

VACCINATION MOT ALLERGI GER GOD SYMPTOMLINDRING

Allergenspecifik immunterapi eller allergivaccination ges för att försvaga den allergiska reaktionen. Behandlingen ger god lindring vid allergisk astma och rinokonjunktivit.



GUNILLA HEDLIN, överläkare, professor, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Centrum för allergiforskning, Karolinska institutet, Stockholm
gunilla.hedlin@karolinska.se

MONICA ARVIDSSON, med dr, överläkare, Astma- och allergimottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Allergenspecifik immunterapi (ASIT), ibland kallad allergivaccination eller, tidigare, hyposensibilisering, används för att försvaga den allergiska IgE-medierade reaktionen mot specifika allergener, t ex pollen eller getinggift. Mekanismerna för effekten av allergenspecifik immunterapi beskrivs i avsnittet »Mekanismerna vid allergenspecifik immunterapi klarnar«.

Behandling med subkutana allergeninjektioner (SCIT) har använts sedan ett sekel, men det var inte förrän på 1970-talet som extrakten kunde karakteriseras och standardiseras avseende proteininnehåll och biologisk verksamhet. I mitten av 1980-talet inträffade ett dödsfall efter att en patient fått en för stor allergendos, och säkerheten med behandlingen kom att ifrågasättas. Föreskrifter och säkerhetsåtgärder standardiseras, och behandlingen har därefter fått ökad användning.

Fler och fler kontrollerade studier av behandlingseffekt och säkerhet har också publicerats, däribland Cochranes metaanalyser, som bekräftat behandlingseffekten vid astma [1], och ett flertal kontrollerade studier av effekten vid rinokonjunktivit [2, 3] och insektsutlöst anafylaxi [4]. Däremot saknas ännu placebokontrollerade studier av huruvida SCIT kan förebygga utveckling av nya allergier, och det finns bara en studie av den astmaförebyggande effekten vid behandling av rinokonjunktivit [5].

Behandlingsrekommendationer har utarbetats av professionen, såväl internationellt [6, 7] som i Sverige [8] (kan beställas via eva.hallner@sll.se). Uppdatering av dessa pågår och beräknas bli klara under 2008.

SCIT vid pollenallergi

Den kliniska effekten av SCIT är väl dokumenterad vid rinokonjunktivit (hösnuva) och astma orsakad av allergi mot björk- och gräspollen [2, 3]. Effekten har i en jämförande studie varit lika för barn och vuxna. Behandlingen har i kontrollerade studier visats minska säsongssymtomen, medicinbehovet och även bronkiell hyperreaktivitet vid astma. I den s k PAT-studien (Preventive Allergy Treatment) gavs gräs- och/eller björk-pollenextrakt till barn med rinokonjunktivit utan etablerad astma [5]. Studien hade en öppen design med randomisering

till injektionsbehandling och farmakoterapi eller bara farmakoterapi. Efter tre års behandling hade hälften så många barn utvecklat astma i immunterapigruppen som i kontrollgruppen. Man såg också minskad bronkiell hyperreaktivitet, mätt med metakolintest. Det är den första studien som indikerar att SCIT till barn med allergisk rinokonjunktivit kan förebygga astma – däremot sågs inte någon säker effekt på utvecklingen av nya allergier.

SCIT vid hund- och kattallergi

I en studie av kombinerad immunterapi mot katt- och pollenallergi dokumenterades effekten mot kattallergi med allergenprovokation och behov av inhalationssteroider [9]. Barn med astma och katt- och pollenallergi deltog i studien, som var placebokontrollerad för kattimmunterapin, medan pollenimmunterapin gavs öppet. God effekt kunde mätas mot både pollen- och kattallergi, med en drastisk minskning av känsligheten för kattallergen både vid exponering naturligt och vid provokation. Däremot medförde behandlingen inte minskat behov av inhalationssteroider för symptomkontroll.

