</i> .....	17
<i>Relativa kontraindikationer:</i> .....	18
<b>3:2 ASIT SOM FÖREBYGGANDE BEHANDLING</b> .....	18
<b>3:3 ASIT VID RINOKONJUNKTIVIT</b> .....	18
<b>3:4 ASIT VID ALLERGISK ASTMA</b> .....	18
<b>3:5 ASIT VID INSEKTSALLERGI</b> .....	19
<b>3:5:1 ADRENALINPENNA VID INSEKTSALLERGI</b> .....	20
Referenser .....	21
<b>KAPITEL 4. MEKANISMER VID ALLERGENSPECIFIK IMMUNTERAPI</b> .....	<b>24</b>
<b>4:1 INTRODUKTION</b> .....	24
<b>4:2 IMMUNGLOBULINER</b> .....	24
<i>IgE</i> .....	25
<i>IgG</i> .....	25
<i>IgA</i> .....	25
<b>4:3 EFFEKTORCELLER</b> .....	25
<b>4:4 EFFEKT AV SCIT PÅ TH2-CELLER</b> .....	26
<b>4:5 REGULATORISKA T-CELLER</b> .....	26
<b>4:6 SUBLINGUAL IMMUNTERAPI</b> .....	27
Referenser .....	28
<b>KAPITEL 5. KLINISKA EFFEKTER</b> .....	<b>31</b>
<b>5:1 INLEDNING</b> .....	31
<b>5:2 SYFTE MED SYMtomATISK RESPEKTIVE IMMUNMODULERANDE BEHANDLING</b> .....	31
<b>5:3 KLINISKA EFFEKTPARAMETRAR</b> .....	31

5:4 VILKA ALLERGEN ÄR AKTUELLA FÖR ASIT I SVERIGE?	32
5:5 FÖREBYGGANDE EFFEKTER OCH LÅNGTIDSEFFEKTER	33
5:6 JÄMFÖRANDE BEHANDLINGSEFFEKTER MELLAN ASIT OCH LOKALA STEROIDER	33
5:7 PROBLEM VID UTVÄRDERING AV KLINISKA EFFEKTER	33
5:8 KVALITETSKRAV PÅ STUDIER AV BEHANDLING MED ASIT	34
Referenser	34
<b>KAPITEL 6. VAR BÖR ASIT GES – VILKA VÅRDGIVARE ANSVARAR FÖR BEHANDLING? .....</b>	<b>36</b>
6:1 BEHANDLINGSSTART	36
6:2 UNDERHÅLLSBEHANDLING	36
6:3 SKA ASIT VARA FÖRBEHÅLLEN SJUKHUSBUNDA MOTTAGNINGAR?	36
6:4 KOMPETENSKRAV	37
Utbildningen bör omfatta följande moment:	37
Referenser	37
<b>KAPITEL 7. RISKER. BIVERKNINGAR OCH DERAS BEHANDLING. ....</b>	<b>38</b>
7:1 LOKALREAKTIONER	38
7:2 SYSTEMREAKTIONER INDELAS OFTA ENLIGT FÖLJANDE (5, 6):	38
7:3 SENREAKTIONER	39
7:4 FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER – ORGANISATION OCH LOKALER	39
Före injektionen bör man alltid efterfråga (se även kap 9:4):	39
Följande utrustning rekommenderas finnas tillgänglig i anslutning till behandlingen:	39
7:5 RUTINER I SAMBAND MED INJEKTION	40
Behandling av biverkningar vid injektioner (5, 10, 11)	40
VUXNA	40
Stor lokalreaktion > 10 cm	40
Rinit	40
Lindrig urtikaria	40
Icke livshotande systemisk reaktion (generell urtikaria/angioödem och/eller astma)	40
Anafylaxi ("anafylaktisk chock")	41
BARN	41
Stor lokalreaktion > 5 cm	41
Rinit	41
Lindrig urtikaria	41
Icke-livshotande systemisk reaktion (generell urtikaria/angioödem och/eller astma)	41
Anafylaxi ("anafylaktisk chock")	42
Referenser	42
<b>KAPITEL 8. ALLERGENSPECIFIK IMMUNTERAPI TILL BARN. ....</b>	<b>43</b>
8:1 BAKGRUND	43
8:2 EFFEKT AV ASIT TILL BARN.	43
Pollen	44
Pälsdjur	44
Kvalster	45
Bi-geting-allergi	45
Singel kontra multipel allergi	46
8:3 SPECIELLA FRÅGESTÄLLNINGAR	47
1. Kan man förebygga nya sensibiliseringar med ASIT?	47
2. Kan ASIT förebygga astmadebut hos barn med rinokonjunktivit?	48
3. Långtidseffekter	48
8:4 PROBLEM VID ASIT HOS BARN OCH UNGDOMAR	49
Övriga problem	49
Sprutskräck –relativ kontraindikation	49
Åldersgräns	50
Noduli	50
8:5 VILKA ALLERGENER KAN VARA AKTUELLA FÖR ASIT?	50
Referenser	51
<b>KAPITEL 9. PATIENTSAMVERKAN OCH PRAKTISKA ASPEKTER .....</b>	<b>55</b>
9:1 UTBILDNING OCH INFORMATION	55
Information inför beslut om ASIT	55
Checklista inför start av ASIT	55

<i>Vid start av ASIT bör patienten informeras om följande:</i> .....	56
<b>9:2 DOSSHEMA-DOSERINGSPRINCIPER</b> .....	56
<b>9:3 DOSERINGSAVVIKELSER</b> .....	57
<i>Dosreduktion</i> .....	57
<i>Avstå från injektion</i> .....	57
<b>9:4 KONTROLLER-PATIENTMEDVERKAN</b> .....	57
<i>Före injektionen</i> .....	58
<i>Injektionsteknik</i> .....	58
<i>Efter injektionen</i> .....	58
<b>Referenser</b> .....	59
<b>KAPITEL 10. ANDRA VÄGAR FÖR ASIT</b> .....	<b>60</b>
<b>10:1 SUBLINGUAL IMMUNTERAPI</b> .....	60
<b>10:2 ALLERGOIDER</b> .....	61
<b>10:3 REKOMBINANTA ALLERGEN</b> .....	61
<b>10:4 ADJUVANS</b> .....	62
<b>Referenser</b> .....	63

# Ordlista

ACE-hämmare	Hämmare av angiotensinkonverterande enzym, läkemedel mot högt blodtryck och hjärtsvikt
Adjuvansseffekt	Tilläggsseffekt
Allergen	Ett allergiframkallande ämne
Allergologi	Läran om allergisjukdomar
Anafylaxi	Systemisk allergireaktion, kan vara livshotande
Antihistamin	En typ av allergiläkemedel
ASIT	Allergenspecifik immunterapi
Atopi	En ärftlig benägenhet att bilda IgE antikroppar
Betaagonist	En typ av luftrörsvidgande astmamedicin
BHR	Bronkiell hyperreaktivitet
Chromoner	Derivat av bensopyran, finns i läkemedel som t ex Lomudal
Depå-vacciner	Vacciner som stannar kvar längre tid där de sprutats in
Dubbelblind	Varken den som undersöks eller undersökaren vet vad som ges (t ex i läkemedelsstudier)
Emla	Plåster med bedövningskräm som innehåller lidocain och prilokain
FEV1	Forcerad expiratorisk volym på 1 sek. Mått på lungfunktion.
Främmande-kropp's granulom	Resistens/knöl som bildas som svar mot ett ämne som givits
Hemagglutinerande Hyperreaktivitet	Som gör att blodkroppar klumpas ihop Ökad känslighet
IgE - ak	ImmunglobulinE-antikropp, antikropp i kroppens allergiska system.
Immunterapi	Behandling som griper in i immunsystemet
Indikator	Något som talar för
Inhalera	Andas in ett ämne
In-vitro	Vid laboratorieanalys
Irreversibel	Icke omvändbar, kan ej gå tillbaka (t ex sjuklig förändring)
Irriteranter	Ämnen som kan irritera (luftvägarna)
Kvaddel	Lokal svullnad i huden t ex vid pricktest
Lapptest	Epicutantest, allergitest för påvisande av kontaktallergi i huden
Malign	Elakartad
Metacholintest	Test för att mäta grad av känslighet i nedre luftvägarna
Monosensibiliserad	Sensibiliserad bara mot ett ämne
Nebulisator	Apparat med vilken man ger luftrörsvidgande (eller annan) medicin att andas in
NO	Kväveoxid, kan öka i utandningsluft bl.a hos personer med astma
Nodulus	Liten knöl
Ospecifika reaktioner	Icke-allergi medierade, reaktioner som frammkallas via annan mekanism än allergi
Patofysiologi	Läran om sjukdomsmekanismer
PEF	Peak Expiratory Flow. Mätning av luftflöde vid kraftig utandning.
Perenn	Under hela året, t.ex allergi som ger symptom året runt
Phadiatop	IgE-screeningstest mot ett tiotal allergen, är positivt eller negativt.
Placebo	Icke verksamt substans i t.ex läkemedelsstudier
Polygent	Genom/via flera gener



Pricktest	Hudtest för påvisande av allergenspecifika IgE-antikroppar
Prospektiv studie	En studie framåt i tiden
Provokation	Undersökning där man utsätts för något ämne för att se om man tål det (t ex allergen eller läkemedel)
Ragweed	Malörtsambrosia, en växtart i familjen korgblommiga växter
RAST	Radio allergosorbent test, blodtest för att påvisa specifika antikroppar
Remission	Tillbakagång, t ex läkning av sjukdom
Retrospektiv studie	En studie där man i efterhand tittar tillbaka på sådant som redan skett
Rinit	Näsinflammation (snuva, nästäppa)
Rinokonjunktivit	(Allergisk) inflammation i näsa och ögon
Senreaktion	Allergisk reaktion som uppkommer först en tid efter exponering för allergen
Sensibilisering	Immunsystemets specifika svar på ett visst allergen
SCIT	Subcutan immunterapi
SIT	Specifik immunterapi (benämnes numera ASIT)
SLIT	Sublingual immunterapi
Spirometri	Lungfunktionsmätning. Kallas ibland även vitalogram.
Subcutan	Direkt under huden
Sublingual	Under tungan
Systemiska steroider	Kortison i tablett- eller injektionsform (i motsats till lokalbehandling i tex näsa)
Titer	Halt av
Urticaria	Nässelfeber

# Kapitel 1. Inledning

## 1:1 Så här började det

"Förebyggande inokulation mot hösnuva" var rubriken på en kort artikel i The Lancet som Leonard Noon publicerade år 1911 (1). Noon och Freeman antog att en del människor var överkänsliga mot ett förmodat pollentoxin, och att behandlingen medförde immunitet i analogi med vaccinering. 1918 rekommenderade RA Cooke injektioner av extrakt från pollen som en effektiv behandling mot hösnuva och astma (2). Några år senare föreslog han termen hyposensibilisering i stället för det ditintills använda desensibilisering.

Prausnitz och Küstner visade 1921 genom s.k passivt överföringstest att det hos allergiska individer fanns ett överförbart ämne i serum, som fick namnet *reagin*. PK-testet spelade därefter i flera årtionden en viktig roll i den kliniska allergiforskningen. Cooke kunde till exempel visa att serum från hyposensibiliserade patienter innehöll en faktor som kunde utsläcka PK-reaktionen. Den antogs utgöras av en "blockerande" antikropp.

## 1:2 Kontrollerade studier

Den danske allergologen Egon Bruun var den förste som redan 1949 i en kontrollerad studie kunde visa att hyposensibilisering var verksamt mot pollenutlöst hösnuva och astma (3). Frankland och Augustin anges annars vanligen vara de första som genomförde en kontrollerad studie av effekten av hyposensibilisering. Av 200 patienter med gräspollenutlöst hösnuva med eller utan astma visades att 79% av den aktivt behandlade gruppen med hösnuva hade god till utmärkt effekt mot endast 33% i placebo-gruppen. Av dem som hade astma i den aktiva gruppen angav hela 94% bra eller utmärkt effekt, medan endast 30% av de placebobehandlade angav förbättring (4). Dessa båda studier omnämns eftersom den tidens behandlingsmöjligheter med läkemedel vid astma var mycket begränsade. Det är därför lättförståeligt att behandlingsmetoden snabbt blev populär. I senare liknande studier infördes att patienterna poängsatte sina symtom i dagböcker under pollensäsong. Lowell och Franklin visade att aktiv behandling medförde signifikant minskade symtom i relation till pollennivåerna jämfört med placebo (5).

## 1:3 Immunologiska metoder

I början av 1960-talet infördes nya immunologiska metoder inom allergiforskningen. Med sensibiliserade fårblodkroppar visades att nästan alla ragweed-känsliga patienter hade hemagglutinerande antikroppar och att hyposensibilisering medförde en titerökning. Histaminfrisättning från vita blodkroppar kunde minskas eller helt utsläckas efter hyposensibilisering. I mitten av 1960-talet isolerades huvudallergen i ragweed, något som ledde till ytterligare studier av de immunologiska effekterna av hyposensibilisering. Lichtenstein och medarbetare visade att högre allergendoser gav bättre skyddseffekt och studier att den kliniska förbättringen kvarstod med en underhållsdos var sju vecka (6).

## 1:4 Begreppet immunterapi

Begreppet *immunterapi* började användas i USA i slutet av 1960-talet. Redan med PK-testet hade visats att det var en speciell antikropp som deltog i den snabballergiska reaktionen. Den benämndes *reagin* eller *skin sensitizing antibody*. Först i och med att de svenska forskarna Gunnar Johansson, Hans Bennich och Leif Wide utvecklat det ytterst känsliga *radio-allergo-sorbent*-testet, RAST, och påvisat att reaginantikropparna utgjorde en unik, tidigare okänd antikroppsklass, IgE, fick man möjlighet att närmare studera dessa antikroppar (7, 8, 9). Det visade sig snart att IgE-titern varierade vid säsongallergi och att hyposensibilisering medförde en initial ökning av IgE-halten, men att denna efter hand sjönk. Allergenspecifikt

IgG steg också kraftigt i början av behandlingen och fortsatte därefter att vara förhöjt under behandlingens gång. Något samband mellan effekten på symtomen och förändringarna av IgE- respektive IgG-titrarna kunde dock inte visas.

### **1:5 Standardisering av allergenextrakt och hudtest**

Trots att immunterapi använts sedan början av 1900-talet är många av de ursprungliga behandlingsrutinerna fortfarande i bruk. Allergenextrakten, eller vacciner, har dock successivt utvecklats genom åren.

Eftersom effekten av immunterapi är höggradigt specifik och beroende av de allergena proteinerna i behandlingsextrakten, blev det uppenbart att man måste karakterisera, dvs. rena och styrkebestämma dem, samt standardisera den allergena aktiviteten. En nordisk arbetsgrupp bestående av Kjell Aas, Alf Backman, Lars Belin och Bent Weeke arbetade under 1970-talet fram Nordic Guidelines, som kom att utgöra grunden för karakterisering och standardisering av allergenextrakt (10). *European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI) tillsatte därefter en kommitté för standardisering av allergenextrakt och hudtesttekniker vid allergidiagnostik. Denna grupp sammanställde och sammanfattade den stora mängd arbeten som publicerats främst under 1980-talet (11).

Idag finns standardiserade referensextrakt och krav på dokumentation av de kommersiellt tillgängliga extrakten för såväl diagnostik som behandling. Med hjälp av dialys har man tagit bort lågmolekylära irritanter. Biologisk standardisering samt deklaration av mängden huvudallergen har införts. Dessa extrakt är partiellt renade, biologiskt standardiserade och med definierat innehåll av huvudallergen. De är sedan länge depåvacciner med tillsats av aluminiumhydroxid, som även har en adjuvanseffekt.

### **1:6 Allergenextrakt – läkemedel**

Från och med den 1 juli 1985 fastslog Läkemedelsverket att allergenextrakt för behandling skall räknas som läkemedel och regleras av läkemedelsförordningen. Redan tidigt hade man konstaterat att hyposensibilisering inte var helt riskfri. Enstaka dödsfall var kända från olika håll i världen. I England publicerades 1986 en sammanställning av 26 dödsfall som inträffat under åren 1957–85 i samband med hyposensibilisering. En liknande sammanställning från USA visade att 46 dödsfall inträffat i USA mellan 1945 och 1985. I dessa sammanställningar identifierades några vanliga riskfaktorer: doseringsfel, astma med pågående symtom i samband med injektionen och höggradig allergi. Även i Sverige inträffade 1985 ett dödsfall i astma i samband med hyposensibilisering med kvalsterextrakt. I Sverige avbröts många behandlingar och få nya startades till följd av restriktioner som därefter infördes. Immunterapi för icke-pollenallergi, dvs djurepitel och kvalster, upphörde nästan helt. Först 1990 blev allergenextrakt för första gången godkända som läkemedel och registrerade i Sverige.

### **1:7 Konsensusrapport om hyposensibilisering**

På uppdrag av socialstyrelsens läkemedelsavdelning tillsatte Svenska föreningen för allergologi, Svensk förening för invärtesmedicinsk allergologi och Barnläkarföreningens sektion för barnallergologi en arbetsgrupp, som skrev samman en konsensusrapport 1989 (12). Denna rapport skickades ut till samtliga läkare i landet. Rapporten var att betrakta som ett vårdprogram för hyposensibilisering. I den framhölls att behandlingsformen kräver specialkunnande, att extrakten blivit alltmer potenta och att marginalerna för misstag därmed mindre samt att behandlingsformen skulle reserveras för de fall där man inte uppnått tillfredsställande resultat med farmakoterapi. Dessutom betonades att behandlingen borde skötas av specialutbildade läkare och sjuksköterskor. Allergentillverkarna hade åren

dessförinnan marknadsfört sig kraftigt mot primärvården för att sprida allergidiagnostik och hyposensibilisering även till denna vårdform, något som inte hade stöd från specialisthåll.

### **1:8 Nya läkemedel mot astma och allergi**

Nya läkemedel mot hösnuva och astma introducerades under 1970- och 80-talen. Nya icke-sederande antihistaminer, kromoner i olika beredningsformer och lokala kortisonpreparat för inhalation mot astma och hösnuva introducerades. Lämplig kombination av dessa läkemedel påvisades ha dokumenterat goda effekter och få och lindriga biverkningar, vilket innebar att allt fler patienter allt tidigare fick effektiv behandling och lindring av sina allergiska rinit- och astmabesvär.

