

Allergen immunterapi/AIT

Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor

Revidering av tidigare rekommendationer från år 2009
Sammanställda på uppdrag av Svenska Föreningen för
Allergologi 2019

Arbetet har finansierats av Svenska Föreningen För Allergologi SFFA

Arbetsgrupp

Arbetsgruppen som reviderat föreliggande dokument har utgjorts av:

Teet Pullerits, vuxenallergolog

Ordförande för arbetsgruppen

Överläkare, Allergimottagning, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Företrädare Sektionen för Specialiteten Allergologi (SSA) inom SFFA

Lars Gottberg, vuxenallergolog

Överläkare, Specialistmottagning Stockholm

Ann Hammarlund, öron-, näs- och halsläkare

Med dr, överläkare, öron-, näs- och halskliniken, Ängelholm/Helsingborg.

Företrädare Svensk Förening för Otorhinolaryngologi

Ulla Nyström, Specialist i Allmänmedicin och Allergisjukdomar

Överläkare

Allergicentrum, Linköping

Företrädare Svenska Föreningen för Allergologi

Gunnel Mimi Wandeli, Astma- och Allergiförbundet

Leg. Biomedicinsk analytiker

Företrädare vårdfrågor inom Astma- och Allergiförbundet

Therese Sterner, specialistsjuksköterska

Leg. Sjuksköterska med specialisering inom allergi, astma och KOL,

Doktorand, Universitetssjukhuset Lund

Företrädare astma-, allergi-, och KOLsjuksköterskeföreningen, ASTA

Anne Kihlström, barnallergolog

Med dr, överläkare

Martina Barnsjukhus, Stockholm

Företrädare barnläkarföreningens (BLF) sektion för barn- och ungdomsallergologi

Daiva Helander, barnallergolog

Bitr.överläkare

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Företrädare barnläkarföreningens (BLF) sektion för barn- och ungdomsallergologi

Irene Eriksson, specialistsjuksköterska

Leg sjuksköterska med specialisering inom allergi, astma och KOL

Företrädare astma-, allergi- och KOLsjuksköterskeföreningen, ASTA

Sabina Rak, Professor

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ett särskilt tack riktas till Monica Arvidsson, vuxenallergolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Jävsdeklaration:

Teet Pullerits har erhållit föreläsararvode från ALK, deltagit i ALK Advisory Board och varit involverad i en klinisk studie med sublingual immunterapitablett från ALK

Lars Gottberg har erhållit föreläsararvode från ALK och för medverkan i artiklar samt för att leda utbildning.

Ulla Nyström har erhållit föreläsararvode från ALK, deltagit i kliniska studier rörande sublingual grästablett och björktablett (ALK) samt i kliniska studier rörande scit med rekombinant lövträd (Allergopharma) och slit i droppform mot lövträdsallergi (Stallergenes).

Therese Sterner har erhållit föreläsararvode från ALK i samband med utbildningar i ALKs regi.

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 arbetsgrupp, med olika yrkeskategorier och bred kompetens, under ledning av docent Hans Formgren var avsett att möta det ökade behovet av kunskap om allergen immunterapi 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 allergenimmunterapi (AIT), som behandlingen oftast benämns idag, ytterligare ökat. AIT efterfrågas dessutom av allt fler patienter. SFFA tillsatte därför för några år sedan en ny 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 i möjlig mån. Sedan 2009 då förra revideringen ägde rum har det bland annat utökats med fler kapitel; sublingual behandling, AIT vid födoämnesallergi och andra vägar för AIT.