Det visar hur komplexa mekanismer som styr symptomtyngden vid astma. Hos de flesta barn med astma är den allergiska komponenten viktig, men en ospecifik hyperreaktivitet bidrar också till exempelvis ansträngningsutlöst astma. Ytterligare en studie av vuxna med kattallergi [10] har bekräftat effekten av SCIT. I studien användes symtom vid kattexponering som effektmått. Sålunda är effekten av SCIT mot kattallergi väldokumenterad. Effekten av SCIT vid astma orsakad av hundallergi är däremot liten eller osäker, medan behandling vid rinokonjunktivit har gett bättre resultat [11].

SCIT vid kvalsterallergi

Flera studier av SCIT vid kvalsterallergi finns. Övertygande effekt har setts i bl a en studie, placebokontrollerad första året, därefter öppen i ytterligare två år [12]. Nyligen publicerades en studie av barn med monoallergi mot kvalster. Studien var öppen, och behandlingen gavs i tre år, med en treårig uppföljningsperiod. Tre år efter avslutad behandling hade endast 33 procent av barnen i SCIT-gruppen utvecklat nya allergier enligt pricktest, jämfört med 75 procent i kontrollgruppen [13]. Det skulle kunna tala för att SCIT tidigt vid begynnande sensibilisering skulle kunna ha en allergiprofylaktisk effekt. Studien var varken randomiserad eller blindad och behöver upprepas. I

SAMMANFATTAT

Effekten av allergenspecifik immunterapi är väl dokumenterad när det gäller att lindra symtom på grund av allergier mot pollen, katt, kvalster och bi- och getinggift.

De förebyggande effekterna på sjukdomsutvecklingen är dock ännu inte klarlagda.

Vid födoämnesallergi finns ännu ingen etablerad behandling.

Välutbildad personal med god kompetens vid såväl patienturval som praktiskt genomförande är en förutsättning för fullgod patientsäkerhet.

»Den bästa sjukdomskontrollen uppnår man genom att kombinera SCIT, symtomlindrande läkemedel och, när det är möjligt, undvikande av allergenet.«

Sverige är dessutom monoallergi mot kvalster eller pälsdjur ovanlig.

SCIT och mögelallergi

Det finns i dag ingen indikation för SCIT med mögelextrakt i Sverige. Tidigare studier har visat liten effekt och stor risk för biverkningar.

SCIT vid multipel allergi och astma

Två kontrollerade studier har inkluderat behandling med mer än ett allergenextrakt. I båda studierna inkluderades endast barn med välkontrollerad astma och optimal farmakoterapi vid studiestart. I en amerikansk studie gavs två till sex olika extrakt, inkluderat pollen, kvalster och mögel [14]. Efter två års behandling fanns inga tecken på tilläggs effekt beträffande symtom, medicinbehov eller bronkiell hyperaktivitet. I den tidigare nämnda svenska studien fick barnen ett pollenextrakt öppet och kattextrakt eller placebo i tre år enligt ovan [9]. Minskad känslighet för kattallergen vid bronkialprovokation sågs även i placebogruppen, dvs den grupp som endast fick pollen-SCIT och placebo-katt, kanske som följd av att den inflammatoriska reaktionen i bronkerna blev mindre under och efter pollensäsongen.

SCIT vid bi- och getingallergi

Patienter som utvecklat svåra allergiska reaktioner mot insektsstick (bi-/getingallergi) bör utredas och bedömas avseende SCIT. Uppföljningsstudier har visat gott skydd mot allvarligare systemreaktioner vid förnyat stick [4]. Indikation föreligger om patienten har utvecklat svårare grad av andnings- och/eller cirkulationspåverkan [4]. Däremot utgör lokalreaktioner aldrig indikation för SCIT, även om de är stora, eftersom dessa patienter inte har någon ökad risk för systemreaktioner vid förnyat stick.

SCIT vid födoämnesallergi

Under 1990-talet gjordes några studier av SCIT vid jordnötsallergi. Behandlingen hade effekt men var förenad med så mycket biverkningar att den inte finns tillgänglig i dag [15]. På senare tid har ett annat angreppssätt prövats: specifik oral toleransinduktion (SOTI). I en studie av barn med mjölk- eller äggallergi gavs ökande mängder mjölk- eller äggprotein enligt ett schema under 67 dagar. Parallellt följdes en grupp som endast fick eliminationsdiet. Två tredjedelar av barnen i SOTI-gruppen blev helt eller delvis toleranta, jämfört med en tredjedel i eliminationsgruppen. I behandlingsgruppen kvarstod dock en risk för allergisk reaktion hos dem som inte uppnådde total, beständig tolerans, varför metoden behöver utvecklas och kräver kunskap och kontroll [16].