De nya läkemedlen har emellertid visat sig mest effektiva om behandlingen kan genomföras i form av profylax, påbörjas före och fortsätta utan avbrott under hela pollensäsongen. Oro för biverkningar, glömska och motvilja att "ta medicin" när man inte har några besvär motverkar rationell användning och medför lätt terapivikt och symtomgenombrott som kan vara svåra att häva. Den farmakologiska behandlingen kräver noggrannhet och stark motivation, är endast symtomatisk och påverkar inte de bakomliggande mekanismerna vid allergi. Endast genom att undvika kontakt med de allergiframkallande miljöerna och ämnena kan symtomen undvikas utan läkemedelsprofylax. Många patienter efterfrågar därför behandlingsmetoder som kan påverka de grundläggande sjukdomsmekanismerna i förhoppningen att bli av med allergin.

Patienter med hösnuve- och astmabesvär ordinerar ofta läkemedel utan att närmare specifik, kausal allergidiagnostik görs och utan att närmare information om allergi och olika aktuella behandlingsmetoder ges. Effekten blir då också ofta otillfredsställande av det enkla skälet att patienten har otillräckliga kunskaper, inte känner sig delaktig i behandlingen och är dåligt motiverad om inte medicinen medför omedelbar lindring.

### **1:9 Nya kunskaper om allergenspecifik immunterapi**

Under de senaste decennierna har nya kunskaper inom immunologin och om patogenesen vid de allergiska sjukdomarna ökat förståelsen för mekanismerna vid immunterapi. (Se vidare kapitel 4!) Immunterapin har visat sig kunna förebygga den allergiska inflammationen genom att modulera det komplicerade cellulära svaret på allergenexponering. Detta tillsammans med en ökad efterfrågan av mer orsaksinriktad behandling från patienternas sida har ökat intresset för den specifika immunterapin.

### **1:10 Internationella och nationella konsensusrapporter**

Starkt bidragande till det ökade intresset för immunterapi är också de tidigare nämnda konsensusrapporterna, *position papers*, som arbetades fram under 1990-talet på uppdrag av EAACI. Dessa rapporter författades av arbetsgrupper sammansatta av specialister representerande olika europeiska länder och omfattar dels allergenstandardisering och hudtester, dels immunterapi (11). Revidering av den del som behandlar immunterapi har sedan dess genomförts och publicerades 2005 respektive 2006 i *Allergy* (13,14). 1998 publicerades ytterligare en konsensusrapport, WHO Position Paper (15). En svensk SBU-rapport om behandling av astma och KOL och som innehåller ett kapitel om användande av immunterapi vid behandling av astma kom år 2000 (16). Samma år publicerades en rapport med svenska rekommendationer för behandling med specifik immunterapi och som sammanställdes på uppdrag av Svenska föreningen för allergologi (SFFA), som utsett en arbetsgrupp i samarbete med övriga berörda sektioner inom Svenska Läkaresällskapet, Astma- och allergisjuksköterskeföreningen (ASTA) samt Astma- och allergiförbundet (17). Detta dokument har nu genomgått en revidering med hänsyn till den successiva utveckling som sker på området. I detta reviderade dokument används benämningen allergenspecifik

immunterapi (ASIT) som allmän beteckning på den beskrivna immunmodulerande behandlingsmetoden. Huvudsakligen beskrivs och refereras till den sedan många år använda subcutana injektionsmetoden, även benämnd subcutan immunterapi (SCIT). Det senaste decenniet har i många europeiska länder sublingual administration av allergenextraktet börjat användas. Denna metod, benämnd sublingual immunterapi (SLIT), har nu även börjat introduceras i Sverige. Metoden berörs i kapitel 4 och 10, men med hänsyn till att detta är en metod under utveckling som nyligen introducerats i Sverige ges inga detaljerade råd och anvisningar avseende SLIT. Intresserade hänvisas till att följa litteraturen och ta del av nya vetenskapliga publikationer som kommer att publiceras efterhand.

## Referenser

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay-fever. *Lancet* 1911; 1:1572-3
2. Cooke RA. Hay fever and asthma: the uses and limitations of desensitization. *N Y Med J* 1918; 107:577-83
3. Bruun E. Control examination of the specific desensitization in asthma. *Acta Allergol.* 1949; 2:122-8
4. Frankland AV, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: control trial comparing crude grass pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954; 1:1055-7
5. Lowell FC, Franklin W. Double blind study of treatment with aqueous allergenic extracts in cases of allergic rhinitis. *J Allergy* 1963; 34:165-82
6. Norman PS, Winkle-Warder WL, Lichtenstein LM. Maintenance immunotherapy in ragweed hay-fever. Booster injections at six weeks' interval. *J Allergy* 1971; 47:273-82
7. Ishizaka K, Ishizaka T, Terry WD. Antigenic structure of gamma E-globulin and reaginic antibody. *J Immunol* 1967; 99:849-58
8. Johansson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967; 2:951
9. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967; 2:1105
10. Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. Standardization of allergen extracts with appropriate methods – a combined use of skin prick testing and radioallergosorbent test. *Allergy* 1978; 33:130-7
11. Malling H-J, Weeke B, Müller U, Mosbech H, Dreborg S & Frew A. Position papers. *Allergy, Suppl nr 14*, vol 8 1993
12. Konsensusrapport om hyposensibilisering. Information från Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, 28 april, årgång 14, 1989:2
13. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60:1459-1470.
14. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen specific immunotherapy. *Allergy, suppl nr 82*, vol 61 2006.
15. WHO Position Paper: Allergy and immunotherapy, therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy, suppl. Nr 44*, vol. 53 1998.

16. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapssammanställning. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Publicerad år 2000.
17. Specifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Svenska Föreningen För Allergologi. Publicerad år 2000.

## **Kapitel 2: Allergidiagnostik**

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) med allergivaccin riktar sig mot IgE-förmedlade sjukdomar såsom allergisk rinokonjunktivit, allergisk astma samt bi- och getingallergi. Behandlingsmetoden är som framgår av beteckningen allergenspecifik. Därför är en korrekt diagnos en förutsättning för framgångsrik behandling.

### **2:1 Atopi**

Vid flertalet sjukdomar finns ett samband mellan arv, miljö och livsstil, något som måhända är speciellt relevant när det gäller allergi. Benägenheten att bilda IgE mot diverse vanliga och normalt harmlösa äggviteämnen är delvis polygent ärftlig och benämns "atopi". De atopiska sjukdomarna, dvs. de IgE-förmedlade, bör uppfattas som olika manifestationer av en immunologisk systemsjukdom och inte som lokaliserade organsjukdomar. Besvären är vanligast i lägre åldrar, men förekomsten ökar i alla åldersgrupper.

### **2:2 Anamnes**

För korrekt diagnos vid misstänkt allergi krävs en ingående anamnes, som förutom de vanliga frågorna om sjukdomsdebut, förlopp, besvärstyp etc. även omfattar frågor om hereditet, uppväxt-, hem- och arbetsmiljö samt patientens egna iakttagelser om sambandet mellan symtom och miljöfaktorer. Det finns olika frågeformulär som patienten kan besvara i förväg och som är tidsbesparande och till stor hjälp. Pollenallergi kan kanske tyckas vara uppenbar från sjukhistorien, men det finns starka skäl att undersöka om även andra allergen och faktorer kan bidra till besvären. Samtidig exponering för inomhusallergen kan t.ex. öka risken för symtom. Sjukhistorien, anamnesen, ger i de flesta fall en tydlig indikation på sambandet mellan exponering och symtom. Besvärens svårighetsgrad värderas också väsentligen från anamnesen. De kan variera från tämligen obetydliga, kortvariga och tillika lättbehandlade till svåra, invalidiserande, långvariga besvär från såväl ögon och näsa som nedre luftvägar och hud. Lika viktigt som lokala symtom är trötthet och irritabilitet. Besvären kan ofta förebyggas eller lindras av moderna läkemedel men ibland lyckas inte detta fullt ut. Noggrann genomgång av tidigare använda läkemedels effekt är därför viktig. Allergin är till sin natur livslång och ingen farmakoterapi har hittills visat sig medföra utläkning av allergisjukdomen.

### **2:3 Miljöåtgärder**

Det effektivaste sättet att slippa allergibesvär är att, om möjligt, undvika eller minska exponeringen för allergiframkallande ämnen, om man vet vad man är allergisk mot och om dessa ämnen finns i närmiljön. Innan man ger råd om miljöåtgärder vid misstänkt kvalsterallergi bör dock dammprover tas för undersökning av förekomsten av kvalsterallergen i hemmet. Sensibilisering för kvalster i allergitester behöver inte nödvändigtvis betyda att patienten får kliniska symtom vid kvalsterexponering och risken är förstås mindre om patienten inte utsätts för någon högre grad av exponering. När det gäller husdjur är patienterna naturligtvis medvetna om att de finns i närmiljön. Det går dock oftast inte att enbart av anamnesen få fram tillförlitliga uppgifter om det verkligen är husdjuren som orsakar besvären. Det är inte heller meningsfullt att råda en patient att göra sig av med ett pälsdjur eller genomföra andra miljöåtgärder på ett effektivt sätt utan att man har en klar och otvetydig allergidiagnos.

### **2:4 Många skäl till IgE-specifik diagnostik**

Det finns således många skäl till en mera ingående utredning vid misstanke om allergi. Specifikt IgE kan påvisas med pricktest, som är det snabbaste och för patienten mest informativa sättet eftersom information kan ges i direkt anslutning till besöket på mottagningen. Analys av IgE-antikroppar i serum kan göras med riktade specifika test med

utgångspunkt från anamnestisk misstanke om klinisk allergi mot allergenet i fråga . Som screeningtest för atopi kan Phadiatop användas, men det ger endast information om sannolikheten för att patienten är atopiker, dvs. har IgE-antikroppar mot ett eller flera av de viktigaste inhalationsallergenen som ingår i testen. Vid positivt test måste man be att få phadiatoptesten differentierad på de olika ingående allergenen alternativt komplettera med pricktest. Även provokation med allergen i ögon, näsa eller bronker har använts för säkerställande av att symtomen orsakas av det misstänkta allergenet. Flera studier har dock visat att kombinationen positiv anamnes, hudtest och in vitro-test tillsammans ger en så höggradigt säker specifik diagnos att provokation sällan behöver tillgripas. Önskar man i rent studiesyfte följa känsligheten i olika organ eller för speciella studier av cellulära förlopp är lokal provokation i öga, näsa eller luftvägar viktiga metoder i forskningssammanhang.



# Kapitel 3. Indikationer och kontraindikationer för allergenspecifik immunterapi (ASIT)

## 3:1 Inledning

De fyra hörnpelarna vid behandling av luftvägsallergier är miljöåtgärder, symtomatisk behandling med läkemedel, allergenspecifik immunterapi (ASIT) samt patientutbildning. Detta innebär att patienter med allergi/astma bör erbjudas specifik allergidiagnostik för att därefter kunna ges information och få råd om miljöåtgärder och annan behandling. De olika åtgärderna kompletterar varandra och bör kombineras på lämpligt sätt (1).

För att ASIT över huvud taget skall komma i fråga måste det föreligga en IgE-medierad reaktion, dvs. positiv pricktest och/eller specifika IgE-antikroppar (RAST eller motsvarande). Det bör också finnas ett övertygande samband mellan patientens symtom och exponering för allergenet i fråga. I övrigt kan indikationen för immunterapi variera från person till person. Målet med immunterapin är att minska de allergiska symtomen, minska den symtomatiska farmakologiska behandlingen samt att förbättra livskvaliteten för den allergiska patienten. (2 3).

Det finns sällan anledning att överväga ASIT hos patienter med lindrig allergi, eftersom de flesta får god effekt av de tillgängliga moderna läkemedlen mot hösnuva och allergisk astma. Dock utgör möjligheten att påverka orsakerna till allergisymptomen genom allergenspecifik immunterapi och på sikt få varaktig lindring ett tilltalande alternativ för många. Livskvalitetsfrågor av denna typ måste därför vägas in vid val av behandling.

Till patienter med medelsvår eller svår allergisk sjukdom bör man däremot överväga ASIT.

## Indikationer för ASIT:

- patienten är känslig för sådana allergen som är svåra att undvika eller sanera bort
- otillräcklig effekt av miljöåtgärder
- patienten har dagligt medicineringsbehov under längre period eller under hela året
- patienten har otillräcklig effekt av farmakologisk behandling inkl nasala steroider
- patienten behöver systemiska steroider för att få symptomkontroll
- patienten får biverkningar av farmakologisk behandling
- begynnande astmasymtom stärker indikationen för ASIT vid rinokonjunktivit
- livshotande/allvarlig reaktion efter bi- eller getingstick
- kraftigt försämrad livskvalitet trots adekvat behandling

## Kontraindikationer för ASIT:

- Svår immunologisk sjukdom, malignitet, kronisk infektion
- Svår hjärt-kärlsjukdom (kan dock bli aktuellt vid svår insektsallergi)
- Svår astma med FEV<sub>1</sub> <70% av förväntat värde trots optimal farmakologisk behandling
- Dålig patientföljsamhet till givna råd och anvisningar som kan äventyra säkerheten vid behandlingen
- Gravitet (gäller start och uppdosering)

### **Relativa kontraindikationer:**

- Försiktighet vid behandling med beta-blockare (även lokalbehandling i ögon) pga risk för försämrad adrenalineffekt vid eventuell chockreaktion
- Försiktighet med ACE-hämmare pga risk för prolongerad blodtryckssänkning vid eventuell chockreaktion
- Svår atopisk dermatit
- Vid graviditet kan ofta komplikationsfri underhållsbehandling fortsätta efter noggrann utvärdering, men upptrappning avbryts alltid

### **3:2 ASIT som förebyggande behandling**

#### **Se även kapitel 5 och 8!**

ASIT har tidigare ofta betraktats som en sista utväg när patienterna haft otillräcklig effekt av medicinering. De senaste åren har dock den eventuellt förebyggande effekten av ASIT samt tidpunkten för start alltmer kommit i fokus. I WHO Position Paper (3) rekommenderas att behandlingen bör starta tidigt i sjukdomsförloppet för att hindra progress av den allergiska sjukdomen. Det finns nu även flera studier som pekar på att ASIT minskar risken för nya sensibiliseringar (4, 5, 6,7).

Det är välkänt att många rinitpatienter har bronkiell hyperreaktivitet och att allergisk rinit ofta föregår astmautveckling. Det finns några okontrollerade studier (8,9) som ger hållpunkter för att behandling av allergisk rinit med ASIT kan minska risken för utveckling av astma. I en kontrollerad studie har visats att ASIT till barn med pollenrinokonjunktivit signifikant minskade risken att utveckla astma; 22% i ASIT-gruppen fick astma jämfört med 44% i den enbart farmakologiskt behandlade gruppen(10). Effekten kvarstod vid en 10-årsuppföljning (11).

### **3:3 ASIT vid rinokonjunktivit**

ASIT är en väletablerad och väldokumenterad behandling vid allergisk rinokonjunktivit. Ett flertal studier av ASIT vid rinokonjunktivit, varav många dubbelblinda och placebokontrollerade, har visat god effekt på olika kliniska parametrar.

Pollenallergi manifesteras hos de flesta patienter som rinokonjunktivit, men kan ibland också leda till utveckling av astma. Ett antal studier har visat att ASIT har lindrande eller symtomutsläckande effekt vid allergi mot olika pollenarter såsom lövträd (9, 12), gräs (13, 14, 15) och ragweed (16).

Vid perenn rinit föreligger indikation för ASIT när miljöåtgärder haft otillräcklig effekt och patienten har behov av daglig förebyggande medicinering samt vid tecken på begynnande astma. Studier har visat positiv effekt av ASIT vid kvalsterrinit (17, 18,19). Däremot finns inga studier som studerat effekten av ASIT vid pälsdjursutlöst rinit utan samtidig astma. I några astmastudier har man emellertid även tittat på effekten på samtidig rinokonjunktivit och då sett en förbättring av rinitssymtomen (20,21).

### **3:4 ASIT vid allergisk astma**

Målet med all astmabehandling är största möjliga symtomfrihet med läkemedel som kan accepteras av patienten. I de fall där huvudorsaken till astmasymtomen är allergi är det självfallet viktigt att undvika exponering och att genomföra miljöåtgärder, men detta är inte alltid möjligt. Endast patienter med allergisk astma, dvs. då astmasymtomen huvudsakligen

uppstår i samband med allergenexponering, bör komma ifråga för ASIT som i dessa fall kan ha betydande tilläggseffekter till övrig behandling.

Till skillnad från ASIT vid rinokonjunktivit har ASIT vid astma varit kontroversiellt och föremål för omfattande diskussioner. Ett av skälen är att de allvarliga biverkningar som inträffat huvudsakligen drabbat patienter med astma. Spirometri bör därför alltid utföras före start, även på rinitpatienter, för att ha ett utgångsvärde. Det råder enighet om att dåligt kontrollerad, labil och svårbehandlad astma utgör en kontraindikation för ASIT.

Det har emellertid även felaktigt hävdats att ASIT inte skulle ha någon effekt vid astma. Tre metaanalyser liksom annan dokumentation har visat god effekt på kliniska effektparametrar även vid astma (22,23,24,25). Eftersom astma är en multifaktoriell sjukdom vars svårighetsgrad varierar och där ospecifika faktorer kan spela stor roll hos enskilda individer, krävs dock ett noggrant urval av de patienter som ska bli föremål för ASIT.

I tre metaanalyser, den första publicerad 1995 (22), den andra 1998 (23) och den tredje 2003 (24) har Abramson och medarbetare analyserat tillgängliga studier av ASIT vid astma. I studien från 1998 har 54 studier (kvalster 25 st, pollen 13 st, pälsdjur 8 st, mögel 2 st, multipla allergen 6 st) publicerade under perioden 1954-97 gått igenom avseende effekt på astmasymtom, medicinförbrukning, lungfunktion, samt ospecifik och allergenspecifik bronkiell hyperreaktivitet (BHR). Endast kontrollerade studier har medtagits. I den senaste genomgången från 2003 har 75 studier inkluderats. Författarna konkluderar att genomgången visar signifikant positiva resultat avseende symtomlindring och medicinförbrukning samt för såväl allergenspecifik som ospecifik BHR hos de patienter som genomgått ASIT.

Bäst dokumenterad är effekten vid kvalsterutlöst astma där störst antal studier också har gjorts (26,27,28), men även vid pollenutlöst (3,29) och kattutlöst (21,30,31) astma föreligger positiva resultat. Vid hundutlöst astma har effekten emellertid varit mer tveksam i de flesta studier. En finsk dubbelblind, randomiserad studie har dock visat statistiskt signifikant ökad tolerans vid provokation för allergen i ögon och bronker och mindre symtom vid hundexponering (32). En öppen klinisk studie på 24 patienter av ASIT mot häst har visat positivt resultat med minskade rinoconjunctivit- och astmasymtom (33).