2019

Innehåll

Arbetsgrupp	2
Förkortningar och ordlista	7
Kapitel 1. Inledning	8
1:1 Så här började det	8
1:2 Kontrollerade studier.....	8
1:3 Immunologiska metoder	8
1:4 Begreppet immunterapi.....	9
1:5 Standardisering av allergenextrakt och hudtest.....	9
1:6 Allergenextrakt – läkemedel.....	9
1:7 Konsensusrapport om hyposensibilisering.....	10
1:8 Introduktion av sublingual immunterapi (SLIT).....	10
1:9 Aktuella läget i Sverige	10
1:10 Internationella och nationella konsensusrapporter	11
Kapitel 2. Allergidiagnostik	12
2:1 Anamnes	12
2:2 Pricktest	12
2:3 Specifikt IgE.....	13
2:4 Basofila aktiveringstest/CD-sens	13
2:5 Provokation.....	13
2:6 Miljöanalys	13
Kapitel 3. Indikationer och kontraindikationer för allergen immunterapi - AIT	14
3:1 Inledning	14
3:2 Indikationer för AIT vid allergisk rinokonjunktivit och astma samt bi-, och getinggift allergi.....	14
3:3 Kontraindikationer för AIT	16
3:4 Relativa kontraindikationer	18
Kapitel 4. Mekanismer vid AIT	19
4:1 Subkutan allergen immunterapi (SCIT).....	19
4:2 Effekt av SCIT vid olika modeller av allergisk sjukdom	19
4:3 Effektorceller efter AIT behandling.....	20
4:4 Immunglobuliner IgE, IgG och IgA-svar hos AIT behandlade patienter	23
4:5 Mekanismer vid sublingual immunterapi SLIT	24
Kapitel 5. Kliniska effekter	28
5:1 Inledning	28
5:2 Miljöåtgärder	28
5:3 Kliniska effektparametrar.....	29
5:4 Vilka allergen är aktuella för AIT i Sverige?	29
5:5 AIT som förebyggande behandling	30
5:6 AIT vid rinokonjunktivit	31
5:7 AIT vid allergisk astma	31
5:8 Långtidseffekter	31
5:9 Effekt av AIT på oralt allergisyndrom (OAS)	32
5:10 Jämförande behandlingseffekter mellan AIT och lokala steroider	32
5:11 Jämförande behandlingseffekter mellan SLIT och SCIT	33
5:12 Problem vid utvärdering av kliniska effekter	34
5:13 Kostnadseffektivitet	34
Kapitel 6. Var bör AIT ges – vilka vårdgivare ansvarar för behandling?	36
6:1 SCIT	36
6:2 SLIT.....	37
6:3 Kompetenskrav	38
Kapitel 7. Sublingual immunterapi (SLIT)	40
7:1 Bakgrund	40
7:2 Grazax®.....	40
7:3 Acarizax®	41
7:4 Praktiska aspekter på sublingual immunterapi.....	42

7:5 Kontraindikationer SLIT	43
7:6 Uppföljning och utvärdering	44
Kapitel 8. Risker och biverkningar vid SCIT	45
8:1 Lokala reaktioner	45
8:2 Systemreaktioner	45
8:4 Försiktighetsåtgärder – organisation och lokaler	47
8:5 Rutiner i samband med injektion	47
8:6 Behandling av biverkningar vid injektioner	48
Kapitel 9. Insektsallergi och VIT (venom immunotherapy)	50
9:1 Bi- och getingallergi	50
9:2 Epidemiologi	50
9:3 Symtom	50
9:4 Utredning och diagnostik	51
9:5 Indikationer för VIT	52
9:6 Kontraindikationer	52
9:7 Behandling	53
9:8 Effekt av VIT	53
9:9 Biverkningar av VIT	54
9:10 Adrenalinpenna vid insektsallergi	54
Kapitel 10. AIT till barn	55
10:1 Bakgrund	55
10:2 Effekt av AIT till barn	56
10:3 Allergi och behandling med SCIT respektive SLIT	56
10:4 Långtidseffekter	59
10:5 Speciella frågeställningar och kliniska aspekter	60
10:6 Finns möjlighet att förebygga nya sensibiliseringar med AIT?	61
10:7 Kan AIT förebygga astmadebut hos barn med rinokonjunktivit?	61
10:8 AIT hos barn och ungdomar och säkerhetsaspekter	62
Kapitel 11. Allergen immunterapi vid födoämnesallergi FA-AIT (OIT, SLIT, SCIT, EPIT).....	64
11:1 Inledning	64
11:2 OIT – Oral Immunterapi	64
11:3 SLIT	65
11:4 SCIT	65
11:5 EPIT	66
Kapitel 12. Andra vägar för AIT	67
12.1 Epikutan immunterapi	67
12:2 Intralymfatisk immunterapi (ILIT)	67
12.3 Allergoider	68
12.4 Rekombinanta allergen	69
12.5 Peptid immunterapi	70
Kapitel 13. Patientsamverkan och praktiska aspekter vid SCIT och SLIT.....	71
13:1 Utbildning och information	71
13:2 Checklista på vad som är genomfört inför start av SCIT/SLIT	71
13:3 Dosschema-doseringsprinciper för SCIT	72
13:4 Administrering	73
13:5 Doseringsavvikelser	73
13:6 Före injektionen	74
13:7 Administrering-Injektionsteknik	74
13:8 Efter injektion	74
13:9 Information inför beslut om SLIT	75
13:10 Biverkningar vid SLIT	75
13:10 Uppföljning och utvärdering av behandling	76
Kapitel 14. Utvärdering av AIT.....	77
Referenser.....	78