SCIT i uppföljningsstudier

Det finns några uppföljningsstudier av hur länge effekten av SCIT kvarstår. Bäst dokumenterad är långtidseffekten vid behandling mot bi- eller getingallergi, då kvarstående effekt påvisats tio år efter avslutad behandling. I en randomiserad studie av treårig gräsimmunoterapi kvarstod behandlingseffekten beträffande symtom ännu tre år efter avslutad behandling [17].

FAKTA 1

Indikationer för SCIT

- Pollenallergi då farmakoterapi inte ger symptomkontroll vid rinokonjunktivit och/eller astma. Begynnande astma vid rinokonjunktivit stärker indikationen.
- Kattallergisk astma, särskilt då indirekt djurkontakt medför symtom.
- Hundallergisk astma, då kontakter med hund inte kan undvikas exempelvis i arbetet.
- Kvalsterallergi vid monoallergi och astma och/eller kronisk nästäppa.
- Bi- och getingallergi vid anafylaktisk reaktion

och/eller andningspåverkan efter insektsstick.

Indikation för SLIT

- Gräspollenallergi hos vuxna med rinokonjunktivit då farmakoterapi inte ger symptomkontroll.

Absoluta kontraindikationer

- Allvarliga immunologiska sjukdomar.
- Malignitet.
- Pågående behandling med betablockerare.
- Okontrollerad astma.
- Katt/hund i hemmet vid behandling av katt- eller hundallergi.

Relativa kontraindikationer

- Svårt atopiskt eksem.
- Dålig patientmedverkan.

En uppföljningsstudie av den tidigare nämnda PAT-studien visade bestående effekt sju år efter avslutad behandling [18]. Risken att utveckla astma var fortfarande signifikant mindre i behandlingsgruppen. Skillnaden i bronkiell hyperaktivitet hade dock försvunnit, då kontrollgruppen spontant blivit mindre känslig. Ytterligare en öppen studie av gräspollenallergiker som fått tre års behandling visade att effekten på näs- och ögonsymtom kvarstod efter tolv år [19].

Sublingual allergenspecifik immunoterapi (SLIT)

Många studier har gjorts av specifik immunoterapi via inhalation, lokal behandling i näsan, droppar under tungan eller kapslar för sväljning. Resultaten har varierat, och de flesta studier har varit korttidsstudier. I de studier som har visat effekt har man använt 50–300 gånger högre allergendoser än vid subkutan injektionsterapi. Detta har i sig setts som ett hinder, eftersom traditionella standardiserade extrakt är dyra i de koncentrationer som krävs för injektionsterapi. Dessutom är det osäkert hur bestående effekten är och hur mycket den tillför i klinisk vardag, utöver vad modern farmakoterapi erbjuder. Fördelen med detta administrationsätt är ökad säkerhet, eftersom allvarliga reaktioner av anafylaktisk typ kan undvikas. Behandlingen kan därför tas av patienten i hemmet. Tabletterna tas dagligen under sammanlagt tre år, vilket kräver utomordentligt god patientinformation och medverkan. Kontraindikationerna är desamma som vid SCIT. Kostnadseffektivitet kan i nuvarande skede inte säkert bedömas, eftersom långtidsstudier saknas.

En nyligen publicerad rapport avseende sublingual immunoterapi (SLIT) bekräftar behovet av fortsatta kontrollerade studier [20]. I Sverige finns sedan förra året en tablett för sublingualt bruk (Grazax) registrerad för användning vid gräspollenallergi hos vuxna. I en placebokontrollerad studie med denna tablett sågs signifikant behandlingseffekt på ögon- och näs-symtom men inte på astmasymtom [21]. Studier pågår på barn, men har ännu inte publicerats.