Sammanfattningsvis visar en litteraturgenomgång att ASIT vid allergisk astma har dokumenterade, signifikanta kliniska effekter. Det finns alltså skäl att överväga behandlingen vid allergisk astma där allergen är huvudorsaken eller starkt bidragande orsak till besvären och där detta/dessa allergen inte kan undvikas. Syftet med ASIT vid astma är inte att ersätta övrig farmakoterapi utan att uppnå bättre kontroll och förebygga försämring vid ofrivillig eller oundviklig allergenexponering. På sikt kan ASIT medföra att läkemedelsbehovet minskar (påtagligt) vid pollenutlöst astma, men detta är inte visat vid perenn astma. Patientens astma måste vara välkontrollerad med god lungfunktion vid behandlingen; vid pågående symtomgivande astma är det kontraindicerat att ge ASIT.

### **3:5 ASIT vid insektsallergi**

Anafylaktiska reaktioner vid bi-/getingstick är ofta dramatiska. Kombinationen av smärta, akuta symtom och vetskapen att insektssting kan vara dödliga medför att de flesta drabbade söker akut vård. 1-2 dödsfall rapporteras årligen i Sverige, men ingen patient har varit under 30 år, sällan under 50 års ålder. Den obehagliga upplevelsen medför ofta betydande rädsla och osäkerhet med försämrad livskvalitet. De flesta patienterna får akutbehandling med snabb och god effekt och får oftast utskrivet recept på kortisontabletter, antihistamin och i många fall adrenalinpenna, men ska även erbjudas uppföljande utredning. Det kan dessutom vara svårt att skilja en anafylaktisk, IgE-medierad reaktion med en systemeffekt av giftet från en

vasovagal reaktion, varför utredning alltid är indicerad. Den är mest tillförlitlig om den görs inom de närmaste 6-8 månaderna efter en sådan reaktion.

Allergenspecifik immunterapi har de senaste decennierna blivit en väletablerad och väldokumenterad behandling vid svårare former av insektsallergi. I Sverige har epidemiologiska studier visat att 9,3% av befolkningen har positiv RAST mot bi eller geting och 1,5 % har rapporterat systemreaktion vid stick (34). Alla patienter med förekomst av specifikt IgE för bi/geting får inte symtom vid förnyat stick. Prospektiva studier har visat att risken att råka ut för en systemreaktion vid förnyat stick i stor utsträckning beror på svårighetsgraden av reaktionen vid tidigare stick. Efter en stor lokal reaktion är risken <5% att få systemreaktion vid nytt stick, efter en måttlig systemreaktion 15-30%, medan risken efter en svår systemreaktion av bi-/getingstick anges till >50% (35). I en studie som uteslutande avser svåra reaktioner av bistick uppges risken för ny systemreaktion vara över 70% (36). Risken att råka ut för en förnyad systemreaktion tycks också vara större hos vuxna än hos barn.

Stark indikation för ASIT vid bi-/getingallergi föreligger hos patienter med positiv pricktest/RAST och svåra systemreaktioner inkluderande respiratoriska och/eller kardiovaskulära symtom (37). Vid lindriga systemreaktioner efter insektsstick såsom lindrig urtikaria utan respiratorisk eller kardiovaskulär påverkan föreligger ingen klar indikation för ASIT. I det enskilda fallet kan dock ASIT övervägas vid speciella omständigheter såsom stor risk för stick eller till personer som utvecklat uttalad oro och ångest i samband med insektsstick och därför har en klart försämrad livskvalitet. Det föreligger ingen indikation för ASIT hos patienter som enbart reagerat med stora lokalreaktioner.

Effekten av ASIT vid insektsallergi har analyserats i tre kontrollerade studier och i många prospektiva okontrollerade studier, i alla har man sett en mycket god effekt av behandlingen. De bästa resultaten såg man efter behandling mot getingallergi (>90% hade positivt resultat), något sämre vid biallergi (80%). De som reagerade efter avslutad behandling fick mest lindriga symptom och ingen fick någon anafylaktisk reaktion (1, 37). Effekten kvarstår många år efter avslutad behandling, i en barnstudie såg man effekt i mer än 20 år (38).

Risken för biverkningar vid immunterapi mot insektsallergi är liten men fler sågs vid bi- än getingbehandling. I en multicenterstudie med totalt 840 patienter med totalt 26 601 injektioner utvecklade 20% (mestadels lindriga) systemreaktioner, de flesta reaktionerna uppkom under uppdoseringsfasen. (39).

Behandling med betablockerare och ACE-hämmare är en relativ kontraindikation vid ASIT men ibland är indikationen dock så stark att ASIT-behandling måste påbörjas. I så fall ska det ske under noggrann övervakning.

### **3:5:1 Adrenalinpenna vid insektsallergi**

Alla patienter som haft anafylaxi ska förses med adrenalinpenna. För att den ska komma till användning ska patienten träna med riktig adrenalinpenna på mottagningen.

Om ASIT ges brukar patienten rekommenderas (enligt klinisk erfarenhet) att ha adrenalinpennan med sig tills underhållsdosen nåtts och under den första säsongen därefter, men inte längre.

## Referenser

1. EAACI position papers. *Allergy* 2006; 61 : suppl 82
2. WHO Position Paper. *Allergy* 1998; 53: Suppl. No 44
3. Walker SM, Pajno GB, Torres Lima M, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:87-93
4. Des Roches A, Paradis L, Menardo J-L, Bouges S, Daurés J-P & Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99: 450-3
5. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Purcinelli P, Parmiciani S et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-1302.
6. Pajno GB, Barberio G, de Luca FR, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397
7. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
8. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14 years study. *Pediatrics* 1968; 42:793-802.
9. Jacobsen L, Nüchel Pedersen B, Wihl J-Å, Løwenstein H & Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from along-term (6 years) follow-up. *Allergy* 1997; 52: 914-20
10. Möller C, Dreborg S, Ferousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6
11. Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007;62:943-48.
12. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 777-83
13. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W et al. Double blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass pollen allergoids. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:591-8
14. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9
15. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 319-325
16. Cockcroft D, Cuff M, Tarlo S, Dolovich I, Hargreave F. Allergen-injection therapy with glutaraldehyde-modified ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:56-62
17. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988;18:501-8

18. Löfkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49:100-107
19. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1076-82
20. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, Ljungstedt-Palman I, Nilsson JE, Persson G. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989;62:355-61
21. Hedlin G, Graff-Lonnevig G, Heilborn H et al . Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy and Clin Immunol* 1991; 87:955-64
22. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:969-74
23. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma. *The Cochrane Library* 1998, Issue 3:1-30
24. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
25. Bonifazi F, Bilo MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 1997; 52:698-710
26. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-7.
27. Olsen OT, Larsen KK, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52:853-9
28. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274-83.
29. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:74-80.
30. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J et al. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: Risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
31. Varney VA, Edwards J, Tabbah K et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: A double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:860-7.
32. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingemann L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Annals of Allergy* 1984; 53:85-88
33. Fernandez-Tavora L, Rico P, Martin S. Clinical Experience with Specific Immunotherapy to Horse Dander. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12(1): 29-33.
34. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50:800-805
35. Muller U, Mosbeck H. Position Paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *EAACI. Allergy* 1993;48: Suppl. No 14
36. Day JH, Buckeridge DL, Welsh AC. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:691-70

37. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI interest Group on Insect Venom Hypersensitivity . Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Review article *Allergy* 2005; 60:1459-1470.
38. Golden D et al. Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351;668-74.
39. Mosbech H, Muller U. Side effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenterstudy. *Allergy* 2000;55: 1005-1010.

# Kapitel 4. Mekanismer vid allergenspecifik immunterapi

## 4:1 Introduktion

Specifik subkutan allergen immunterapi (SCIT) introducerades i sin nuvarande form 1911 när den berömda artikeln ”Prophylactic inoculation aganst hay fever” av L Noon publicerades i Lancet (1). Intressant nog har förståelsen för mekanismerna vid immunterapi följt utvecklingen inom immunologin. Det är landvinningar inom immunologin och immunologiska metoder som har lett till den moderna insikten om induktion av tolerans som mekanism för framgångsrik allergenspecifik immunterapi (ASIT). Medan tillkomsten av de flesta behandlingsmetoder följer en logisk utveckling från basala koncept till kliniskt användbara behandlingsmetoder har ASIT fungerat väl i klinisk praxis från början utan att man har förstått varför.

Vi vet att behandlingen är effektiv och den kliniska effekten av behandlingen är befast i en mängd väl utförda kliniska studier och metaanalyser (2, 3), dock är mekanismerna bakom immunterapi fortfarande till stor del oklara.

Den initiala hypotesen (beskriven redan 1935) som främst handlade om specifika IgG-antikroppar och deras ”blockerande” effekt har undergått en omvärdering. Under 1980-talet trodde man att IgE-nivåer vid den allergiska sjukdomen var resultatet av en balans mellan två populationer av T-celler: T-hjälpar- och T-suppressorceller. Man fann då att ASIT ledde till ansamling av specifika T-suppressorceller som hade reglerande effekt på IgE-produktion (4). Nästa steg i förståelsen av mekanismerna bakom immunterapi kom i samband med utvecklingen av kunskap om den centrala roll eosinofila granulocyter spelar i den allergiska inflammationen. Samtidigt hade man med hjälp av immunohistokemiska metoder börjat studera förändringar i vävnadsbiopsier tagna direkt från chockorganet i motsats till tidigare undersökningar baserade på studier på perifert blod. Man fann att behandling med immunterapi reducerar flera aspekter av eosinofildominerad inflammation i de berörda organen. Nästa steg var att finna samband mellan effektorceller (eosinofiler och mastceller) och de styrande T-cellerna.

Ett paradigmskifte inom immunologin var upptäckten i slutet av 1980-talet av att det finns olika subtyper av T-hjälparceller (Th1 och Th2) som skiljer sig vad gäller profil i cytokinproduktionen (5, 6). Genom att studera förändrade cytokinmönster från olika typer av T-hjälparceller framlades hypotesen att det under behandlingen med allergenspecifik immunterapi sker ett skifte från Th2-cellspopulation (vanligt förekommande hos allergiker) till Th0/Th1 (7).

Den moderna synen på mekanismerna vid ASIT handlar för närvarande främst om de regulatoriska mekanismerna som genererar immunsuppressiva cytokiner, främst IL-10, från regulatoriska T-celler (Treg) (8). T-regulatoriska celler utgör en subpopulation av T-celler som agerar suppressivt (inhibierande) på olika delar av det aktiverade immunsystemet. IL-10 reglerar isotyp-formationen i B-celler och påverkar IgE/IgG ratio mot ökad specifik IgG-produktion som är fördelaktig för den allergiske patienten (8).

Den moderna kunskapen om molekylär uppbyggnad av allergen har lett till att flera nya behandlingsmetoder med modifierade (9) eller rekombinanta allergen (framproducerade genom användning av DNA-teknologi) (10) har introducerats. Även olika nya sätt att tillföra allergenet har prövats, t.ex. sublingual immunterapi (SLIT) som redan är tillgänglig för behandling och är det senaste exemplet på framsteg inom ASIT (11).

## 4:2 Immunglobuliner

Exponering för allergener leder till ett immunsvaret också hos icke-allergiska personer. Man har



funnit att friska individer producerar, som svar på exponering för Der p1 (huvudallergen i kvalster), ytterst små specifika IgE-nivåer, låga IgG1- samt ökade IgA- och IgG4-nivåer, de båda sistnämnda utan inflammationsinducerande egenskaper (12).

### **IgE**

Hos allergiker leder den naturliga exponeringen för allergen till ökad syntes av specifika IgE-antikroppar. På liknande sätt leder injektion av allergen under immunterapi i de flesta fall till övergående ökning av specifikt serum-IgE, med efterföljande gradvis minskning över månader och år (13). Hos patienter med polleninducerad allergi hindrar behandling med SCIT den säsongbetingade IgE-ökningen. Generellt åtföljs inte förändringar i IgE-nivåer i serum till följd av SCIT av den minskade känsligheten i chockorganet, utan denna kommer betydligt tidigare. I kliniska studier fann man ingen korrelation mellan specifikt serum-IgE och den kliniska förbättringen hos SCIT-behandlade patienter (13). Relevansen av IgE-serumnivåer för induktion av slemhinnetolerans är oklar.

### **IgG**

Immunterapi med inhalationallergen leder till ökad produktion av allergen-specifika IgG1-, IgG4- och IgA-antikroppar (12). IgG-antikroppar har benämnts "blockerande" IgG och föreslagits verka genom att konkurrera med IgE om bindning till allergen på mastceller, basofiler och andra celler som uttrycker IgE-receptorer på sin yta. Analys av IgGs subklasser under SCIT har visat en 10-100-faldig ökning av IgG1- och IgG4-nivåerna. Tyvärr har det varit svårt att påvisa samband mellan serumkoncentrationer av IgG och den kliniska förbättringen (14). I studier med insektsimmunterapi med så kallat "rush" protokoll (hela uppdoseringen sker under några få dagar) visades klinisk effekt innan antikroppssyntes kunde påvisas. Däremot kunde förändringar i IgG-allergenbindning upptäckas efter några timmar vid denna speciella form av snabb immunterapi. För närvarande finns det indikationer på att immunterapi kan ändra både karaktären av (affinitet och specificitet) och mängd producerade IgG-antikroppar (15, 16).

### **IgA**

Redan på 70-talet påvisade Plats-Mills en ökning av IgA i nasalsekret hos SCIT behandlade patienter. I en nyligen publicerad studie av tvåårsbehandling med gräs-SCIT ledde den till en 8-faldig ökning av specifikt IgA2 i kontrast till en obetydlig ökning av IgA1 (17). Korrelation mellan samtidig ökning av IgA2 och TGF- $\beta$  ledde till slutsatsen att IgA2 bidrar till utveckling av tolerans hos SCIT-behandlade individer.

## **4:3 Effektorceller**

Det har visats i flera studier att behandling med SCIT dämpar reaktionen på allergen i olika organ. Allergenprovokation i näsa, ögon eller luftrör medför en snabb (15 min) mastcellsmedierad reaktion som ger symptom som nysningar, klåda, rinnsnuva och hos astmatiker pip i bröstet till följd av bronkospasm. Sex till tolv timmar efter allergenexponering kan en så kallad senallergisk reaktion utvecklas hos ett antal individer. Denna reaktion karakteriseras av rekrytering till och aktivering av inflammatoriska celler (eosinofiler, basofiler och T-celler) på stället för allergenangreppet. Provokationsstudier i hud, näsa och luftrör på SCIT-behandlade patienter visar att både den snabba och den senallergiska reaktionen minskar till följd av behandling (18). Ytterst beror dämpningen av den snabba allergiska reaktionen på minskat antal mastceller i chockorganet och reduktion av förmågan att frisätta mediatorer, främst histamin, från mastceller och basofiler. Minskningen i antalet mastceller är beroende av T-cellsproducerade cytokiner (19). Effekten av SCIT på

senreaktionen och den allergiska inflammationen är i sin tur associerad med minskad rekrytering till och aktivering av eosinofila granulocyter och T-lymfocyter i chockorganet (20). I biopsier från näs- och bronkialslemhinna, men också i hudstansar tagna under pågående senallergisk reaktion från SCIT-behandlade patienter har man visat minskning av antalet CD4+ T-celler och eosinofiler (21). Kliniskt har det visats att den ospecifika hyperreaktiviteten i nedre luftvägar minskar till följd av SCIT och detta leder till symptomförbättring (22). Flera studier har visat på minskat antal av eosinofila granulocyter i blod och sköljvätska (från näsa och luftrör) från behandlade patienter och till detta kopplade minskade ECP- (eosinophil cationic protein) nivåer (7, 18, 22). Minskad kapacitet att attrahera eosinofiler (eosinofil kemotaktisk aktivitet) demonstrerades också i serum och lungsköljvätska från SCIT-behandlade patienter (23). T-cellerna från SCIT-behandlade patienter uppvisar varierande proliferationsförmåga vid stimulering med specifikt antigen.

#### **4:4 Effekt av SCIT på Th2-celler**

Upptäckten av den funktionella dikotomin, dvs. att olika subtyper av CD4+ T-hjälparceller kan producera olika cytokinmönster, har förändrat vår förståelse för mekanismerna vid den allergiska inflammationen generellt och mekanismerna bakom SCIT-behandlingen i synnerhet (4). Cytokiner producerade av olika typer av T-celler styr den allergiska inflammationen. Under antigen-specifik interaktion produceras flera olika cytokiner, nämligen IL-12 eller IL-10 och TGF-beta eller IL-4. Dessa cytokiner stimulerar olika transkriptionsfaktorer (proteiner som binder till specifika delar av DNA som en del i kontrollen av överföringen av genetisk information) som T-bet, foxp-3 eller GATA-3 vilket leder till Th1-, T reg- eller Th2-polarisering.

Efter aktivering producerar Th1-cellerna INF- $\gamma$  och IL-2 medan Th2-cellerna huvudsakligen producerar IL-4, IL-13, IL-5 och IL-9. Hos allergiker är det Th2-cytokiner som utgör länken mellan Th2-celler och effektorcellerna (mastceller och eosinofila granulocyter) i vävnader, medan IL-4 och IL-13 inducerar IgE-produktion från B-celler. Th2-cytokinerna är karakteristiska för det allergiska svaret i slemhinnan under den sena allergiska reaktionen och vid kronisk inflammation (24).

Flera olika faktorer påverkar utmognaden av celler i riktning Th1 eller Th2, såsom mängd av antigen, olika adjuvans och typ av antigenpresenterade celler. Höga antigen doser inducerar t.ex. ett Th1-svar och IL-2 produktion. De flesta SCIT-studier har visat minskad in vitro produktion av Th2-cytokiner från celler tagna från behandlade patienter (25). I biopsimaterial från SCIT-behandlade allergiska patienter (hud och nässlemhinna) analyserades de cytokinproducerande cellerna och cytokin-mRNA med hjälp av *in situ hybridisering*-teknik. Resultaten var inte entydiga och i vissa biopsistudier kunde man inte demonstrera minskning av IL-4 och IL-5 hos behandlade patienter, däremot fann man en klar ökning av INF- $\gamma$  och IL-12, cytokiner typiska för Th1-respons. Tillsammans ledde resultaten från perifera blodceller och biopsistudier till hypotesen att SCIT utövar sin effekt genom induktion av en ”switchmekanism” från Th2 i riktning mot ökad produktion av specifika Th0/Th1-celler (för översikt se ref. 26). Det blev också klart att fynden från analyser *in vitro* på blodceller skilde sig från biopsieresultat på lokala vävnadsförändringar. För positivt kliniskt resultat har de demonstrerade biopsifynden visat sig mest relevanta.