Förkortningar och ordlista

AAAAI	The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
ACAAI	The American College of Allergy, Asthma & Immunology
ACE-hämmare	Angiotensin converting enzyme- hämmare
BHR	Bronkiell hyperreaktivitet
CD-sens	Basofil allergenstimulering
EAACI	The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EPIT	Epicutan immunterapi
GINA	Global Initiative for Asthma
ILIT	Intralymfatisk immunterapi
Mastocytos	Sjukdomsgrupp med ökat antal mastceller
OAS	Oralt allergisyndrom
OIT	Oral immunterapi
QALY	Kvalitetsjusterat levnadsår (quality-adjusted life year)
RAST	Radioallergosorbent test
SCIT	Subcutan immunterapi
SLIT	Sublingual immunterapi
SPT	Skin prick test
WAO	World Allergy Organization
VIT	Venom immunterapi

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 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 tidigare 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 sjätte 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 (7-9). 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 (11-13).

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 rena, biologiskt standardiserade och med definierat innehåll av huvudallergen. De är oftast depåvacciner med tillsats av aluminiumhydroxid, som även har en adjuvanseffekt. I ex Aquagen saknas aluminiumhydroxid.

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 (SFFA) och Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi (BLF-A) en arbetsgrupp som skrev samman en konsensusrapport 1989 (14). 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 blivit 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.

1:8 Introduktion av sublingual immunterapi (SLIT)

I syfte att göra behandlingen mer tillgänglig och bekvämare för patienter började man undersöka alternativa vägar för allergenadministration. År 1986 publicerades den första dubbelblinda, placebokontrollerade studien med sublingualt kvalsterallergen (15). I de tidiga studierna användes allergen sublingualt i löslig form, men tolv år senare kom första resultat med sublingual tablett, en allergoid från kvalster (16). Samma år accepterade WHO SLIT som behandlingsalternativ för vuxna. Den första SLIT-tabletten, gräspollentablett Grazax®, introducerades för terapeutiskt bruk 2006 och sedan dess har SLIT i många länder, framförallt i sydeuropa, blivit en dominerande form av immunterapi. I USA godkände FDA, The U.S. Food and Drug Administration, SLIT produkter först i 2014. Sommaren 2016 blev den andra sublinguala allergentabletten, Acarizax®, mot kvalster tillgänglig för kliniskt bruk.

1:9 Aktuella läget i Sverige

Antal patienter som får AIT-behandling i Sverige har varit tämligen stabil under senaste åren. I början av 2018 var det ca 15 900 patienter med pågående behandling vilket är ökning på ca 1700 patienter eller 12 % jämfört med år 2016. SCIT behandling ges till ca 9650 patienter och SLIT till 6250. Ett antal patienter får SCIT och SLIT behandlingar parallellt. I jämförelse med våra skandinaviska grannländer behandlades i Norge ca 15 000 patienter och i Danmark ca 14 500 patienter år 2016, således har Sverige klart lägre antal behandlade patienter per invånare. Också inom Sverige förekommer det stora skillnader mellan olika landsting, varierande från 8 till 40 AIT-behandlade patienter per 10 000 invånare. Antal patienter som uppfyller indikationerna för AIT i Sverige är dock betydligt högre och trots behandlingens dokumenterade effekt är detta ett underutnyttjat

behandlingsalternativ. Många patienter som skulle ha nytta av den erbjuds inte behandlingen. Faktorer som påverkar möjligheten för AIT är kunskap om behandlingsalternativet hos lokala vårdgivare, antal allergologer samt vuxen- respektive barnmottagningar som ger AIT-behandling, men även geografisk spridning av respektive mottagningar inom landet.

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 (11-13). År 1998 publicerades ytterligare en konsensusrapport, WHO Position Paper (17). De internationella konsensusrapporterna har man utvecklat vidare genom åren i form av internationellt samarbete mellan EAACI, AAAAI, ACAAI och WAO (18-20). 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. 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. Detta dokument reviderades första gången 2009 och med hänsyn till den successiva utveckling som sker på området har det nu gjorts ytterligare revidering. I detta reviderade dokument används benämningen allergen immunterapi (AIT) i enlighet med internationella konsensusdokument. EAACI har under 2017-2018 publicerat nya guidelines vilka innehåller systematiska genomgångar av studier inom området och rekommendationer om behandling med allergen immunterapi(21-25).