Indikationer och kontraindikationer

Det finns en mycket stor individuell variation beträffande de allergiska sjukdomarnas symtombild och svårighetsgrad hos såväl barn som vuxna, och detta är viktigt att beakta inför ställningstagande till behandling med immunoterapi. Erfarenhets-



Peter Lilia/Naturfotograferna

Den kliniska effekten av subkutana allergeninjektioner är väl dokumenterad vid rinokonjunktivit (hösnuva) och astma orsakad av allergi mot björk- och gräspollen.

mässigt har behandlingen bäst effekt på patienter med en eller få sensibiliseringar som lett till symtomgivande sjukdom (Fakta 1). Patienter med dominerande rinit har likaså bättre behandlingseffekt än patienter med astma, som ofta har betydande icke-allergiska mekanismer involverade. Studier har visat att SCIT har god effekt även vid svår allergisk rinit [22], medan behandlingen har sämre effekt vid svårare och manifest astma [8]. Positiv effekt kan dock ses vid lindrig till måttlig astma hos patienter där det allergen som patienten behandlas med är den dominerande orsaken till luftrörsbesvären [23].

Den bästa sjukdomskontrollen uppnår man genom att kombinera SCIT, symtomlindrande läkemedel och, när det är möjligt, undvikande av allergenet. Vid säsongallergi är det i regel lätt att fastställa sambandet mellan allergenexponering och kliniska symtom, medan det vid året runt-allergi, som mot pälsdjur och kvalster, kan vara svårare. Det är också viktigt att fastställa att det är det aktuella allergenet som är den dominerande orsaken till patientens besvär, eftersom detta är en förutsättning för att uppnå god behandlingseffekt.

Liksom vid all allergiutredning och -behandling är det viktigt med en noggrann anamnes. Misstanke om specifik allergi ska bekräftas med pricktest och/eller påvisande av specifika IgE-antikroppar i blod. Vid osäkerhet om huruvida patienten är känslig för ett visst allergen kan man på specialistmottagningar också göra provokationstest. Om patienten har astma ska denna vara välbehandlad och stabil före behandlingsstart. Behandling påbörjas inte under graviditet, men pågående, kom-

plikationsfri underhållsbehandling kan fortsättas.

Genomförande av behandlingen

Val av allergenextrakt och genomförande av behandlingen är likartad för barn och vuxna. I Sverige används i dag endast standardiserade extrakt med känt innehåll av allergen. Mängden huvudallergen uttrycks i µg/ml. I huvudsak används i dag depåberedningar med tillsats aluminiumhydroxid, som också har en adjuvanseffekt. Rekombinanta extrakt har börjat tillverkas (se artikeln »Biologisk ingenjörskonst ger ny astmate-rapi).

Standardiserat protokoll. För att minimera risken för systemreaktioner bör man ha ett noggrant standardiserat protokoll vid behandlingstillfällena. Patienten ska själv säga namn och födelsedag och ha ett skriftligt doseringsschema, och varje besök ska journalföras. För varje injektion ska patienten tillfrågas om symtom det senaste dygnet, pågående infektion, exponering för allergener, medicinering och biverkningar efter föregående injektion samt göra en kontrollmätning av PEF (peak expiratory flow). Injektionen ges långsamt och kontrolleras avseende blodtillblandning ett par gånger. Patienten observeras därefter i 30 minuter.

Uppdosering och underhåll. Under en initial uppdoseringsfas ges injektioner med successivt stigande doser av allergenet en gång per vecka under 7–16 veckor. Därefter ges en under-

»Många barn när förhoppningen att behandlingen ska innebära att man sedan kan skaffa eget pälsdjur. Tyvärr kan det inte rekommenderas ...«

hållsdos cirka var sjätte vecka. Vid luftvägsallergier är behandlingstiden i regel tre år, medan man vid insektsallergi rekommenderar upp till fem år. Effekten av SCIT kan mätas redan efter uppdoseringsfasen, men underhållsbehandling krävs för att effekten ska bibehållas efter avslutad behandling. Avslutas behandlingen efter t ex bara ett års underhållsdosering brukar effekten klinga av [24].