#### **4:5 Regulatoriska T-celler**

Hos friska individer domineras immunsvaret för miljöallergen av en population av regulatoriska T-celler (Treg) (12). Det finns flera olika typer av Treg med tydliga fenotyper

och verkningsmekanismer, i huvudsak naturligt förekommande CD4+CD25+Treg-celler och inducerbar CD4+ typ 1 Treg (Tr1)-celler. Treg-celler specifika för olika omgivningsantigen reglerar immunsvaret genom produktion av suppressiva cytokiner, IL-10 och TGF- $\beta$ . Alla tre T-cellspopulationer, Th1, Th2 och Tr1, finns hos både friska och allergiska individer dock i olika proportioner. Vissa Treg producerar huvudsakligen IL-10 medan andra producerar både IL-10- och TGF- $\beta$ -cytokiner (27). Genom produktion av IL-10 kan Treg utöva flera antiallergiska effekter. Hämmningen av den allergiska responsen kan ske genom ett antal olika vägar, t.ex. suppression av antigenpresenterande celler, suppression av Th2- och Th1-celler, modulering av IgE produktion från B-celler och induktion av IgG4 och IgA. IL-10 kan hämma IgE-beroende mastcellsaktivering och minska IL-5 produktionen, vilket minskar eosinofilernas aktivering och överlevnad (14). Hos allergiker har en defekt suppression av Th2-cytokiner förmedlad genom CD4+CD25+ regulatoriska T-celler iakttagits (28), medan man hos patienter som framgångsrikt har behandlats med gräsimmunterapi har funnit ökning av Treg-celler med CD4+CD25+IL10 producerande fenotyp (29). Efter immunterapi har *in vitro* restimulering av celler från SCIT-behandlade patienter med samma allergen resulterat i ökad IL-10 produktion. Andra SCIT-studier har visat att CD4+CD25+ celler tagna från perifert blod hos patienter behandlade med kvalsterimmunterapi producerade både IL-10 och TGF- $\beta$  (12). CD25+ Treg har en specifik markör, en transkriptionsregulator FOXP3, som är en viktig ”switch gene regulator” för Treg-cellernas utveckling och funktion. Sammanfattningsvis finns indikationer på att produktionen av IL-10 (och ev TGF- $\beta$ ) spelar en central roll i utveckling av perifer (organ)tolerans hos SCIT-behandlade allergiska patienter. En annan IL-10-producerande cell som skulle kunna vara av central betydelse för effekten av immunterapi är den dendritiska cellen. Det har föreslagits att det är olika typer av dessa celler som styr T-cellsutvecklingen i olika riktningar. Det kan inte uteslutas att specifika allergena proteiner genom interaktion med dendritiska celler kan medverka till IL-10-syntes och följaktligen till utveckling av Treg-celler. Den exakta rollen av dendritiska celler i immunterapi är fortfarande oklar.

#### **4:6 Sublingual immunterapi**

Under de senaste åren har intresset för sublingual immunterapi (SLIT) ökat. Såväl säkerhetsaspekten som möjligheten att ta SLIT i hemmet utan behov av återkommande sjukhusbesök, har gjort behandlingen attraktiv. Ett antal väl utförda studier har visat klinisk effekt av SLIT. Mekanismerna vid SLIT tycks likna de som ses vid SCIT även om storleken på förändringarna i de flesta variabler är mindre (30). Det kritiska för ett lyckat SLIT-resultat tycks vara adekvat mängd allergen och kontakt mellan allergen och munslemhinna. Det finns indikationer på att det är den Langerhanska cellen i munslemhinnan som är central för allergenprocessering och induktion av immunsystemet och ytterst utveckling av tolerans.

Medan man i vissa studier inte har funnit några immunologiska förändringar under SLIT, har man i andra undersökningar påvisat ökning av IgE och IgA och i de flesta studierna IgG4, dock är ökningen betydligt mindre jämfört med den som har observerats i samband med SCIT (31). I en finsk *in vitro*-studie har man visat att SLIT-behandling hos barn resulterar i uppreglering av IL-10- och nedreglering av IL-5-cytokinproduktionen (32). Samma författare fann att uppregleringen av de Th1-specifika faktorerna SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) och IL-18 inducerar INF- $\gamma$  produktion i celler från SLIT-behandlade individer (33). Alla dessa fynd ökar intresset för möjligheten att inducera vävnadstolerans genom lokal antigenapplikation.

Förhoppningen finns att molekylär allergologi kan komma att skapa modifierade allergener som ger minimal risk för allergisk reaktion vid tillförseln och att dessa kan kopplas till

effektiva adjuvanta substanser som förstärker den immunogena effekten hos patienter och leder till en effektiv och riskfri behandling.

## Referenser

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Calderon NA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1): CD001936.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003;(4): CD001186.
4. Tamir R, Castracane JM, Rocklin RE. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:591-8.
5. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-146.
6. Kapsenberg ML, Jansen HM, Bos JD, Wierenga E. Role of type 1 and type2 T helper cells in allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 1992;4:788-94.
7. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanism of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
8. Robinson DS, Larche M, Durham SR. Treg and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114:1389-97.
9. Corrigan CJ, for the study Group, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal –specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.
10. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608-13.
11. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60 (1): 4-12.
12. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aerbischer-Casaulta C, Wszyszcz M, Blazer K, Akdis C. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
13. Movérare R, Vesterinen E, Metso T, Sorva R, Elfman L, Haahtela T. Pollen-specific rush

- immunotherapy: clinical efficacy and effects on antibody concentrations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(3):337-42.
14. Djurup R, Malling HJ, High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987;17:459-68.
15. Wachholz PA, Durham SR. Induction of “blocking” antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1171-1174.
16. Michils A, Baldassarre S, Ledent C, Mairesse M, Gossart B, Duchateau J. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response *Allergy* 2000;55:455–462.
17. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, Francis JN, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces an Allergen-Specific IgA2 antibody Response Associated with Mucosal TGF- $\beta$  Expression. *Journal of immunology* 2007;178:4658-4666.
18. Arvidsson MB, Lövhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:74-80.
19. Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR IL-9 and c-Kit<sup>+</sup> mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:73- 80.
20. Plewako H, Arvidsson M, Oancea I, Hasseus B, Dahlgren U, Rak S. The effect of specific immunotherapy on the expression of costimulatory molecules in late phase reaction of the skin in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1862–1867.
21. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol.*1996;97:1356-65.
22. Rak S, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470-480.
23. Rak S, Björnsson A, Håkanson L, Sörenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:878-88.
24. Kay AB. Overview of allergy and allergic diseases: with a view to the future. *Br Med Bull* 2000;56:843-64.
25. Gabrielsson S, Söderlund A, Paulie S., van der Pouw Kraan T. C.T.M, Troye-Blomberg M.and Rak S. Allergen immunotherapy prevents increased levels of allergen specific IL-4 and IL-13 producing cells during pollen season. *Allergy* 2001;56:293-300.

26. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(2):157-64.
27. Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114:1389-97.
28. Grindebacke H, Wing K, Andersson A-C, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4+CD25+ regulatory T cells in birch allergy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1364-72.
29. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-61.
30. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 May;117(5):1021-35.
31. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;Suppl. 81:11-14.
32. Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(3):413-9.
33. Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006;61:1184-90.

## Kapitel 5. Kliniska effekter

### 5:1 Inledning

Den kliniska effekten av allergenspecifik immunterapi (ASIT) har genom åren varit hett omdebatterad. I synnerhet har effekten på astma, där ofta betydande icke-allergiska mekanismer kan vara involverade, varit ifrågasatt (1, 2). Immunterapi har dessutom tidigare utan tvivel i vissa länder använts på ett okritiskt och ibland riskfyllt sätt, utan likheter med dagens mer strikta sätt att hantera behandlingen. Behandlingsmetodens potentiella risker har också begränsat dess användbarhet. När de nya och potentare behandlingsextrakten började användas på 1980-talet inträffade några tragiska dödsfall på olika håll i världen, vilket ledde till en betydande uppstramning av behandlingsformens användning. Under de senaste decennierna har dock ett stort antal välgjorda studier, varav ett flertal placebokontrollerade, publicerats där signifikanta kliniska effekter påvisats vid behandling med olika luftvägs- och insektsallergen. Samtidigt har starkt betonats att de läkare och sjuksköterskor som sköter behandlingen ska ha tillräcklig utbildning och kompetens inom området, vilket väsentligen ökat säkerheten. Kostnadsjämförelser på kort och lång sikt mellan ASIT och konventionell läkemedelsbehandling saknas i stort sett i Sverige. Enstaka utländska studier finns, men det är svårt att jämföra olika länder med olika sjukvårds- och sociala system. Vid god klinisk effekt som kvarstår efter avslutad behandling beräknas de höga initiala kostnaderna kunna inhämtas efter ca 7-10 år.

### 5:2 Syfte med symtomatisk respektive immunmodulerande behandling

Vid behandling av allergiska luftvägssjukdomar strävar man efter att om möjligt kombinera farmakologisk symtomatisk behandling med sjukdomsmodifierande behandling. Den farmakologiska behandlingen kan förebygga eller lindra symtom genom att på olika sätt ingripa i, blockera eller hämma olika patofysiologiska skeenden. Med sjukdomsmodifierande åtgärd menas dels undvikande av kontakt med de allergen som utlöser symtom (miljöåtgärder), dels immunologiskt modulerande behandling (ASIT).

Vid pollenallergi är risken för besvär begränsad till en viss allergensäsong medförande akuta besvär under denna period. Symtom vid året runt-besvär (perenna eller persisterande besvär), beroende på framförallt exponering för pälsdjur och/eller kvalster, kan däremot underhållas genom daglig exponering under långa tider. Allergenexponering medför dessutom ofta en allmänt ökad känslighet i slemhinnorna för många olika andra retningar. Detta ger symtom som patienten ofta inte kan särskilja från dem som orsakas av allergenkontakt. Vid långvarig exponering som vid perenn allergi kan den uppkomna allergiska inflammationen även medföra risk för irreversibel strukturomvandling i vävnaden.

Allergenspecifik immunterapi med allergenextrakt syftar till att förebygga uppkomst av symtom genom att minska känsligheten för allergen. Detta uppnås genom hämning av såväl den snabba som den fördröjda överkänslighetsreaktionen, vilket medför en minskad allergisk inflammation och därigenom mindre risk för såväl vävnadsförändring som progress av sjukdomen.

### 5:3 Kliniska effektparametrar

I kliniska placebokontrollerade studier av ASIT används flera olika effektparametrar:

- daglig symtomregistrering (symtom score)
- daglig registrering av läkemedelsanvändning (medication score)
- lungfunktion (PEF-registrering, FEV<sub>1</sub>)

- titrering av känslighet i chockorganet genom upprepad konjunktival, nasal och/eller bronkiell provokation med allergen
- titrering av ospecifik bronkiell hyperreaktivitet genom bronkiell provokation med histamin eller metakolin
- titrering av hudkänslighet genom upprepad pricktestning under behandlingens gång.
- livskvalitet

Det är visat att ASIT vid luftvägsallergi och vid bi-/getingallergi kan förväntas:

- minska symtomen
- minska behovet av symtomlindrande läkemedel
- minska känsligheten för allergen i hud och i slemhinna i ögon, näsa och bronker
- minska den specifika och ospecifika bronkiella hyperreaktiviteten
- minska såväl den snabballergiska som den sena reaktionen i hud och luftvägsslemhinnor
- förebygga uppkomst av astmabesvär vid allergisk rinokonjunktivit
- förhindra anafylaktisk chock (bi-/getingstick)
- ge långtidseffekt
- öka livskvalitén

#### **5:4 Vilka allergen är aktuella för ASIT i Sverige? Se även kapitel 3 och 8!**

Kliniskt signifikanta effekter vid ASIT har visats med

- pollenextrakt (björk och gräs)
- dammkvalster (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*)
- djurepitel/hår (katt och hund)
- insektsgift (bi och geting)

För dessa, samt för gråbo och häst, finns idag standardiserade, välkarakteriserade allergenextrakt godkända som rabattberättigade läkemedel på den svenska marknaden. Den kliniska effekten av ASIT med gråbo och häst är inte visad i placebokontrollerade studier. Detta ska dock inte tolkas som att effekt behöver saknas, endast att studier med tillräckligt många patienter och/eller med tillräcklig kvalitet ännu inte har gjorts. När det gäller effekten på hundallergi finns endast ett fåtal studier med förhållandevis få patienter tillgängliga. Dessa studier har visat liten eller tveksam effekt på astma (3,4). I en studie sågs dock effekt på rinokonjunktivit (5).

När det gäller lövträdspollen har björk den helt dominerande betydelsen. Dessutom är flerparten av de allergena komponenterna gemensamma för de olika lövträdsarterna, varför immunterapi med björkextrakt även har effekt mot de övriga (6). Samma sak gäller för de olika gräsarterna. Behandlingseffekten med timotej är väl dokumenterad i välgjorda studier (7,8), men genom beprövad erfarenhet anses effekten god även vid användning av standardiserade gräsblandningar som 5-gräs och PDL-gräs.

Det kan också spekuleras i om nya importerade allergen efter hand kan få fäste i Sverige. Ragweed som är ett vanligt allergen i Nordamerika har under senare år nått den europeiska



kontinenten och det finns också rapporterat att växten kunnat sprida sig till södra Sverige. Effekten av ASIT på ragweed-allergi är väl belagd i placebokontrollerade studier (9).

### **5:5 Förebyggande effekter och långtidseffekter** **Se även kapitel 3 och 8!**

Hypotesen att ASIT har potentiella möjligheter att förebygga utveckling av en svårare grad av allergisjukdom hos enskilda individer har under senare år studerats. I en öppen studie, den s.k. PAT-studien (Preventive Allergy Treatment) har påvisats att en grupp barn med rinokonjunktivit mot pollen som fick ASIT under tre år, utvecklade astma i signifikant färre fall än en grupp som enbart fick symptomatisk behandling (10). Nyligen har en 10-årsuppföljning (7 år efter avslutad behandling) visat att denna effekt kvarstår (11).

I flera studier har också påvisats att barn med monoallergi som fått ASIT, utvecklade signifikant färre sensibiliseringar mot andra allergen, jämfört med barn i en symptomatisk behandlad kontrollgrupp (12, 13, 14). Det kan finnas en del metodologiska invändningar mot dessa studier, bl.a. att de inte är placebokontrollerade, men likväl är resultaten av stort intresse och indikerar förebyggande effekter av ASIT.

En av de stora fördelarna med ASIT anses vara kvarstående effekt efter avslutad behandling, vilket också är ett starkt skäl till att behandlingen på lång sikt kan bedömas vara kostnadseffektiv. Erfarenhetsmässigt kvarstår effekten för många patienter under lång tid, i bästa fall livslångt, efter avslutad behandling. Långtidseffekt har under senare år även påvisats i flera studier (4, 11, 15, 16, 17, 18), varav endast en är placebokontrollerad (17) till följd av de praktiska svårigheterna att genomföra mångåriga placebokontrollerade studier.

### **5:6 Jämförande behandlingseffekter mellan ASIT och lokala steroider**

Lokala steroider i övre och nedre luftvägar är sedan många år en väletablerad behandling med dokumenterat god symptomkontrollerande effekt vid allergisk rinit respektive astma. Det finns emellertid få jämförande studier av kliniska effekter vid behandling med lokala steroider respektive ASIT på samma patientpopulation. Juniper et al jämförde effekten av nasala steroider och ASIT hos patienter med säsongsbunden allergisk rinit, men allergenextraktet som användes i denna studie var inte optimalt varför det är svårt att dra några säkra slutsatser (19). I en annan säsongsstudie jämfördes effekten av nasala steroider och ASIT med ett väl standardiserat allergenextrakt på patienter med pollenrinit (20). Gruppen som behandlades med nasala steroider befanns ha bättre symptomkontroll vad gällde rinitssymptomen jämfört med ASIT-gruppen, medan patienter med säsongastma hade signifikant reducerad bronkiell hyperreaktivitet under säsong i den senare gruppen. Effekten av inhalationssteroider respektive ASIT på kvalsterastma har jämförts i en icke-kontrollerad, öppen studie (21). Patienterna som behandlades med inhalationssteroider fick snabbare symptomkontroll, medan den kom senare i ASIT-gruppen. När studien avslutats återkom symptomen successivt i den steroidbehandlade gruppen, medan förbättringen kvarstod i ASIT-gruppen. Det skulle vara önskvärt med placebokontrollerade astmastudier inom detta område.

### **5:7 Problem vid utvärdering av kliniska effekter**

Vetenskaplig utvärdering av den terapeutiska effekten av ASIT vid behandling av allergisk rinokonjunktivit och/eller astma kan vara svår av följande skäl:

- Symtomdebuten hos patienterna varierar och förloppet är beroende av flera mer eller mindre okontrollerbara omgivningsfaktorer såsom växtlighet, klimatvariationer, årstid, boendemiljö, arbetsförhållanden etc.

- Symtomens svårighetsgrad varierar mellan individer både subjektivt och objektivt och påverkas även av ospecifika retningar av olika irriterande ämnen i miljön.
- Den samtidigt givna farmakologiska behandlingen har varierat över tiden i takt med att nya medel introducerats.
- Behandlingsextraktens renhet, potens och dosering har avgörande inverkan på effekten.
- Det saknas allmänt gällande mått på den terapeutiska effekten.
- Behandlingsperioden omfattar lång tid,  $\geq 3$  år; utvärderingen har stundom gjorts redan efter 1 år och etiska problem är förknippat med lång tids placebobehandling.
- Patienturval - samtidig annan allergi eller icke IgE-medierade mekanismer involverade.

### **5:8 Kvalitetskrav på studier av behandling med ASIT**

När man bedömer studier av kliniska effekter av ASIT måste man ha ovanstående svårigheter i åtanke. I WHO position paper (22) har följande krav och kriterier använts för bedömningen av de studier som ligger till grund för effektutvärdering:

- dubbelblind placebokontrollerad studie
- publicerad som originalartikel på engelska i referee-granskad tidskrift
- patienterna inkluderade efter definierade kliniska kriterier och specifik allergidiagnos
- definierade allergenextrakt bör ha använts
- optimal underhållsdos bör ha använts
- behandlingsduration bör vara minst ett år
- klinisk effekt bör vara dokumenterad

### **Referenser**

1. Grant WB, Mosbeck H, Weeke B. Does immunotherapy have a role in the treatment of asthma? *Clin Allergy* 1986; 16:7-16.
2. Dreborg S. Correspondence – The great debate: Immunotherapy and asthma. *Clin Allergy* 1986; 16:685-92.
3. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478-87.
4. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G et al. Longterm follow-up of patients treated with a three year course of cat and dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879-85.
5. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T et al. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Annals of Allergy* 1984;53:85-88.
6. Nuchel Petersen B, Janniche H, Munch, Wihl JÅ et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extract. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combination of alder, birch and hazel. *Allergy* 1988;43:353-62.

7. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9.
8. Walker S, Pajno G, Torres Lima M, Wilson D, Durham S. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma. A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:67-93.
9. Cockcroft D, Cuff M, Tarlo S, Dolovich J, Hargreave F. Allergen-injection therapy with glutaraldehyde-modified ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:56-62.
10. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
11. Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S and the PAT Investigator Group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007;62:943-48.
12. des Roches A, Paradis L, Menardo J-L et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssimus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
13. Pajno GB, Barberio G, de Luca F et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1397-7.
14. Eng PA, Reinhold MG, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
15. Mosbech H, Østerballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? *Allergy* 1988;43:523-9.
16. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JÅ, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from a long-term (6-year) follow up. *Allergy* 1997;52:914-20.
17. Durham SR, Walker SM, Varga E-M, Jacobson MR, O'Brian F, Noble W, Till SJ, Hamid QA & Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-75.
18. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201.
19. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:606-11.
20. Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blind comparative study of the effects of specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:921-8.
21. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1279-84.
22. WHO Position Paper; Allergen immunotherapy; therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; Volume 53.

## **Kapitel 6. Var bör ASIT ges – vilka vårdgivare ansvarar för behandling?**

ASIT är förenat med en del risker för oväntade överkänslighetsreaktioner och kräver därför speciella säkerhetsåtgärder. Den individuella känsligheten för allergen varierar både mellan olika patienter och hos den enskilde patienten från tid till annan under behandlingens gång. Infektioner, trötthet, stress och samtidig allergenexponering ändrar toleransnivån. Risken att utlösa allergiska allmänreaktioner och anafylaxi är den begränsande faktorn för ett mer allmänt bruk av behandlingsmetoden. Det har visat sig att de allvarigare reaktioner som inträffat i samband med ASIT tidigare i allmänhet berott på brister i rutiner och/eller kompetens. För att ASIT ska vara riskfri och effektiv krävs specialkunskaper, säkra rutiner och erfarenhet av metoden och om de komplikationer som kan uppkomma i samband med behandlingen.

För att utföra ASIT bör den ansvarige läkaren ha specialistutbildning inom allergisjukdomar eller speciellt utbildats för detta vid allergimottagning som bedriver ASIT samt genomgått ASIT-kurs i Svensk Förening för Allergologi regi eller likartad kurs. Sjuksköterskor som deltar i behandlingen ska ha motsvarande form av utbildning.

### **6:1 Behandlingsstart**

Under uppdoseringsfasen är risken för oönskade lokal- och allmänreaktioner störst. Behandlingsstarten ska därför ske endast där stor erfarenhet av ASIT, resurser och hjälpmedel att häva överkänslighetsreaktioner finns, d.v.s. på specialistmottagningar. Det är önskvärt att ASIT-verksamheten har en viss volym så att denna behandlingsform ingår i mottagningens vanliga rutiner. (1)

### **6:2 Underhållsbehandling**

När väl underhållsdosen uppnåtts minskar vanligen risken för anafylaktiska reaktioner. Trots detta måste även underhållsbehandlingen bedrivas efter klara rutiner, samt med tillräckliga kunskaper och resurser för att klara av oväntade reaktioner. I de internationella konsensusdokumenten framhålls att ASIT endast skall initieras av specialister och administreras av läkare/sjuksköterskor med adekvat utbildning för denna typ av verksamhet inklusive omhändertagande av anafylaktiska reaktioner. (1)

### **6:3 Ska ASIT vara förbehållen sjukhusbundna mottagningar?**

WHO-dokumentet (2) ger inget svar på denna fråga. I ett internationellt perspektiv finns inga sådana begränsningar. Varje land måste ta ställning till den praxis som kan rekommenderas. ASIT ställer höga krav på personalens utbildning och på organisationen, men det är också önskvärt att patienter skall kunna få tillgång till ASIT oavsett var i landet de är bosatta. På mottagningen där ASIT ges måste dock finnas minst två kvalificerade personer, varav en läkare, för att klara av en eventuell anafylaktisk reaktion. Det är därför rimligt att underhållsbehandlingen kan ske i öppen vård utanför sjukhus, men endast hos läkare med särskilt intresse och erforderliga kunskaper. Det praktiska genomförandet kräver också att sjuksköterskor inom verksamheten har erforderlig kompetens. Utvärdering av effekten och av den fortsatta behandlingen bör dock göras i samråd med allergispecialist.

Eftersom den största risken för oväntade reaktioner föreligger vid astma bör ASIT på indikationen astma förbehållas specialister vid sjukhusmottagning, medan okomplicerad underhållsbehandling med ASIT vid rinit bör kunna skötas på mottagning utanför sjukhus.

Gängse utrustning för akutbehandling måste naturligtvis alltid finnas lättillgänglig.

#### **6:4 Kompetenskrav**

För att hålla en god kvalitet vid ASIT måste alltså kunskap och erfarenhet kunna garanteras. Deltagande i vidareutbildningskurser bör krävas av dem som inte i sin specialistutbildning själva deltagit i och ansvarat för ASIT. Detta gäller såväl läkare som sjuksköterskor. Utbildningen bör omfatta teori och praktik genom deltagande i verksamheten vid mottagning där ASIT bedrivs.

#### **Utbildningen bör omfatta följande moment:**

- allergiutredning (se kapitel 2)
- indikationer och kontraindikationer
- information till patient
- säkerhetsrutiner
- praktiskt genomförande, olika dosscheman och rekommendationer om dosmodifikationer
- injektionsteknik
- värdering av patientens eventuella besvär – PEF
- åtgärder vid anafylaktiska reaktioner och andra biverkningar
- utvärdering av behandlingseffekt

Det förutsätts att man följer utvecklingen inom området.

Deltagande i ASIT-kurs i SFFAs regi eller motsvarande är idag ett krav för denna kvalificerade teamverksamhet.

Dessutom finns idag på flera orter i landet universitetskurser för sjuksköterskor inom området astma/allergi och annan överkänslighet.

#### **Referenser**

1. Joint Task Force on Practice Parameters; Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annals of allergy, asthma & immunology, 2003, volume 90
2. WHO Position Paper: Allergy and immunotherapy, therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; suppl. Nr 44, vol. 53

## Kapitel 7. Risker. Biverkningar och deras behandling.

### 7:1 Lokalreaktioner

Lokala reaktioner på injektionsstället är normalt. Under uppdoseringsfasen uppkommer i allmänhet lokal rodnad, klåda och svullnad inom 15-20 minuter. Det är också vanligt med en senreaktion som kommer efter några timmar. Den utgörs av en diffus, svåravgränsad svullnad med värmeökning och ömhet som kan kvarstå i flera dygn. Även denna reaktion är så vanlig att den får anses tillhöra behandlingsmetoden. Denna senreaktion är ibland besvärande och kan kräva dosreduktion. Besvär från lokalreaktioner ses i högre grad under uppdoseringen än senare under underhållsbehandlingen. Det är visat att profylaktisk behandling med antihistaminpreparat förebygger uppkomst av eller lindrar besvären (1, 2, 3). Trötthet som drabbar många patienter injektionsdagen, får likaledes betraktas som en normal sidoeffekt av behandlingen.

En annan biverkan är förhårdnader s.k.noduli på stickställena. Detta beror förmodligen på överkänslighet mot aluminium som finns i extrakten. Vid svåra och kvarstående besvär med klåda mellan injektionerna bör behandlingen avslutas eller byte ske till vattenlösliga extrakt(4). Lapptest mot aluminium bör också genomföras för att utröna om kontaktallergi mot aluminium föreligger. Hos vuxna är det dock inte helt ovanligt att lapptesten kan bli negativ trots påtagliga och svåra nodulibesvär. Även när lapptesten blir negativ bör därför behandlingen avbrytas eller byte ske till vattenlösliga extrakt. Erfarenhetsmässigt kan annars även patienter med negativ lapptest få långvariga och uttalade besvär med klåda och irritation på injektionsställen..

### 7:2 Systemreaktioner indelas ofta enligt följande (5, 6):

0. Inga symtom eller ospecifika symtom
- I. Lindrig systemreaktion. Symtom; lokal urticaria, rinit eller lindrig astma (PEF < 20% minskning från utgångsvärde)
- II. Måttlig systemreaktion. Symtom: långsamt insättande (> 15 min) generell urticaria, angioödem och/eller måttlig astma (PEF < 40% minskning från utgångsvärde)
- III. Svår (inte livshotande) systemreaktion. Symtom: Snabbt insättande (< 15 min) generell urticaria, angioödem och/eller svår astma (PEF > 40% minskning från utgångsvärde)
- IV. Anafylaxi ("anafylaktisk chock"). Symtom: Snabb reaktion med klåda, flush, rodnad, generell urticaria, stridor (angioödem), akut astma, hypotension etc.

Studier som gjorts i USA och England av de dödsfall som inträffat sedan mitten av förra seklet (7, 8, 9) har visat att de flesta dödsfallen drabbat personer med dåligt kontrollerad och labil astma. Dödsfallen har främst inträffat under uppdoseringsfasen och reaktionen har börjat utveckla sig inom en halvtimme efter injektionen. Höggradig allergi och pågående säsong var också riskfaktorer. Analysen har också visat att i de flesta fallen har bristande säkerhetsrutiner och inadekvat behandling av systemreaktionen bidragit till utgången.

Följande riskfaktorer (utan rangordning) har identifierats i dessa analyser:

- doseringsfel
- byte till ny extraktflaska (bör ej innebära någon risk med moderna extrakt)
- injektion under period av ökade symtom och under säsong

- pågående astmasymtom
- höggradig allergi (stora pricktestreaktioner o/e höga titrar specifikt IgE)
- samtidig behandling med  $\beta$ -blockerare

### 7:3 Senreaktioner

Senreaktioner definieras som reaktioner som uppkommer senare än 30 min efter injektion. Vanligvis uppkommer de efter några timmar – upp till ett dygn. Dessa reaktioner handläggs beroende på symtom och svårighetsgrad.

### 7:4 Försiktighetsåtgärder – organisation och lokaler

Bland de viktigaste säkerhetsåtgärderna är att informera patienten ingående, både muntligt och skriftligt. Det gäller att göra patienten delaktig i behandlingen genom att vid varje besök och injektion samtalsvis förvissa sig om att patienten är införstådd med behandling inklusive dosering och ta upp eventuella frågor till diskussion. En speciell ASIT-journal ska föras och signeras vid varje tillfälle. Den ska innehålla uppgifter om allergen, styrka, dos, doseringsschema, injektionstillfälle och ev. reaktioner. Det behandlingsprotokoll för ASIT som tillhandahålls av ALK Sverige AB har utarbetats i samarbete med specialistföreningarna inom allergologi och rekommenderas. Det rekommenderas också att patienten även för ett eget ASIT-protokoll.

Skriftliga riktlinjer och rutiner för verksamheten ska finnas. Organisatoriskt ansvarar behandlande läkare och sjuksköterska gemensamt för ASIT. Lokalerna ska vara allergisanerade och utformade så att man har god uppsikt över patienterna efter behandlingen. **Läkare ska alltid finnas på plats när ASIT ges.**

### Före injektionen bör man alltid efterfråga (se även kap 9:4):

- besvär efter föregående injektion
- aktuella besvär
- infektionssymtom
- allergenexponering under de senaste dygnet

### Följande utrustning rekommenderas finnas tillgänglig i anslutning till behandlingen:

- adrenalin färdigt för i.m. injektion
- snabbverkande  $\beta$ -agonist för inhalation
- antihistaminpreparat i tablettform (och ev. för injektion)
- steroider i tablettform och i injektionsform
- syrgas
- intravenöst dropp
- stetoskop och blodtrycksmanschett

- stasslang, peang, venflon och sprutor
- ställbar brits

### **7:5 Rutiner i samband med injektion**

Det är önskvärt att alla ASIT-patienter får komma på tider som är speciellt avsatta för denna speciella behandlingsform. Om möjligt ska man säkerställa kontinuiteten så att patienten får träffa samma sjuksköterska och läkare från gång till gång. Detta är speciellt viktigt under uppdoseringsfasen. Det är också angeläget att organisera mottagningsrutinerna så att patienten inte behöver vänta på att få sina injektioner – däremot ska de ju alltid vänta minst en halvtimme efteråt. Allt detta har stor betydelse för patientens aktiva medverkan och minskar riskerna för oönskade reaktioner.

Vidare ska man alltid kontrollera

- PEF (alt FEV1 i minispirometer) både före och 30 min efter injektionen.
- rätt allergen, styrka och dos, gärna tillsammans med patienten; dubbelkontroll
- nålens läge genom att aspirera vid injektionen

Efter injektionen ska patienten stanna kvar på mottagningen och hållas under uppsikt under minst 30 minuter. Lokalreaktioner, eventuella andra reaktioner och PEF ska alltid noteras i protokollet. Eventuella senreaktioner ska efterfrågas, noteras och tas i beaktande vid nästa injektionstillfälle.

### **Behandling av biverkningar vid injektioner (5, 10, 11)**

#### **VUXNA**

#### **Stor lokalreaktion > 10 cm**

- **Antihistamin** per os
  - Observera pat minst 60 min + ny PEF

#### **Rinit**

- **Antihistamin** per os
  - Observera pat minst 60 min + ny PEF

#### **Lindrig urtikaria**

- **Antihistamin** per os
  - Observera pat minst 60 min + ny PEF

#### **Icke livshotande systemisk reaktion** (generell urtikaria,/angioödem och/eller astma)



- **Adrenalin** 1mg/ml 0,3-0,5 mg im eller Anapen/Epipen 0,3 mg im
  - Kontrollera puls och Bltr
  - Iv nål, (ev vätska iv).
- **Antihistamin** per os (ev Tavegyl 1mg/ml 2 ml iv)
- **Steroider** T. Betapred 0,5 mg 10 tabl

**Vid astma dessutom:**

- Lindrig-måttlig: Inhalation **Beta2-agonist** (Spray/pulver **Ventoline/Bricanyl** eller motsvarande 2-6 doser)
- Svår: Inhalation Ventoline 5mg i nebulisator

**Anafylaxi ("anafylaktisk chock")**

För behandlingsrekommendationer: Se "Anafylaxi – rekommendationer för omhändertagande och behandling". Svenska Föreningen för Allergologi 2009

Inläggning för fortsatt övervakning pga risk för senreaktioner

**BARN**

**Stor lokalreaktion > 5 cm**

- **Antihistamin** per os
  - Obs minst 60 min + ny PEF

**Rinit**

- **Antihistamin** per os
  - Obs minst 60 min + ny PEF

**Lindrig urtikaria**

- **Antihistamin** per os
  - Obs minst 60 min + ny PEF

**Icke-livshotande systemisk reaktion** (generell urtikaria/angioödem och/eller astma)

- **Adrenalin** (1mg/ml) 0,3 ml im eller Anapen/Epipen 0,3 mg im (gäller barn > 20 kg)
  - Kontrollera puls och bltr
  - Iv nål, (ev vätska iv).
- **Antihistamin** per os
- **Steroider** T. Betapred 0,5 mg 6-10 tabl (om > 6 år 10 tabl)

### Vid astma:

- Lindrig-måttlig: Inhalation **Beta2-agonist** (Spray/pulver **Ventoline/Bricanyl** eller motsvarande 2-6 doser)
- Svår: Inhalation Ventoline i nebulisator enligt lokalt astma PM

### Anafylaxi ("anafylaktisk chock")

För behandlingsrekommendationer: Se "Anafylaxi – rekommendationer för omhändertagande och behandling". Svenska Föreningen för Allergologi 2009

Inläggning för fortsatt övervakning pga risk för senreaktioner

### Referenser

1. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992; 12:59-66
2. Jarisch R, Götz M, Sidl R, Stabel A, Zajc J, Welchsel-Fördös A. Reduction of side effects of specific immunotherapy. *In: Pichler WJ, Stadler BM, Dahinden C et al., eds: Progress in allergy and clinical immunotherapy. Proceedings 13<sup>th</sup> International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Toronto: Hogrefe & Huber, 1989*
3. Nielsen L, Johnsen C, Mosbech H, Poulsen L, Malling H. Antihistamin premedication in specific cluster immunotherapy: a double blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1207-13
4. Ekstrand et al (referensen ej komplett - komplettering kommer)
5. Malling H.J, Weeke B, Muller U, Mosbech H, Dreborg S, Frew A. EAACI Position papers. *Allergy* 1993; Suppl, Vol 48.
6. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Position Paper. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:1-20, suppl. 82.
7. Lockey RF, Benedict LM, Turkelbaum PC & Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660-77
8. Reid MJ, Lockey RF, Turkelbaum PC & Platts-Mills TAE. Surveys of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-89. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:6-15
9. Committee on Safety of Medicines. Desensitizing vaccines. *BMJ* 1986; 293:948
10. Nils E Eriksson, Gunilla Hedlin (red) ALLERGI och annan överkänslighet i praktisk sjukvård. Andra upplagan, 99. Studentlitteratur ISBN 91-44-00910-0
11. Anafylaxi – en potentiellt livshotande reaktion. *Läkartidningen* nr 26-27 2007 Volym 104 sid 1982-86

## Kapitel 8. Allergenspecifik immunterapi till barn.

I stort finns inga större skillnader vid behandling med ASIT hos barn jämfört med vuxna. Både indikationer, kontraindikationer, behandlingseffekter och biverkningar är påfallande lika hos barn, ungdomar och vuxna patienter. Se även kapitel 3, 5 och 7.

### 8:1 Bakgrund

Redan under nyföddhetsperioden kan sensibilisering mot luftvägsallergen starta. Studier visar att barn som föds under vårar med höga björkpollenhalter, tidigare och i högre grad utvecklar allergi mot björk, jämfört med barn födda under perioder med lägre pollenhalter (1). Således har både dos och tidpunkt för exponering betydelse, men även typ av allergen. Sensibilisering mot pollen dominerar vid rinokonjunktivit, medan sensibilisering mot pälsdjur och kvalster ofta även ger bronkiell hyperreaktivitet och astmasymptom.

Sambandet mellan allergisk rinit och allergisk astma är tydligt och betraktas inte längre som sjukdomar i två organ utan hör intimt samman, ”the united airway disease”(2).

Allergisk rinokonjunktivit kan debutera redan under småbarnsåldern och prevalensen ökar sedan under hela uppväxten med en 20%-ig prevalens i slutet av tonåren (3). Barn och ungdomar med allergisk rinokonjunktivit har en ökad risk att utveckla astma, framför allt om sensibilisering mot pollen och/eller pälsdjur kan påvisas (4). Av barn med tidiga astmabesvär är det framför allt de med allergi som har kvar sina besvär till vuxen ålder (5). Hos barn är sambandet mellan allergi och astma tydligare ju svårare astman är, dvs barn med svår astma är ofta multiallergiska (5).