Kapitel 2. Allergidiagnostik

Allergen immunterapi (AIT) riktar sig mot IgE-förmedlade sjukdomar såsom allergisk rinokonjunktivit, allergisk astma samt bi- och getingallergi. Förutsättning för framgångsrik behandling är fastställande av korrekt diagnos.

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" (26). 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.

2:1 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 (27, 28). Sjukhistorien, anamnesen, ger i de flesta fall en tydlig indikation på sambandet mellan exponering av allergen och symtombild liksom att besvärens svårighetsgrad också värderas väsentligen utifrån anamnesen. Det kan variera från tämligen obetydliga, kortvariga och lättbehandlade till svåra, invalidiserande, långvariga besvär från såväl ögon och näsa som nedre luftvägar och hud (29). Lika betydande som lokala symtom är trötthet och irritabilitet. Besvären kan ofta förebyggas eller lindras av moderna läkemedel och reduktion av allergen men ibland lyckas inte detta fullt ut (28, 29). Noggrann genomgång av tidigare använda läkemedel och dess effekter är därför av stor vikt.

Det är också av betydelse att relatera utfall av tester till patientens anamnes. Sensibilisering i allergitester behöver inte nödvändigtvis betyda att patienten får kliniska symtom vid exponering, och risken är förstås mindre om patienten inte utsätts för någon högre grad av exponering. Likaså finns det patienter som uppger klara besvär med där det inte går att påvisa antikroppar. Tidpunkt för provtagning i relation till pollensäsong kan också spela roll och bör beaktas (30).

2:2 Pricktest

Allergisymtomen bör verifieras via allergidiagnostik för att få fram en tydlig allergidiagnos. Specifikt IgE kan påvisas med pricktest, som är ett snabbt och för patienten ett informativt sätt eftersom information kan ges i direkt anslutning till besöket på mottagningen (31).

2:3 Specifikt IgE

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. Analys av IgE-antikroppar i serum bör därför göras med riktade specifika test. Diagnostik med rekombinanta allergener möjliggör identifiering av allergiframkallande komponenter, dvs. patientens allergenprofil kan då fastställas (32). Rekombinanta allergen kan vara viktiga att följa främst vid bi- och getingallergi som komplement i diagnostiken. Vid oklar diagnos angående betydelsen av pollenallergi kan utökad komponentdiagnostik vara av nytta (33).

IgE-nivån har oftast inte så stor betydelse för symtomgradering och kan dessutom variera under året för samma individ (33-35). Det finns dock studier som tyder på att s-IgE-nivån av t ex kvalsterallergen kan spegla svårighetsgraden av allergin vilket kan vara vägledande vid AIT (36).

2:4 Basofila aktiveringstest/CD-sens

Vid osäkra fall vid t ex insekts- och födoämnesallergi kan det finnas anledning att använda basofila aktiveringstest, CD-sens. Den basofila cellen är en släkting till mastcellen men finns, till skillnad från den vävnadsbundna mastcellen, lätt tillgänglig i cirkulationen men båda är mycket lika när det gäller allergikänslighet(35, 37-39). CD-sens är ett enkelt sätt att reproducerbart mäta allergenkänsligheten hos en individ (39). *Se vidare i kapitel 4.*

2:5 Provokation

Även provokation med allergen i ögon, näsa eller bronker har använts för att säkerställa att symtomen orsakas av det misstänkta allergenet. Flera studier har dock visat att kombinationen positiv anamnes, pricktest och in vitro-test tillsammans ger en så höggradigt säker specifik diagnos att provokation sällan behöver användas. Det finns även möjlighet att följa känsligheten i olika organ genom nasal-, konjunktival-, eller bronkialprovokation, vilka är viktiga metoder i bl.a. forskningssammanhang. I klinisk praxis har främst konjunktivalprovokation använts.

2:6 Miljöanalys

Ett komplement till övrig diagnostik vid kvalster- och pälsdjursallergi, är att genomföra ett hembesök(40). Även analys på förskola-, skola och arbetsplats kan komma i fråga (40). Det finns även enkla test att mäta kvalsterförekomst i hemmet, där patienten själv samlar damm genom dammsugning av sängen. Provet analyseras sedan enkelt på mottagningen eller skickas vidare för analys.