Uppdoseringsschema. Vilket uppdoseringsschema som väljs beror på vilket eller vilka allergener som ingår i behandlingen och, i viss mån, på lokala behandlingstraditioner. I de flesta fall används i Sverige ett schema på 15–17 veckor. Detta är lämpligt att använda om fler än ett allergen doseras upp, liksom vid perenna allergener som pälsdjur och kvalster, då risken för biverkningar är större. Snabbare uppdoseringsschema, s k rush-uppdosering, med t ex ett sjuveckorsschema, där 2–3 injektioner ges med 30 minuters mellanrum vid varje uppdoseringstillfälle, kan användas vid pollen- och insektsallergi [2].

I en dansk studie [24] fann man att risken för systemreaktioner var störst vid SCIT med perenna allergener, framför allt katt, medan risken var betydligt mindre med pollenallergen. Minst risk sågs vid behandling med insektsallergen. I samma studie noterades också att patienter med astma löpte större risk än patienter med dominerande rinit.

Biverkningar

Anafylaxi är den svåraste, i enstaka fall livshotande, reaktion som kan uppstå, men den förekommer mycket sällan om säker-

hetsföreskrifterna följs. Astma förekommer, och risken ökar om patienten har underbehandlad astma eller pågående symptom. Det är därför viktigt att kontrollera lungfunktion med PEF. Lindrigare systemreaktioner med rinokonjunktivit och/eller urtikaria behandlas med antihistamin och eventuellt adrenalin. Viss ökad risk för detta finns under pollensäsong och bör vid behov föranleda dosreduktion under pågående säsong. Lokala hudreaktioner av måttligt slag (<5 cm) behöver inte föranleda någon annan åtgärd än eventuell antihistaminbehandling. Större reaktioner kan innebära att dosen inte bör höjas vid nästa tillfälle. Antihistamin kan också användas som förbehandling för att minska besvären av lokala reaktioner [25].

De tillgängliga extrakten är kopplade till aluminiumhydroxid, vilket kan ge noduli på injektionsställena som ett slags överkänslighetsreaktion. De kan kvarstå länge efter avslutad behandling. I vissa fall kan kontaktallergi mot aluminium påvisas, och behandlingen ska då avbrytas. Det har också diskuterats om det finns risk att framkalla annan autoimmun sjukdom vid behandling, men någon överpresentation har inte påvisats. Många barn när förhoppningen att behandlingen ska innebära att man sedan kan skaffa eget pälsdjur. Tyvärr kan det inte rekommenderas, då sensibiliseringen åter kan öka och sjukdomen bli svårare.

Konklusion

Sammanfattningsvis är effekten av allergenspecifik immunterapi väl dokumenterad när det gäller att lindra symptom på grund av allergier mot pollen, katt, kvalster och bi- och getinggift, medan de förebyggande effekterna på sjukdomsutveckling fortfarande inte är klarlagda. Välutbildad personal med god kompetens är en förutsättning för fullgod patientsäkerhet. I Sverige ges årligen återkommande kurser för läkare och sjuksköterskor i regi av Svenska föreningen för allergologi (SFFA).

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001186.
- Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Effect of a 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:777-83.
- Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Juller U. EAACI Interest group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment on hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60:1459-70.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst 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.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham S, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;(Suppl 82):61.
- Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy. A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120 (Suppl);3:S25-S85.
- Specifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Konsensusrapport från Svenska föreningen för allergologi; 2000. <http://www.sffa.nu>
- Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma – effects on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:609-12.
- Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow KO, et al. Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:955-64.
- Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in patients with rhinitis and asthma. *Allergy.* 2001;56:301-6.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Moratito 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;31:1392-97.
- Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schubert KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New Engl J Med.* 1997;336:324-31.
- Nelson H, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:744-51.
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007;62:1261-9.
- Durham SR, Walker MS, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341:468-75.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al; 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.
- Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson H. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;61:185-90.
- Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2006;61:185-90.
- Des Roches A, Paradis J, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy.* 1996;51:430-3.
- Møller MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1423-29.