Av barn med astma är 50-70 % allergiska mot pälsdjur. Kattexponering anses utgöra dubbelt så hög risk för sensibilisering som hund, medan hästens allergen är mest potent ur allergisynpunkt och sensibilisering vanligast i kombination med annat pälsdjur. Allergiska besvär av pälsdjur förekommer vid såväl direkt som indirekt kontakt och leder ofta till hyperreaktiva luftrör och astmabesvär (6). En viktig principiell skillnad mellan pollen och pälsdjur är att exponering för pollen sker utomhus under begränsad tid på året medan exponering för pälsdjursallergen kan förekomma inomhus året om. Ett stort antal studier har på senare år visat förekomst av höga halter av kattallergen i olika offentliga miljöer, på förskolor och i skolor (7). Barn med pälsdjursallergi exponeras således indirekt via kamrater och lärare som har djur i hemmet, vilket ger upphov till ökade symptom under skolterminerna. I en studie noterades både fler dagar med astmabesvär, sänkta PEF-värden samt ökat behov av astmaläkemedel under två veckor i början av skolterminen jämfört med innan terminsstart (8).

Barn kan således sensibiliseras tidigt och beroende på olika riskfaktorer utveckla rinokonjunktivit och astma i ökande frekvens under skolåldern (9). I varierande grad kan de allergiska besvären gå i remission alternativt kvarstå i många år, kanske hela livet (5,9). Antalet allergen som barnet sensibiliseras för spelar stor roll för besvärens svårighetsgrad, och multipel allergi medför i regel svårare sjukdom än singelallergi (5). Typ av allergen spelar även roll då frekvensen astma vid pälsdjurs- och kvalsterrinit är högre än vid pollenrinit (2).

### 8:2 Effekt av ASIT till barn.

## Pollen

Den kliniska effekten av ASIT vid allergisk rinokonjunktivit mot björk- och gräspollen är väl dokumenterad i en rad arbeten hos både barn och vuxna, se även kap 3 och 5. Att behandlingen även har effekt vid allergisk astma är också välkänt. Detta har beskrivits i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad engelsk studie där 39 barn i åldern 3-16 år deltog (10). Samtliga barn hade rinokonjunktivit och säsongutlöst astma som krävde inhalationssteroider enbart under gräspollenperioden. Studien pågick under två efterföljande pollensäsonger där ena gruppen behandlades med ASIT mot gräs och den andra blev placebogrupp. Resultatet visade signifikant reduktion av symtom och mindre användning av allergi- och astmaläkemedel i den grupp som fick ASIT mot gräs jämfört med patienterna i placebogruppen. Mindre reaktivitet noterades även vid allergenspecifik provokation i konjunktiva och i bronker samt mindre storlek på kvaddlar i huden vid pricktest (SPT).

## Pälsdjur

Många studier har visat god effekt av ASIT vid astma och kattallergi. I en svensk studie behandlades 39 pollen- och kattallergiska barn med astma under tre års tid med pollenextrakt som gavs öppet till alla barnen medan studien var placebokontrollerad för kattextrakt (11). God effekt kunde mätas hos barnen som fått aktiv behandling mot katt. De rapporterade få eller inga symtom av astma eller rinokonjunktivit vid kattexponering, varken vid naturlig kontakt eller vid provokation. En förbättring i histamin- och allergenkänsligheten mätt med bronchialprovokation var signifikant i kattgruppen, viss effekt noterades också i placebogruppen. Däremot medförde behandlingen inte minskat behov av inhalationssteroider för symtomkontroll. Detta visar på astmans komplexa mekanismer. Hos de flesta barn med astma är den allergiska komponenten viktig, men den ospecifika hyperreaktiviteten är också orsak till exempelvis ansträngningsutlösta astmabesvär.

God effekt sågs även i en spansk studie där artikelförfattarna beskriver 28 patienter i åldern 15- 65 år med rinokonjunktivit och kattinducerad astma (12). I studien som var dubbelblind och placebokontrollerad deltog 14 patienter i en aktiv ASIT-behandling mot katt och 14 patienter i en placebogrupp. Efter ett år uppgav patienterna i den aktiva behandlingsgruppen en klar subjektiv förbättring med avseende på symtomscore och läkemedelsförbrukning. Även den objektiva bedömningen av den allergenspecifika känsligheten i konjunktiva och bronker samt i hud, mätt med SPT, visade signifikant skillnad i grupperna med positivt resultat i den ASIT-behandlade gruppen. Däremot noterades ingen signifikant skillnad vid provokationen med metakolin.

En svensk dubbel-blindstudie publicerades 1986 (13). I denna deltog 20 barn och 21 vuxna patienter med katt-eller hundutlösta astmabesvär. Efter ett års ASIT-behandling uppgav 2/3 av patienterna i behandlingsgruppen subjektivt mindre astmabesvär, medan ingen i placebogruppen hade förbättrats. Vid uppföljning efter tre års behandling noterades signifikant mindre känslighet för både katt och hund, mätt objektivt med specifik allergenprovokation i bronkerna. Däremot sågs effekt på den ospecifika bronkiella känsligheten, mätt med histamin endast i kattgruppen (14). I en uppföljningsstudie fem år efter avslutad behandling kvarstod effekten på astmasymtom. Däremot hade allergenkänsligheten vid bronkprovokationen ökat, men barnen upplevde subjektivt fortfarande inte någon ökad känslighet för katt (15).

I en finsk dubbelblind, randomiserad kontrollerad studie ingick 27 patienter i åldern 5-18 år med hundallergi och astma som fördelades i en ASIT-grupp med 15 barn och en placebogrupp med 12 barn (16). Vid uppföljning efter 6 -8 månader påvisades signifikant

ökad tolerans vid specifik provokation i konjunktiva och effekt sågs även på allergenkänsligheten i bronkerna hos patienterna som fått aktiv behandling med hundextrakt (16). Efter ett års behandling noterades även en minskad känslighet vid hudtestning (SPT) och hälften av barnen uppgav mindre besvär vid hundkontakt men däremot ingen lindring av astmasymtom (17).

Sålunda är effekten av ASIT mot katt väldokumenterad medan ASIT med hundextrakt ej ter sig lika effektivt av ännu ej helt klarlagda skäl. En orsak kan vara att alla kattraser har ett gemensamt huvudallergen Fel d 1, vilket inte är fallet för hundraser.

Effekten av ASIT vid hästallergi är dåligt dokumenterad i litteraturen, men en rapport från Spanien påvisar kliniskt god effekt. I studien som var öppen följdes 24 hästallergiker, i åldrarna 5-38 år, alla med medelsvår-svår rinokonjunktivit och 67% uppgav även måttliga-svåra astmabesvär av hästkontakt vid undersökningens början. Behandlingen med ASIT mot häst pågick under tre års tid. Efter avslutad behandling var 95 % nöjda och uppgav både minskade rinokonjunktivitsymtom och mindre astmabesvär. Hälften av dem ansåg att de inte längre lika noggrant behövde undvika kontakt med häst (18).

## **Kvalster**

ASIT vid solitär kvalsterallergi är väl undersökt och har visat god effekt framför allt vid astma. Många studier har visat en minskning av den ospecifika bronkiella hyperreaktiviteten, vilket kan ses som en indikator på minskad svårighetsgrad av sjukdomen och inte endast på känsligheten för det specifika allergenet.

I en randomiserad studie med totalt 29 barn, monosensibiliserade mot kvalster, fick 15 barn ASIT-behandling och 14 barn fick vara kontroller. I den aktiva gruppen sågs både en klar förbättring av astmasymtom samt minskad läkemedelsförbrukning. Dessutom sågs en minskad ospecifik bronkiell hyperreaktivitet (19).

I en annan studie med 26 kvalsterallergiska barn fick 14 av dem aktiv behandling med ASIT mot kvalster medan 12 barn fick utgöra en kontrollgrupp. Vid uppföljning två år senare såg man även i denna studie en reduktion av den bronkiella hyperreaktiviteten (BHR), men ett år efter avslutad behandling fanns en tendens till ökning av BHR igen (20).

I ytterligare en randomiserad dubbel-blind studie med 44 monosensibiliserade patienter, både barn och vuxna, med perenn allergisk rinit utlöst av kvalster och med påvisad ospecifik BHR undersöktes effekten av ASIT. Patienterna fick antingen ASIT-behandling mot kvalster eller placebo under två års tid. Ingen av patienterna i ASIT-gruppen utvecklade astma jämfört med 9% i placebogruppen. I ASIT-gruppen sågs även en reduktion av den ospecifika bronkiella hyperreaktiviteten (21).

## **Bi-geting-allergi**

Både barn, ungdomar och deras anhöriga upplever ofta bi-getingstick som dramatiska och söker akut sjukvård. Vid enbart lätt - måttlig lokalreaktion kan man ge lugnande besked. Efter stick i munhåla och svalg eller utanpå halsen där kraftig svullnad har medfört andningsbesvär, samt vid anafylaxi och/eller astmasymtom, ska patienten erbjudas bedömning och utredning hos specialist. Detta sker lämpligen två - sex månader efter reaktionen ( se även kapitel 3).

För att ASIT skall vara indicerat vid bi-och getingallergi gäller för barn liksom för vuxna att sticket medfört en systemreaktion med symtom från andningsvägarna och/eller kardiovaskulära symtom och att IgE-antikroppar mot bi eller geting kan påvisas. Enbart urtikaria utan allmänsymtom är ej indikation för ASIT. Barn och ungdomar som fått svår urtikaria och/eller Quinckeödem och med ökad risk för nya stick t.ex. barn till biodlare kan dock komma ifråga för ASIT. När stor rädsla och ångest präglar hela familjen med försämrad livskvalitet som följd kan behandling även bli aktuell i sällsynta fall.

ASIT mot bi eller geting har visat god effekt i många studier. Skyddseffekten är inte total men eventuella reaktioner brukar bli betydligt lindrigare efter behandlingen som bör fortgå i ca fem år. I en uppföljning efter i medeltal 18 år av 512 patienter, som 6 - 32 år tidigare haft en systemreaktion efter bi-getingstick, rapporterades följande resultat: I den grupp som fått immunterapi i genomsnitt 3,5 år hade endast 5% fått en systemreaktion vid senare stick att jämföra med 32% av de obehandlade patienterna. I studien sågs alltså effekt i mer än 20 år (22).

Även i en annan studie med uppföljning av ASIT-behandlade patienter som fått nya stick av bi eller geting, noterades en bra skyddseffekt på de flesta patienter vid behandling som pågått i 3 - 5 år men man påpekar även i denna att en svår systemreaktion efter stick kräver 5 års behandling (23).

### **Singel kontra multipel allergi**

Den bästa sjukdomskontrollen vid allergisk rinokonjunktivit och astma uppnår man genom miljöåtgärder som att undvika allergenexponering där detta är möjligt, exempelvis vid pälsdjursallergi, samt att kombinera ASIT med symtomlindrande farmaka. Vid säsongallergi är det i regel lätt att fastställa sambandet mellan allergenexponering och kliniska symtom, medan det i samband med perenna allergener som pälsdjur och kvalster kan vara svårare, särskilt vid kronisk astma. Det är också viktigt att fastställa vilket, eller vilka allergen, som är den dominerande orsaken till patientens besvär, då detta är en förutsättning för att uppnå god behandlingseffekt.

ASIT har erfarenhetsmässigt bäst effekt på patienter med en eller få sensibiliseringar och där symtomen ej hunnit utvecklas till kronisk sjukdom. Patienter med dominerande rinitsymtom har även bättre behandlingseffekt jämfört med patienter där sjukdomen utvecklats till svår, kronisk astma där ofta betydande icke-allergiska mekanismer kan vara involverade. Tveksamhet till att behandla multiallergiska barn med måttlig-svår perenn astma med ASIT har framförts av författarna till en artikel som beskriver en amerikansk dubbel-blind, placebokontrollerad studie av 121 barn i ålder 5-14 år där 61 barn fick immunterapi med en blandning av upp till sju extrakt (olika pollen, kvalster, mögel) och 60 barn fick placebo (24). Efter två år sågs ingen signifikant bättre effekt i ASIT-gruppen med avseende på symtom eller läkemedelsanvändning. Även den bronkiella hyperreaktiviteten, mätt med metakolin, var den samma i båda grupperna. Studien har dock ifrågasatts då blandningen av extrakt måste anses som ogynnsam och möjligen därför givit dåligt resultat (25). Vid multiallergi tillkommer förutom sämre behandlingseffekt även en högre risk för allvarliga biverkningar hos patienter med manifest astma, framför allt om denna är svårbehandlad.

Positiv effekt kan däremot ses vid lindrig till måttlig astma där det allergen som ingår i behandlingen är den dominerande orsaken till patientens luftrörsbesvär. I tre metaanalyser,

den första publicerad 1995 (26), den andra 1999 (27) samt den tredje 2003 (28) har Abramson och medarbetare gått igenom alla studier som publicerats i ämnet ”ASIT vid astma”. I den senaste analysen har man inkluderat och godkänt 75 studier och kommit fram till följande slutsats: ASIT reducerar signifikant astmasymtom, läkemedelsanvändning samt minskar den allergenspecifika bronkiella hyperreaktiviteten och i något mindre grad även den ospecifika bronkiella hyperreaktiviteten. Däremot sågs ingen bestående effekt på lungfunktionen. Författarna framhåller fördelarna med ASIT, men menar att man alltid bör beakta risken för anafylaxi och väga denna risk mot effekten (28).

### **8:3 Speciella frågeställningar**

#### **1. Kan man förebygga nya sensibiliseringar med ASIT?**

Redan 1961 fann Johnstone i en studie på barn som fått immunterapi i fyra år att inget av dessa utvecklade nya sensibiliseringar jämfört med 25% hos en kontrollgrupp. Man kan dock ifrågasätta resultatet då detta endast bygger på symtombeskrivning i dagboksform och inget av barnen har blivit testade i traditionell mening (29).

Även en fransk, icke placebokontrollerad, icke-randomiserad studie som ofta citeras påvisar positivt resultat vad gäller förebyggande av nya sensibiliseringar. Barn i åldern 3-5 år, som endast var sensibiliserade mot kvalster, erbjöds ASIT-behandling. Tio av 22 barn uppvisade inga nya sensibiliseringar efter tre års behandling, medan alla barn i den obehandlade kontrollgruppen av motsvarande storlek hade sensibiliserats för nya allergen (30).

I en större studie, inte heller den dubbelblind eller randomiserad, inkluderades 138 barn i åldrarna 5 - 8 år med astma och sensibiliserade endast mot kvalster. Sjuttiofem barn fick behandling med ASIT mot kvalster. I kontrollgruppen fanns 63 barn som enbart fick symptomatisk behandling. ASIT mot kvalster pågick under tre års tid och barnen följdes därefter under totalt sex år. Resultatet blev att av 123 barn som fullföljde studien uppvisade 75% i ASIT-gruppen inte några nya sensibiliseringar jämfört med 33% i kontrollgruppen (31).

I en öppen studie från Schweiz beskriver författaren 28 barnpatienter med allergisk rinokonjunktivit mot gräs med eller utan säsongastma. Fjorton barn behandlades med ASIT mot gräs över tre pollensäsonger medan 14 barn fick traditionell farmakologisk behandling enbart under gräspollenperioden. Resultatet visade signifikant klinisk förbättring och minskad reaktion vid hudtest (SPT) i ASIT-gruppen (32). Vid uppföljning sex år efter avslutad behandling konstaterades att i den grupp som fått immunterapi mot gräs hade 61% utvecklade nya sensibiliseringar jämfört med 100% i den obehandlade gruppen, testat med SPT mot pollen och perenna allergen. Även signifikant symtomförbättring kvarstod under pollenperioden till ASIT-gruppens fördel (33). Den kliniska, positiva effekten på symtom från ögon och näsa fanns fortfarande kvar vid uppföljning 12 år senare, men effekten på pollenastma var då inte längre signifikant (34).

Ovanstående indikerar att ASIT har förebyggande effekt mot nya sensibiliseringar även om det kan finnas invändningar mot flera av studiernas metodik.

## 2. Kan ASIT förebygga astmadebut hos barn med rinokonjunktivit?

Tidigare icke-randomiserade studier har indikerat att ASIT till barn med rinit, men utan astma vid behandlingsstart, minskar risken för att barnen ska utveckla astma (35). Det är välkänt att allergisk rinit ofta förekommer tillsammans med bronkiell hyperreaktivitet och därmed innebär en ökad risk för astma. I en randomiserad, dubbel-blind studie med både barn och vuxna beskrivs 44 patienter med rinit, monosensibiliserade mot kvalster och som vid undersökning med metakolin visat bronkiell hyperreaktivitet (21). Efter två års aktiv ASIT-behandling mot kvalster sågs en reducerad metakolinkänslighet och ingen pat hade utvecklat astma. Däremot var fortfarande patienterna i placebogruppen lika känsliga för metakolin som tidigare och 9 % hade utvecklat astma.

PAT-studien (Preventive Allergy Treatment) är en öppen, randomiserad undersökning av 205 barn med rinokonjunktivit orsakad av björk-och/ eller gräspollen. Efter tre års behandling med ASIT var risken att utveckla astma ungefär hälften så stor i ASIT-gruppen jämfört med gruppen som endast fått symptomatisk behandling (36). Initialt kunde man då även mäta en minskad bronkiell hyperreaktivitet med metakolintest men denna skillnad kvarstod ej vid fem-årsuppföljningen, dvs två år efter avslutad behandling. Däremot sågs vid 5-årsuppföljningen fortsatt signifikant färre barn som utvecklat astma i ASIT-gruppen (37). Ang 10-årsuppföljningen av samma patientpopulation, se nedan under "Långtidseffekter".

## 3. Långtidseffekter

I Johnstones prospektiva placebokontrollerade studie från mitten av 50-talet som pågick under 14 år, ingick 210 barn med perenn astma. Hälften av barnen behandlades med immunterapi och andra hälften fick placebo. Sammanlagt 130 barn kunde följas under hela perioden fram till sin 16-årsdag och av dessa blev 72% astmafria i behandlingsgruppen jämfört med 22% i placebogruppen (35).

I en svensk prospektiv studie undersöktes 32 barn och vuxna med pälsdjursallergi som fick behandling med immunterapi mot katt och hund i tre år. Vid uppföljning fem år efter avslutad behandling kvarstod symtomlindringen vid djurkontakt och oförändrat användande av astmaläkemedel. Den positiva behandlingseffekten avseende den bronkiella hyperreaktiviteten kvarstod också (15).