Kapitel 3. Indikationer och kontraindikationer för allergenimmunterapi - AIT

3:1 Inledning

De fyra hörnpelarna vid behandling av luftvägsallergier är miljöåtgärder, symtomatisk behandling med läkemedel, allergen immunterapi (AIT) samt patientutbildning. Detta innebär att patienter med allergi/astma bör erbjudas 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 (17). Allergen immunterapi är den enda behandlingen som ger toleransutveckling vid allergisk sjukdom.

För att AIT över huvud taget skall komma i fråga måste det föreligga en IgE-medierad reaktion, dvs. positiv pricktest i huden och/eller specifika IgE-antikroppar i serum. Det bör också finnas ett övertygande samband mellan patientens symtom och exponering för allergenet i fråga.

Målet med immunterapin är att minska de allergiska symtomen, minska den symtomatiska farmakologiska behandlingen samt att förbättra livskvaliteten för den allergiska patienten (17-19, 24). Behandlingen har visat sig effektiv vid intermittent och perenn allergisk rinokonjunktivit men även vid allergisk astma samt vid livshotande reaktioner efter bi- och getingstick. Beträffande atopisk dermatit är effekten fortfarande kontroversiell.

Viss evidens finns för att AIT kan minska risken för astma och förhindra nya sensibiliseringar (41-44). I Sverige finns bara preparat från ett läkemedelsföretag registrerade. Tillgängliga allergen är timotej, björk, katt, hund, 2- kvalster samt bi- och getinggift. När detta skrivs finns även 3-lövträd, 5-gräs och häst tillgängligt men dessa kommer att försvinna under början av 2020-talet. *Se även kapitel 5.*

3:2 Indikationer för AIT vid allergisk rinokonjunktivit och astma samt bi-, och getinggift allergi

- Kliniskt signifikant allergi med symptom vid exponering, samt påvisad sensibilisering
- Känslighet för allergen som är svåra att undvika eller att sanera bort, samt otillräcklig effekt av miljöåtgärder
- Dagligt medicineringsbehov under längre period eller under hela året
- Otillräcklig effekt av farmakologisk behandling
- Behov av systembehandling med steroider för att få symptomkontroll
- Biverkningar av farmakologisk behandling
- Begynnande astmasymtom stärker indikationen för AIT vid rinokonjunktivit
- Kraftigt försämrad livskvalitet trots adekvat behandling
- Livshotande/allvarlig reaktion efter bi- eller getingstick

3:2:1 AIT vid rinokonjunktivit

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

och medicinering men också på livskvalitet och förändring i immunologiska markörer. *Se även kapitel 5.*

AIT bör övervägas till patienter med medelsvår till svår allergisk rinokonjunktivit. Har patienten allergibesvär som kräver medicinering under stor del av året eller där medicineringen har otillräcklig effekt eller ger biverkningar bör man erbjuda allergen immunterapi. Vid multipel sensibilisering och lång sjukdomstid ses sämre effekt än vid ett fåtal sensibiliseringar och kort sjukdomstid(17).

Det finns sällan anledning att överväga AIT till patienter med lindrig allergi, eftersom de flesta får god effekt av de tillgängliga moderna läkemedlen. Möjligheten att påverka orsakerna till allergisymtomen genom allergen immunterapi och på sikt få varaktig lindring är dock ett tilltalande alternativ för många. Livskvalitetsfrågor av denna typ måste därför vägas in vid val av behandling.

Pollenallergi manifesteras hos de flesta patienter som rinokonjunktivit, men kan ibland också leda till utveckling av astma. Ett antal studier har visat att AIT har lindrande eller symptomutsläckande effekt vid allergi mot olika pollenarter såsom lövträd, gräs och ragweed(45-48).

Vid perenn rinit föreligger indikation för AIT 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 AIT vid kvalsterrinit (49, 50). Däremot finns inga studier som studerat effekten av AIT 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 (51, 52).