I en retrospektiv undersökning fick 34 patienter med astma och kvalsterallergi ASIT - behandling under barnåren, varav 14 mot både kvalster och gräs. De följdes upp ca 10 år efter avslutad behandling och jämfördes mot en kontrollgrupp med samma grad av astmabesvär som inte fått immunterapi. Den obehandlade gruppen hade högre frekvens astmabesvär medan man inte såg någon signifikant skillnad vad gällde läkemedelsförbrukning. (38).

I PAT-studiens (se ovan) 10-årsuppföljning fann man fortfarande signifikant bättre resultat i behandlingsgruppen som fått ASIT mot pollen jämfört med i kontrollgruppen. I ASIT-gruppen uppgav fortfarande färre barn, 16 av 64, att de utvecklat astmabesvär jämfört med kontrollgruppens 24 av 53. Vidare noterades i ASIT-gruppen såväl signifikant reduktion av allergenkänslighet vid konjunktivalprovokation under icke-säsongsomgång som av symptom under pågående säsong jämfört med kontrollgruppen. Däremot påvisades ingen signifikant skillnad i den bronkiella hyperreaktiviteten mellan grupperna (39).



På insektssidan har man i en stor, retrospektiv undersökning följt 512 barn som sökt akut efter allergiska reaktioner av bi- eller getingstick mellan åren 1978-1985 varav 356 erhållit immunterapi mot bi- eller getinggift i medeltal under 3,5 års tid. Vid uppföljning 10-20 år efter avslutad behandling hade patienterna som fått ASIT-behandling signifikant lägre risk att drabbas av nya systemreaktioner (5%), jämfört med den obehandlade gruppen (32%). Författarna anser att detta tyder på ett bättre resultat vid behandling av barn jämfört med vuxna (22).

#### **8:4 Problem vid ASIT hos barn och ungdomar**

Indikationer och kontraindikationer för ASIT är i stort sett de samma för barn och vuxna, se kapitel 3. Behandlingen bör alltid skötas av barnläkare, helst med allergologkompetens. Följsamhet, motivation och samarbete mellan barn, föräldrar och läkare är speciellt viktigt när barn behandlas. Barnet måste förstå varför behandlingen ges och informationen måste förklaras på ett språk som barnet förstår, beroende på ålder och mognad (40).

Biverkningsmönstret är också det samma hos barn som hos vuxna, se kapitel 7.

Lokalreaktioner anses som normala men kan föranleda dosjustering, beroende på storlek och besvär.

Antihistamin kan användas för att förebygga lokalreaktioner, men har även visats ha positiv effekt vad gäller frekvens och graden av systemreaktioner (41). Bättre effekt och klinisk säkerhet har även visats i en mindre studie av profylaktisk behandling med antihistamin vid ASIT mot bi och geting (42).

Risk för systemreaktioner förekommer hos barn likväl som hos vuxna men kan vara svårare att upptäcka ju yngre barnet är. Alla försiktighetsåtgärder som gäller vuxna ska därför naturligtvis också gälla för barn (43). Barn är oftare än vuxna spontant fysiskt aktiva och många ungdomar tränar regelbundet. På grund av risken för systemeffekt bör barnet inte tillåtas träna eller vara intensivt fysiskt aktiva injektionsdagen (40). Injektionstillfällena ska därför anpassas till detta och förläggas till lugna dagar och helst på eftermiddagen.

#### **Övriga problem**

Det har även funnits farhågor för att barn skulle kunna utveckla annan immunologisk sjukdom under behandlingsperioden med ASIT, t.ex. juvenil reumatoid artrit. Det finns enstaka fallbeskrivningar, men man menar att risken inte skulle vara ökad på grund av ASIT-behandlingen i sig.

#### **Sprutskräck –relativ kontraindikation**

Vid stor rädsla för själva smärtan vid stick kan man använda s.k. EMLA-plåster, som appliceras en timma före injektionen. Oftast behövs detta bara användas under en kortare period i början av behandlingen. Om rädslan inte kan övervinnas är sprutskräck en direkt kontraindikation, men på de flesta barnkliniker finns ofta bra metoder att komma till rätta med detta.

## **Åldersgräns**

Erfarenheter för behandling av barn under fem år är ringa men det finns fallrapporter om behandling av små barn med ASIT mot geting som förlöpt utan komplikationer. Dock anses fem år vara en nedre gräns för att starta ASIT-behandling. Undantag kan vara på vitalindikation vid svår bi- eller getingallergi (44). Det är vidare etiskt tveksamt att behandla barn med injektioner när de är för små för att förstå varför behandlingen ges och inte kan ge sitt samtycke. Det kan även vara svårt att notera begynnande biverkningar, eftersom barn i förskoleåldern har svårt att uttrycka eventuella symtom.

## **Noduli**

Kliande subkutana infiltrat, sk noduli, runt injektionsställena förekommer hos både barn och vuxna, se även kapitel 7. Dessa främmandekroppsgranulom är mestadels en överkänslighetsreaktion mot aluminiumhydroxiden i extrakten. Om det förekommer både noduli och besvärlig klåda bör behandlingen avbrytas alternativt att man byter till vattenlösligt extrakt.

I en nyligen genomförd studie lapptestades alla barn mot aluminium före start av ASIT med negativt svar för alla. Under de första två åren utvecklade 10% av barnen kliande noduli som vid ny lapptest visade sig vara positiva mot aluminium, om enbart noduli eller enbart klåda blev testet negativt (Inger Winnergård, Lena Bruzelius, Marie-Louise Ivarsson: Aluminiumöverkänslighet vid SCIT med Alutard (ALK) hos patienter 6-16 år. (Abstract Svenska Läkarsällskapets Riksstämman 2008) . Frekvensen kan säkert variera, men man bör vara observant och efterfråga besvär och om så är fallet remittera till hudklinik för testning med frågeställningen kontaktallergi mot aluminium.

## **8:5 Vilka allergener kan vara aktuella för ASIT?**

Vid pollenallergi kan extrakt från björk, gräs och gråbo användas vid rinokonjunktivit med eller utan astma. Begynnande astma under pollensäsongen ökar indikationen liksom när adekvat farmakoterapi inte har tillräcklig effekt på besvären. Andra indikationer som väger tungt är trötthet, koncentrationssvårigheter, irritation och sömnproblem då dessa besvär inte går att behandla medikamentellt.

ASIT-behandling mot kvalsterallergi bör föregås av noggrann utredning före start, liksom att vidta saneringsåtgärder före och/eller parallellt med behandlingen. Kvalstertäta madrasskydd och örngott har visats minska kvalsterexponeringen .

Behandling med ASIT vid pälsdjursallergi kan vara motiverat då barnet får uttalade besvär vid kortvarig direkt och/eller återkommande oundviklig indirekt exponering för pälsdjur exempelvis i skolan. Det är absolut kontraindicerat att starta behandling om djur finns i hemmet eller behandla för att kunna skaffa djur senare.

Vid bi-getingallergi bör samma indikationer gälla för barn och ungdomar som för vuxna, dock bör den sociala aspekten få väga något tyngre hos barn. Se även 8:2 och kapitel 3. Man har tidigare ansett att insektsallergier ”växer bort” under barnåren (45), vilket en senare studie ifrågasatt (22). I Sverige har inget dödsfall registrerats hos någon under 30 års ålder sedan statistik började föras på 1950-talet. Behandlingstiden för ASIT mot bi-geting bör vara

fem år hos patienter som haft allvarliga systemreaktioner, först då anses behandlingen ge optimalt långsiktigt skydd (23).

Före start av behandling med ASIT är det mycket viktigt att förutom noggrann anamnes, status, pricktest och/eller specifikt IgE, också göra en bedömning av lungfunktionen med spirometri och helst även mäta NO. Många barn och ungdomar visar sig vid utredning ha subklinisk astma som kräver behandling med lågdos inhalationssteroider framför allt under uppdoseringsfasen. Noggrann utredning är viktig hos alla som ska behandlas med ASIT, då både pollen- och perenna extrakt kan utlösa astmabesvär under pågående behandling. Dock är risken störst hos patienter med etablerad astma som behandlas med pälsdjurs- eller kvalsterextrakt då effektororganet är nedre luftvägarna. Hos dessa patienter bör man regelbundet kontrollera att ordinerade doser av samtliga läkemedel används på rätt sätt. Framför allt har tonåringar lätt att glömma bort att ta sina mediciner vilket medför ökad risk för biverkningar i samband med ASIT-behandlingen.

## Referenser

1. Kihlström A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 78- 84.
2. Linneberg A, Nielsen H, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-1052.
3. Bråbäck L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 38 - 43.
4. Rönmark E, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundbäck B. Different sensitization profile for asthma, rhinitis, and eczema among 7-8-year-old children: Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14: 91 – 99.
5. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson P, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood - what happens then? *Acta Paediatrica* 2006; 95: 471 – 478.
6. Lönnkvist K, Halldén G, Dahlén SE, Enander I, van Hage-Hamsten M, Kumlin M, Hedlin G. Markers of inflammation and bronchial reactivity in children with asthma, exposed to animal dander in school dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 45–52.
7. Almqvist C, Larsson P, Egmar AC, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012-7.
8. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M, Larsson K, Hedlin G, Malmberg P. Worsening of Asthma in Children Allergic to Cats after Indirect Exposure to Cat at School. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 694-698.
9. Bäcklund A, Perzanowski M, Platts-Mills T, Sandström T, Lundbäck B, Rönmark E. Asthma during the primary school ages – prevalence, remission and the impact of allergic sensitization. *Allergy* 2006; 61: 549-555.

10. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 263-8.
11. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, Nordvall L, Lowenstein H. Immunotherapy in children with allergic asthma: Effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:609-14.
12. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: Risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 93:556-66.
13. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow K-O, Lowenstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 478-87.
14. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, Sundin B, Lowenstein H. Immunotherapy with cat- and dog- dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 955-64.
15. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K-O, Schou C, Lowenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three- year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 879- 85.
16. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingemann L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Annals of Allergy* 1984; 53: 85-88.
17. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Annals of Allergy* 1986;57: 173-179.
18. Fernandez-Tavora L, Rico P, Martin S. Clinical Experience with Specific Immunotherapy to Horse Dander. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002; 12(1): 29-33.
19. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, Boner AL. Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002; 57: 785-790.
20. Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach S. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin and Exp Allergy* 1999; 29: 176-181.
21. Grembiale R, Camporota L, Naty S, Tranfa C, Djukanovic R, Marsico S. Effects of Specific Immunotherapy in Allergic Rhinitic Individuals with Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 2048-2052.
22. Golden D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Hamilton R, Lichtenstein L. Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351; 7: 668-74.
23. Lerch E, Muller U. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12.
24. Adkinson NF, Egglestone PA, Eney D, Goldstein E, Schuberth K, Bacon J, Hamilton R, Weiss M, Arshad H, Meinert C, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
25. Wahn U, Editorial. Do asthmatic children benefit from specific immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1999;29:143.

26. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is Allergen Immunotherapy Effective in Asthma? A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
27. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-1041.
28. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
29. Johnstone DE, Crump L. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics* 1961;27:39-44.
30. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
31. Pajno GB, Barberio G, De Luca Fr, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitisations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
32. Eng P, Gnehm HE, Joller HI. Klinische und immunogene Wirkung der saisonalen Hyposensibilisierung bei Kindern mit Pollinosis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1994;142:616- 622.
33. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
34. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61:198-201.
35. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children- a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793- 802.
36. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Höst A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller D, Niggemann B, Norberg L, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis ( the PAT-Study ). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 251-256.
37. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Höst A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C (The PAT Investigator Group). Five-year follow-up on the PAT-study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-859.
38. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Short communication Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73.
39. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Höst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C (the PAT Investigator Group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
40. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:1-20, suppl. 82.
41. Nielsen L, Johnsen C, Mosbech H, Poulsen L, Malling H-J. Antihistamin premedication in specific cluster immunotherapy: A double- blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207-13.

42. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 81-6.
43. Nelson H. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: S2 – S5.
44. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Review article. *Allergy* 2005; 60: 1459-1470.
45. Gruchalla R. Immunotherapy in Allergy to Insect Stings in Children. *N Engl J Med* 2004; 351; 7:707-9.

# Kapitel 9. Patientsamverkan och praktiska aspekter

## 9:1 Utbildning och information

Betydelsen av patientens medverkan i behandlingen har betonats i de internationella och nationella konsensusrapporterna om astmabehandling och ASIT (1, 2, 3). Behandlingen måste självfallet utformas i samråd mellan patient och läkare. Innan man beslutar att starta ASIT bör patienten få tid att i lugn och ro läsa igenom lämplig informationsskrift om ASIT och själv fatta beslutet om han/hon är beredd att satsa på denna behandlingsform som kräver upprepade besök på mottagningen. Ett skrivet ”kontrakt” mellan patient och vårdgivare kan erfarenhetsmässigt öka följsamheten till behandlingen.

Sjuksköterskan har en viktig uppgift i att utbilda patienten samt göra denne delaktig i behandlingen. Förtroendet mellan patient och personal har stor betydelse när man påbörjar en så lång behandling. Vidare bör betonas att även om ASIT påbörjas är det miljöåtgärder, farmakologisk behandling och ASIT som tillsammans ger optimalt behandlingsresultat. Patienten bör få kunskap om vad ASIT innebär såväl teoretiskt som praktiskt och om eventuella biverkningar. Dessutom ska patienten informeras om de läkemedel som är aktuella att ta parallellt med ASIT. Muntlig och skriftlig information vid upprepade tillfällen ökar erfarenhetsmässigt patientens medverkan och därmed sannolikheten att behandlingen fullföljs.

### Information inför beslut om ASIT

- På vilket sätt påverkas sjukdomen av behandlingen
- Hur skiljer sig ASIT från annan behandling
- Förväntad effekt på symtom och medicinering
- Att behandlingen förväntas pågå 3-5 år
- Att uppdoseringen pågår i 7-15 v
- Att underhållsbehandling ges med 6-8 v intervall, d.v.s. 6-8 besök/år
- Barn under 15 år ska ha en vårdnadshavare med sig vid behandlingen
- Information om kostnader
- Tidsåtgång för behandlingen

### Checklista inför start av ASIT

- Kvarstående indikation (vid lång väntetid till start)
- Pricktest/specifikt IgE
- Spirometri
- Ingen kontraindikation
- Genomgång av aktuell medicinering
- ”Kontrakt”/välinformerad patient

## Vid start av ASIT bör patienten informeras om följande:

- Uppdoseringsschema
- Dosmodifiering
- Att inte medvetet träffa pälsdjur dagarna före och efter injektion om man är pälsdjursallergisk
- Symtomfrihet vid injektion
- Ingen annan vaccination dagarna före/efter injektion
- Ingen kraftig fysisk aktivitet injektionsdagen
- Rutiner som gäller före, under och efter injektionen
- PEF kontrolleras före och efter behandlingen och varför
- Antihistamin före behandling om ordinerat (4)
- Risk för allergiska reaktioner, både snabba och senreaktioner efter injektionen
- Risken för bestående kliande knutor s.k. noduli (5)
- Vad som skall observeras hemma
- Behandling av allergiska senreaktioner
- Patienten informerad om när och var kontakt med läkare ska ske vid allvarlig senreaktion
- Patientens eget ansvar i samband med ASIT inklusive att informera om nyttillkomna besvär, nyinsatta läkemedel etc.

Patientens ansvar kan bestå i att också ha ett eget protokoll över allergen och doser, hålla rätt på väntetiden efter injektion (minst 30 min) och bedöma och skriva ner senreaktionernas storlek. När väl underhållsdosen uppnåtts kan tidsintervallen mellan besöken göras mer flexibla. Vanligt intervall är 6 veckor, men det bör normalt inte överstiga 8 veckor. Längre intervall mellan underhållsdoserna ställer till problem och även detta bör man informera om och låta patienten ta ansvar för.

## 9:2 Dosschema-doseringsprinciper

Vilken typ av uppdoseringsschema som ska användas beslutas av behandlande läkare individuellt för varje patient beroende på allergen och individens grad av känslighet.

Behandlingen sker i två faser; uppdoseringsfas och underhållsfas. Uppdosering kan ske enligt flera olika modeller.

Den traditionella/konventionella modellen innebär att injektionerna ges en gång per vecka upp till fulldos eller högsta tolererade dos under 12-16 veckor.

Vid pälsdjursallergen, särskilt hos astmatiker, kan separat uppdosering vara en fördel. Vanligen väljer man då också det traditionella uppdoseringsschemat pga ökad risk för biverkningar (6).

Vid uppdosering av ett allergen i taget kan ett 7-veckors schema användas, där man initialt vid varje besök ger två injektioner med 30 minuters mellanrum (4). Detta brukar erfarenhetsmässigt fungera bra vid ASIT med pollenallergen. Även vid uppdosering av insektsallergen brukar det erfarenhetsmässigt fungera bra med ett snabbare uppdoseringsschema än det konventionella 12-16-veckorsschemat.

Viktigt är att ha så få scheman som möjligt för att minska risken för feldosering.



Dos ska alltid anpassas individuellt beroende på patientens grad av allergi, aktuella allmäntillstånd, eventuella avbrott i behandlingen samt reaktioner i anslutning till tidigare behandling. Allergenextraktet ges långsamt subkutant med aspiration före och under injektion. Användning av fler än tre till fyra extrakt ska endast ske efter särskilt övervägande. Vid flera allergen bör injektionerna alltid ges i samma ordning och på samma ställe, för att eventuella reaktioner ska kunna registreras på ett konsekvent och säkert sätt. Underhållsbehandling ges med 6-8 veckors intervall. Undantag gäller för vattenlösliga allergenextrakt där intervallerna är högst 4 veckor. Behandlingstidens längd är 3-5 år, under förutsättning att positiv effekt av behandlingen uppnås. Vanligtvis ges underhållsbehandling med luftvägsallergen i minst 3 år, men vid insektsallergen oftast 5 år. Redan efter ett par månader när patienten kommit upp till underhållsdos brukar effekten visa sig (7), men om patienten efter 2 år ännu inte kunnat notera minskade symtom eller minskat behov av medicin bör man överväga att avsluta behandlingen tidigare än planerat.

### **9:3 Doseringsavvikelser**

Behandlingsstart och uppdosering ska inte ske under pollensäsong vid pollenallergi. Dosreduktion under pågående säsong rekommenderas alltid vid hög pollenhalt och om patienten har aktuella (lindriga) besvär. Efter avslutad säsong återgår man successivt till tidigare underhållsdos. Vid svårare allergibesvär ska injektionen uppskjutas och den symtomatiska behandlingen ökas.