3:2:2 AIT vid allergisk astma

Målet med all astmabehandling är största möjliga symptomfrihet 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. Patienter med allergisk rinokonjunktivit i kombination med allergisk astma, dvs. då astmasymtomen huvudsakligen uppstår i samband med allergenexponering, bör komma ifråga för AIT, som i dessa fall kan ha betydande tilläggs effekter till övrig behandling. Syftet med AIT vid astma är inte att ersätta övrig farmakoterapi utan att uppnå bättre kontroll och förebygga försämring vid ofrivillig eller oundviklig allergenexponering. En Cochrane review från 2010, visar på minskade astmasymtom, minskad medicinering och minskad allergenspecifik hyperreaktivitet(53). Patienter med nydebuterad astma tycks ha bättre effekt av AIT än patienter med mer långvariga besvär (54, 55). I de senaste GINA-riktlinjerna för astmabehandling rekommenderas behandling med SLIT mot kvalster till vuxna patienter med astma och allergi mot kvalster som har exacerbationer trots inhalationssteroider och ett FEV1 värde > 70 % av predikterat.

3:2:3 AIT vid insektsallergi

Se även kapitel 9

Stark indikation för AIT vid bi-/getingallergi föreligger hos patienter med svåra systemreaktioner inkluderande respiratoriska och/eller kardiovaskulära symtom och med positiv pricktest/s-IgE(56). Vid lindriga systemreaktioner efter insektsstick såsom lindrig urtikaria utan respiratorisk eller kardiovaskulär påverkan föreligger ingen klar indikation för AIT. Det föreligger inte någon indikation för AIT hos patienter som enbart reagerat med stora lokala reaktioner. Av dessa får endast 5-10 % framtida systemreaktioner oftast av lindrig natur (57, 58).

Barn och ungdomar och även vuxna som fått svår urtikaria och/eller Quinckeödem och med ökad risk för nya stick t.ex. biodlare eller barn till biodlare kan dock komma ifråga för AIT. När stor rädsla och ångest präglar hela familjen med försämrad livskvalitet som följd kan behandling bli aktuell i enstaka fall.

3:3 Kontraindikationer för AIT

- Dåligt kontrollerad, labil och svårbehandlad astma med FEV1 < 70 % av förväntat
- Svår aktiv immunologisk sjukdom, malignitet, kronisk infektion
- Behandling med immunmodulerande läkemedel
- Dålig patientföljsamhet till givna råd och anvisningar som kan äventyra säkerheten vid behandlingen
- Graviditet (gäller start och uppdosering)
- Barn som inte vill medverka i behandlingen, i praktiken behandlas sällan barn under 5 år

Som vid all behandling bör fördelarna med behandlingen överväga eventuella risker. De kontraindikationer som finns för AIT är till för att minska risken för allvarliga allergiska reaktioner i samband med behandlingen men också för att undvika negativa konsekvenser på andra samtidiga sjukdomar. Man bör också ta ställning till andra samtidiga sjukdomar som kan påverka effekten av AIT.

Både subkutan immunterapi och sublingual immunterapi kan ge lokala och generella bieffekter. De generella reaktionerna kan vara milda och snabbt övergående men kan också leda till livshotande anafylaxi. Majoriteten av dessa generella reaktioner inträffar inom 30 min. från den subkutana injektionen. Vid sublingual immunterapi är det ovanligare med allvarliga generella reaktioner än vid subkutan immunterapi. En sammanfattning över publicerade undersökningar gällande kliniska kontraindikationer vid AIT finns från EAACI 2015(59).

3:3:1 Astma och andra lungsjukdomar

Patienter med dåligt kontrollerad astma har större risk för systemiska allergiska reaktioner i samband med AIT och det är därför av största vikt att man kontrollerar patientens lungfunktion och optimerar eventuell astmabehandling före start av immunterapi. Detta gäller även patienter med enbart rinokonjunktivala symptom. Inför varje injektion bör man bedöma om patientens astma är under kontroll. En tillfällig ökad hyperreaktivitet är vanlig vid initiering av behandlingen. Nedsatt lungfunktion på basen av andra lungsjukdomar kan vara en kontraindikation för behandling om man

riskerar att få akut astma i samband med behandlingen. Behandlingen bör inte ges till patienter med FEV1 värden < 70 % av predikterat.

3:3:2 Pågående allergenexponering

Pågående allergiska symtom ökar kraftigt risken för akuta allergiska symtom vid behandlingen. Om patienten vid tiden för injektion är påverkad av sin allergi skall ingen behandling ges. Behandling mot pollenallergi skall startas på hösten. Under första pollenssäsongen görs ofta en dosreduktion för att minska risken för allergiska reaktioner. Har patienten symtom trots medicinering under pollenssäsongen ges ingen behandling.

Pollenallergiska patienter som skall få behandling mot pälsdjur, kvalster eller insektsgift bör starta behandling utanför pollenssäsong, så att inte pollenexponering försvårar uppdoseringen av perenna allergen.

Vid kvalsterallergi och då kvalster finns i hemmet bör först miljösanering ha gjorts för att minimera exponeringen i hemmet.

Vid behandling mot pälsdjursallergi skall inte pälsdjur finnas i hemmet. Om patienten har symtom både av pollen och pälsdjur och om pälsdjur finns i hemmet bör inte behandling mot pollen ges. I de fall patienten är sensibiliserad mot pälsdjur men inte uppger några symtom vid exponering bör behandling mot pollenallergi ske med stor försiktighet.

3:3:3 Autoimmuna sjukdomar

Det finns inga bevis för att AIT utlöser autoimmuna sjukdomar. Man har varit restriktiv med att behandla patienter med autoimmuna sjukdomar och därför finns inget vetenskapligt underlag för riskbedömning. Vid aktiv autoimmun sjukdom bör av försiktighet inte AIT ges. Kontrollerad autoimmun sjukdom är en relativ kontraindikation där man får göra en analys av risk och nytta för patienten. Autoimmuna sjukdomar tycks inte påverka effekten av AIT.

3:3:4 Maligna sjukdomar

Teoretiskt finns en risk för immunologiska interaktioner vid malignitet och AIT-behandling varför maligna sjukdomar är en absolut kontraindikation vid AIT. Möjligtvis kan undantag göras för högriskpatienter med insektsgiftsallergi. Effekten av AIT behandlingen påverkas inte av malignitet.

3:3:5 Immunbristsjukdomar och infektioner

Effekten av AIT kan påverkas av sjukdomar i immunförsvaret eller av behandling som ger immunsuppression, undantag bland annat för anti IgE behandling med t ex Xolair. Det finns också en teoretisk risk för svårare biverkningar av AIT.

3:3:6 Graviditet

AIT påverkar inte graviditet eller risk för missbildningar. Däremot kan anafylaxi och behandling mot anafylaxi ha negativa effekter på fostret. Då riskerna för allergiska reaktioner vid AIT är störst under uppdosering av behandlingen startar man inte

under graviditet, men pågående okomplicerad AIT-behandling med underhållsdos kan fortsätta. Gravida har inte större risk än andra att få allergiska reaktioner i samband med behandling och effekten påverkas inte av graviditeten.

3:4 Relativa kontraindikationer

- Svår hjärt-kärlsjukdom, kan dock bli aktuellt vid svår insektsallergi
- Försiktighet vid behandling med beta-blockare (även lokalbehandling i ögon) pga risk för försämrade adrenalin-effekt vid eventuell anafylaxi
- Försiktighet vid behandling med ACE-hämmare pga risk för prolongerad blodtryckssänkning vid eventuell anafylaxi
- Vid graviditet kan ofta komplikationsfri underhållsbehandling fortsätta efter noggrann utvärdering, upptrappning bör dock avbrytas

3.4:1 Hjärt-kärlsjukdom

AIT har ingen negativ effekt på hjärt-kärlsjukdom. Hjärt-kärlsjukdom innebär ingen ökad risk men behandlingen av akuta allergiska reaktioner kan vara svårare eller mer riskfylld. Därför är svår hjärt-kärlsjukdom en relativ kontraindikation vid AIT mot respiratoriska sjukdomar. Vid insektsgiftsallergi är hjärtsjukdom ingen kontraindikation för AIT utan ökar snarare indikationen eftersom dessa patienter kan ha svårare att klara av en anafylaktisk reaktion efter insektsstick.

3:4:2 Behandling med β -blockerare

β -blockerare minskar effekten av adrenalin och försvårar därmed behandlingen av akut allergi. Risken för akuta allergiska reaktioner ökar inte vid behandling med β -blockerare men reaktionerna kan bli svårare. Behandlingen med β -blockerare, även i form av ögondroppar, skall omprövas inför start av AIT. Om behandling av β -blockerare måste fortsätta får man avväga riskerna. Vid AIT mot insektsgift överväger fördelarna med AIT. Man kan inför varje injektion sätta ut β -blockerarna under ett par dagar.