#### **Dosreduktion**

- Reaktion med stor lokal svullnad vid eller efter föregående behandling kan föranleda dosreduktion (se aktuellt dosschema)
- Systemisk reaktion vid eller efter föregående injektion (se aktuellt dosschema)
- Vid allvarlig reaktion vid eller efter föregående injektion överväg om behandlingen ska fortsätta
- Överskridande av tidsintervall (se aktuellt dosschema)
- Lindriga symtom vid pollenexponering (vid kraftigare symtom avstå från injektion)

#### **Avstå från injektion**

- Vid astmasymtom
- Vid svåra pollenbesvär eller andra allergibesvär
- Vid symtomgivande pälsdjurskontakt de senaste dygnet
- Vid infektion
- Vid allmän sjukdomskänsla
- Vid hög stressnivå hos patienten
- Om annan vaccination getts de närmaste dygnet

### **9:4 Kontroller-patientmedverkan**

## **Före injektionen**

- Akututrustning och läkare på plats
- Patientens identitet
- Patientens allmäntillstånd
- Tidpunkt för och intervallet till föregående injektion och eventuell senreaktion
- Medicinering (antihistamin om ordinerat)
- PEF-mätning
- Rätt allergenextrakt, styrka och dos

## **Injektionsteknik**

- Vänd för att blanda extraktlösningen lugnt 8-10 ggr
- Injektionen ges djupt subkutant
- Aspirera före och under injektion
- Injektion ges långsamt (1 ml/min)
- Vid blodaspiration; avbryt injektionen, observera och ge patienten ny tid om extraktet hunnit ges.
- Vaksamhet under behandlingen för uppkomst av snabba reaktioner

## **Efter injektionen**

- Patienten får inte lämna väntrummet och ska hållas under uppsikt (ska meddela eventuellt toalettbesök)
- Pat ska informeras om att omedelbart informera personal om akut uppkomna symptom under väntetiden
- Efter 30 minuter kontrolleras allmäntillstånd och eventuella lokal- och systemreaktioner
- PEF-mätning
- Dokumentera reaktioner
- Patienten ska injektionsdagen undvika aktiviteter som ökar genomblödningen tex kraftig fysisk ansträngning, bastubad eller större alkoholmängder
- Undvika kontakt med allergiframkallande allergen
- Boka tid för nästa behandling

Under behandlingens gång ska patientens hälsotillstånd, samtidig annan behandling och upplevda effekt av behandlingen årligen dokumenteras. Vid säsongsbundna besvär ska en övergripande effektutvärdering (symptom, medicineringsbehov, livskvalitet) göras och ställas i relation till den avslutade säsongens pollenhalter och medicinering. Vid utvärdering kan man använda sig av frågeformulär inkluderande VAS-skala eller motsvarande och jämföra med uppgivna besvär innan behandlingen startade. I skrivande stund finns däremot inga enkla, objektiva mått i form av blodprovstester eller liknande tillgängliga som korrelerar till klinisk

effekt hos den enkelte individ. Om ingen eller obetydlig forbedring kan noteres efter två års behandling bör den avslutas.

## Referenser

1. Malling H-J, Weeke B, Müller U, Mosbech H, Dreborg S & Frew A. Position papers. *Allergy*, Suppl nr 14, vol 8 1993.
2. WHO Position Paper: Allergy and immunotherapy, therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; suppl. Nr 44, vol. 53.
3. E Alvarez- Cuesta, J. Bousquet, G.W. Canonica, S.R. Durham, H.J. Malling, E. Valovirta. Standards for Practical Allergen – Specific Immunotherapy. *Allergy* 2006, Suppl 82, volume 61.
4. Nielsen L, Claus R. Johnsen, Holger Mosbech, Lars K. Poulsen, Hans-Jorgen Malling. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* June 1996:1207-1213.
5. Ekstrand AB et al (referensen ej komplett - komplettering kommer)
6. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H-J. Safety of allergen specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1423-9.
7. Haugard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:709-22.

## Kapitel 10. Andra vägar för ASIT

### 10:1 Sublingual immunterapi

Med sublingual immunterapi (SLIT) avses allergenspecifik behandling där allergenet i motsats till vid subkutana injektioner tillförs lokalt under tungan. Vid sublingual immunterapi, nedsväljs extraktet efter att först ha hållits i munnen några minuter. De tidigare använda sublinguala extrakten har oftast getts i form av droppar under tungan, medan det de senaste åren tagits fram lättsmälta tabletter. Redan med de tidigare mindre potenta extrakten för SLIT kunde man visa klinisk effekt vid behandling med gräs-, oliv- parietariapollen samt kvalsterextrakt (1, 2, 3).

Modernisering av SLIT med mera potenta extrakt i tablettform har resulterat i etablering av sublingual immunterapi också i Sverige. Ett preparat där vaccinering sker med sublinguallt given tablett innehållande gräsextrakt i styrkan 75 000 SQ (Grazax®-ALK) har introducerats. Denna behandling är nu tillgänglig i alla EU länder. Liknande preparat från en annan producent (Oralair®-Stallergen) har också registrerats inom EU men marknadsförs inte i Skandinavien (4). Grunden till registreringen av Grazax-tabletter har varit ett antal studier som uppfyller kraven på att vara dubbelblinda, placebokontrollerade, med tillfredställande statistisk power samt har uppföljningsresultat (5-9). Indikationer och kontraindikationer för SLIT är i stort samma som vid subkutan immunterapi (SCIT).

Då behandlingen ges i hemmet är fördelen att patienten slipper upprepade mottagningsbesök och det är dessutom positivt att slippa ge injektioner, framförallt vid behandling av barn. Biverkningarna är få vid sublingual extraktstillförsel och de som förekommer är oftast lindriga, vilket är en förutsättning för att behandlingen skall kunna ges utan medicinsk övervakning i hemmet. Den första tablett ska tas under övervakning på mottagningen och därefter ska fortsatt behandling ske i hemmet. Det rekommenderas att behandlingen ska starta åtminstone 4 månader före förväntad säsongstart och därefter pågå dagligen under 3 år. God följsamhet och motivation hos patienten är en förutsättning för lyckat behandlingsresultat. Förutom för gräsextrakt pågår studier med andra allergener, främst kvalster. Dokumentationen för SLIT ökar och det finns redan en evidensbaserad granskning av publicerade artiklar enligt Cochranepincipen som visar fördelaktig klinisk effekt jämfört med placebo på både symptom och medicinförbrukning (10). Långtidseffekter har påvisats (ett år efter avslutad behandling hittills 2009 för Grazax) och även för andra SLIT-preparat, men dessa studier är få och ytterligare långtidsuppföljning är nödvändig. Det finns vissa indikationer på att också behandling med SLIT skulle kunna ha preventiva effekter med minskad astmautveckling hos rinitpatienter. Sådana studier har dock inte genomförts med de moderna preparaten som innehåller relativt höga allergendoser. Det finns ingen direkt jämförande studie mellan effektgraden av SCIT och SLIT, men möjligen har SCIT en något högre effektgrad.

Mekanismerna vid SLIT tycks likna de som ses vid SCIT även om storleken på förändringarna i de flesta parametrar är mindre (11). Det kritiska för att lyckas med SLIT-behandling tycks vara att adekvat mängd allergen används och att kontakt mellan det applicerade allergenet och slemhinnan i munhålan etableras. Det finns indikationer på att det är den Langerhanska cellen i munhållans slemhinna som är central för denna process. Det finns studier som inte lyckats påvisa några immunologiska förändringar under SLIT, vilket kan beror på för låg allergenhalt eller otillräcklig känslighet i de immunologiska metoderna. Dock har man i de flesta undersökningar visat en ökning av IgE och IgA och i de flesta

studierna även av IgG1 och IgG4, dock är ökningen betydligt mindre jämfört med ökningarna som har observerats i samband med SCIT. I en finsk *in vitro* studie har man visat att SLIT-behandling hos barn resulterar i uppreglering av IL-10- och nedreglering av IL-5-produktionen. Samma författare fann att uppreglering av de TH1-specifika faktorerna SLAM (signalling lymphocyte activation molecule) och IL-18 inducerar INF- $\gamma$ -produktion i celler från SLIT-behandlade individer (12).

Vi kommer sannolikt att få se flera SLIT-preparationer på marknaden under de kommande åren. Ett problem är att hålla priset nere då tillverkningen är relativt dyr. De moderna SLIT-preparaten innehåller betydligt högre allergenmängder jämfört med tidigare orala preparat, men också jämfört med den subkutana behandlingen, ibland så mycket som 100 ggr mera. Det är kostsamt att få fram så stora mängder allergen och det är därför möjligt att vi i framtiden kommer att få se flera preparat med allergen tillverkade med hjälp av DNA-teknik, så kallade rekombinanta allergen och där teknisk utveckling kan komma att leda till lägre priser.

### **10:2 Allergoider**

Inom EU finns det främst fyra produkter av modifierade extrakt varav de två mest använda utgörs av produkter från Allergopharma, Tyskland, som tillverkar gräs- och björkallergoider (Allergovite®) och kvalster (Acaroid®) samt Leti, Spanien, som tillverkar allergoider under benämning Depigoid® och som innehåller modifierade björk-, gräs- och olivträdpollen samt kvalsterallergen. Båda preparaten används för SCIT och inget är för närvarande tillgängligt i Skandinavien.

Syftet med modifierade extrakt är att vid tillförsel av allergen till känsliga individer försöka minska den anafylaktiska effekten, men bevara den immunmodulerande. Två av pionjärerna som introducerade dessa så kallade allergoider var Marsh och Norman som på 1980-talet beskrev proceduren hur allergenet denaturerades på kemisk väg (13, 14). Detta åstadkoms genom polymerisering av allergenprotein med hjälp av formaldehyd eller glutaraldehyd, varefter allergenet kopplades till högmolekylära inerta substanser som t.ex. alginat. Ibland har man valt att introducera ett andra steg, t.ex. depigmentering som tar bort pigment från allergenet innan polymeriseringen och på så sätt ökar allergenets löslighet (Depigoid) (15). De ovan nämnda preparaten använder också aluminiumhydroxid för att åstadkomma depåeffekt.

Den kemiska modifieringen reducerar den specifika IgE-bindningen (som är ansvarig för den snabba allergiska reaktionen), medan T-cellsreaktivitet som anses ligga bakom induktionen av specifik tolerans är bevarad. Patienter behandlade med allergoider uppvisar också samma förändringar i IgE- och IgG-nivåer som patienter behandlade med omodifierade extrakt. Behandling med allergoider har visat sig tillåta kortare och säkrare uppdosningsfas och administrering av högre allergendoser med bebehållen klinisk effekt, dock har ingen direkt jämförande klinisk studie publicerats som jämför behandlingseffekter mellan modifierade och omodifierade preparat. Signifikant klinisk effekt vid behandling med allergoider jämfört med placebo har påvisats vid behandling av pollen- och kvalsterinducerad rinokonjunktivit. De kliniska studierna av effekt på symptom, medicinförbrukning och livskvalitet har stått sig väl vid Cochranebedömning (16).

### **10:3 Rekombinanta allergen**

Allergenextrakt som används för diagnostik och behandling har genomgått en stor förändring från enkla vattenlösliga extrakt, där vikt/volym angavs, till dagens välstandardiserade preparat som har genomgått en ingående kemisk karakterisering och standardisering. De naturliga extrakten innehåller flera olika allergena komponenter som skiljer sig i kemisk uppbyggnad

och hos sensibiliserade individer ger varierande grad av immunologiskt svar. Numera är aminosyresekvensen hos de vanligaste allergenen kartlagd och även deras kristallstruktur (17). Därmed finns möjligheten att tillverka rekombinanta allergen, allergen tillverkade med hjälp av DNA-teknik och där alla molekyler är identiska. Genom att undersöka antikroppsvar hos en population av allergiska patienter kan vi bestämma individuell patientprofil och även frekvens av antikropps förekomst. Denna kunskap kan användas för diagnostiska ändamål och ger i framtiden möjlighet till individanpassad immunterapi där patienten tillförs endast de allergener som hon/han är sensibiliserad mot. Detaljerad kunskap om antigenstruktur tillåter modifiering av rekombinanta extrakt på sådant sätt att man kan minska på IgE-reaktivitet och öka T-cellssvar (så kallade hypoallergen). En del kliniska studier på rekombinanta allergener har redan utförts.

I en studie på gräsallergiska patienter med rinokonjunktivitbesvär under gräspollensäsongen har man i en dubbelblind och placebokontrollerad studie behandlat med en cocktail av dominerande gräsallergener som hos sensibiliserade patienter oftast resulterar i antigensvar. Patienterna behandlades med denna rekombinanta antigenblandning i 1½ år. Resultatet visade signifikant förbättring hos de behandlade patienterna jämfört med placebogruppen, mindre användning av vid behovsmedicinering och förväntad IgG1/IgG4 förhöjning som vid behandling med konventionella extrakt (18). I en annan studie har behandling med rekombinant huvudallergen hos björk (Bet v1) jämförts med naturligt björkextrakt, naturligt Bet v1 samt placebo i en grupp på 147 björkpollenallergiska patienter. Även här sågs en signifikant klinisk förbättring hos alla tre grupperna som behandlades med olika extraktformer, jämfört med placebo. Ingen effektskillnad mellan de aktiva behandlingsgrupperna kunde ses, däremot förbättring i alla kliniska parametrar och IgG1/IgG4-svar jämfört med placebo (19).

DNA-teknik underlättar modifiering av allergen så att IgE-reaktiviteten minskar och T-cellssvar bevaras eller ökar. På det sättet blir behandlingen säkrare och förhoppningsvis effektivare. En sådan modifierad allergen med minskad IgE-reaktivitet, en s.k. hypoallergen, har konstruerats och testats i en dubbelblind och placebokontrollerad studie där molekylen av huvudallergen hos björk, Bet v1, har veckats för att bli mindre allergent (Bet v1 FV.). Även i denna studie minskade symptom och medicinering jämfört med referensgruppen och placebobehandlade.

Förhoppningsvis kommer rekombinanta och modifierade extrakt att utvecklas för behandling av perenna allergier som är svårare att behandla med konventionella, inte alltid effektiva, extrakt.

#### **10.4 Adjuvans**

De tidiga extrakten var oftast vattenbaserade och förutom att ge mycket biverkningar då depåeffekten saknades och en stor mängd allergen presenterades för immunsystemet samtidigt, saknades även möjligheten att hjälpa allergenet att presenteras för de antigenpresenterande cellerna på ett effektivt sätt.

Extraktets effekt kan förbättras genom att den aktiva substansen adsorberas (fästes) på ett adjuvans, en hjälpsubstans, som förstärker extraktets effekt eller genom att på kemisk väg konjugeras (kopplas) till ett bärarprotein. Genom adsorbering eller konjugering av allergenet förstärks immunsvaret. Ofta använda som adjuvans i allergenextrakt är olösliga aluminiumsalter, exempelvis aluminiumhydroxid. Trots att användningen av aluminiumhydroxid är mycket spridd är den inte oproblematiske. Hos vissa patienter kan den

ge upphov till bildning av små kliande knutor vid injektionsstället, s.k. granulom eller noduli, och till ett allergen- och antikroppsassocierat Th2-svar.

En ytterligare styrka för ett adjuvans är om det har förmågan att ändra immunsvaret från det vanliga allergeninducerade Th2-svaret i riktning mot Th1-svar där specificiteten mot antigenet är bibehållen. Ett sådant adjuvans har beskrivits av Drachenberg (20). Det består av ett Th-1-inducerande bakteriederivat, MPL (monophosphoryl lipid A), som har kopplats med en tyrosinadsorberad allergoid. Extraktet finns redan tillgängligt i vissa länder under namnet Pollinex Quatro.

Andra sätt att inducera specifikt Th1-svar har prövats, t.ex. genom att koppla immunstimulerande sekvenser av DNA-innehållande s.k. CPG-motiv till allergen. Ett antal kliniska studier har genomförts på patienter med allergi och astma och en pilotstudie med sex veckors behandling visade god långtidseffekt hos patienter med ragweedinducerad rinit. (21). I övrigt har en kolhydratbaserad partikel (Carbohydrate-based particle, CBP) beskrivits och kopplats till allergen, rekombinant huvudallergen av gräs ( rPhl p 5b). De resultat som hittills har presenterats visar att CBP, jämfört med aluminiumhydroxid, har ett snabbare antikroppsvar och fördelaktig Th1/Th2-balans (22 ). Detta tillsammans med avsaknad av nodulibildning gör CBP till en möjlig kandidat i framtida immunterapi.

## Referenser

1. Malling H-J, Abreu-Nougeira J, Alvarez-Cuesta E et al. Position paper. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53:933-944.
2. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53:493-49.
3. Vourdas D, Syrgio E, Potamianou P, Carat F, Batard T, André C, Papageorgiou PS. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53:662-672.
4. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-45.
5. Malling H-J, Lund L, Ipsen H, Poulsen LK. Safety and immunological changes during specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets. *Journal Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(3):162-168.
6. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61(2):185-190.

7. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4):802-809.
8. Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SQ standardised grass allergen tablets was safe and well tolerated. *Journal Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(6):338-344.
9. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(2):434-440.
10. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
11. Scadding G, Durham SR. Mechanism of Sublingual Immunotherapy. *J Asthma* 2009;46:322-34.
12. Savolainen J, [Laaksonen K](#), [Rantio-Lehtimäki A](#), [Terho EO](#). Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. [Clin Exp Allergy](#). 2004;34(3):413-9.
13. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(6):460-70.
14. Marsh DG, Norman PS, Roebber M, Lichtenstein LM. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. III. Preparation of ragweed pollen allergoids by aldehyde modification in two steps. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(6):449-59.
15. Alvarez-Cuesta E, Argoneses-Gilsanz E, Martin-Garcia C et al. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin and Exp Allergy* 2005;35:572.
16. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal specific immunotherapy with aluminium-adsorbed six grass allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.
17. Van Hage-Hamsten M, Wickman M. 30 years with IgE. An international symposium on basic and clinical aspects of atopic allergy. *Allergy* 1998; 53, suppl 45:1-97.
18. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:608-13.
19. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, Purohit A, Arvidsson M, Kavina A, Schroeder JW, Mothes N, Spitzauer S, Montagut A, Galvain S, Mélac M, André C, Poulsen LK, Malling HJ. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951-60.



20. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Steubner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.

21. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignayong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Sevfert V Eiden JJ, Broide D. Immunotherapy with ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.

22. Grönlund H, Vrtala S, Wiederman U, Dekan G, Kraft D, Valenta R, Van Hage M. Carbohydrate-based particles: a new adjuvant for allergen specific immunotherapy. *Immunology* 2002;107:523-9.