3:4:3 Behandling med ACE-hämmare

ACE-hämmare kan ge en förstärkt hypotension i samband med anafylaxi. Risken för akuta allergiska reaktioner är inte ökad vid behandling med ACE-hämmare men eventuella allergiska reaktioner kan bli svårare. I en studie har man sett sämre effekt av AIT mot getinggift vid samtidig behandling med ACE-hämmare (60). Behandling med ACE-hämmare är inte kontraindicerat vid AIT mot respiratoriska sjukdomar men en relativ kontraindikation vid behandling mot insektsgift. *Se även kap 9.*

Kapitel 4. Mekanismer vid AIT

4:1 Subkutan allergen immunterapi (SCIT)

Subkutan allergen immunterapi (SCIT) introducerades i sin nuvarande form 1911 när den berömda artikeln "Prophylactic inoculation against 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 allergen immunterapi (AIT). Medan tillkomsten av de flesta behandlingsmetoder följer en logisk utveckling från basala koncept till kliniskt användbara behandlingsmetoder har AIT fungerat väl i klinisk praxis från början utan att man har förstått dess mekanismer.

AIT är den enda immunomodulerande intervention som inducerar allergenspecifik immunologisk tolerans, vilken oftast kvarstår flera år efter avslutad behandling. Bästa behandlingseffekt uppnår man i väl definierade patientgrupper med tydlig fenotyp och distinkt patofysiolog-endotyp. En indelning av rinit och astma där hänsyn tas till både kliniska symtom och underliggande mekanismer (fenotyp/endotyp) leder till mera adekvat sjukdomsbeskrivning och tillåter effektiv selektion av patienter som förhoppningsvis svarar väl mot AIT behandling (61). Trots utveckling och ökad förståelse av mekanismer har man inte lyckats definiera biomarkörer som kan hjälpa i urvalet av patienter lämpliga för AIT.

Den första allergenspecifika behandlingen bestod av subkutant givna ökande doser av allergen över period av 8-16 veckor med underhållsbehandling varje månad upp till 3 år (SCIT). Nyligen har allergen sublingual immunterapi introducerats (SLIT) som effektiv och säker väg för immunterapi vid IgE-medierad luftvägssjukdom (62, 63). Vi vet att behandlingen AIT är effektiv och den kliniska effekten av behandlingen är befäst i en mängd väl utförda kliniska studier och metaanalyser (53, 64).

Mekanismerna bakom immunterapi är fortfarande till stor del oklara, dock har stora framsteg gjorts på senare tid.

4:2 Effekt av SCIT vid olika modeller av allergisk sjukdom

Effekten av AIT har undersökts i flera olika modeller av allergisk sjukdom, framförallt efter allergen provokation med inflammatorisk senallergisk reaktion i hud, näsa och lungor. Celler och mediatorer undersöktes i blod, lavage-vätskor från näsa och nedre luftvägar, samt i biopsier. Andra allergenexponeringsmodeller är naturlig björk- och gräspollenssäsong. *Parietaria* och *ragweed* har också använts. Flera studier rapporterade hämning av snabb- och senallergisk reaktion i huden efter intradermal provokation på patienter känsliga för olika aeroallergen (65). På ett liknande sätt sågs hämning av allergen-inducerad inflammatorisk snabb-, men främst senallergisk reaktion, till följd av allergenprovokation i näsa hos patienter med rinitssymptom av gräspollen (66) samt hos björkpollenallergiska patienter med astma(55). Positiv effekt

på lungfunktion och BHR (bronkial hyperreaktivitet) under björksäsongen har också påvisats i ett antal svenska studier(67).

4:3 Effektorceller efter AIT behandling

Flera studier har visat att behandling med AIT dämpar reaktionen av 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 senallergisk reaktion utvecklas hos ett antal individer. Denna reaktion karakteriseras av rekrytering till och aktivering av inflammatoriska celler (eosinofiler, basofiler och T-celler). Provokationsstudier i hud, näsa och luftrör på AIT-behandlade patienter visar att både den snabba och den senallergiska reaktionen minskar till följd av behandling.

Histaminnehållande basofiler och mastceller framkallar den snabba allergiska reaktionen genom bindning av allergen till specifik IgE till FcεRI på deras yta. Tidig i förloppet av AIT förekommer "desensibilisering" av basofila granulocyter. Det frisatta histaminet binder till H2R (histamin receptor2) som hämmar FcεRI receptor-inducerad aktivering och mediatorfrisättning från basofiler vilket visats i en studie på AIT med bi/geting(68). Man har också funnit att den minskade basofilkänsligheten tidigt i behandlingsförloppet korrelerar med klinisk förbättring av allergiska symptom under björkpollenssäsongen hos de som fått AIT-behandling (69). AIT mot gräspollen hämmar den säsonginducerade ökningen av basofiler och mastceller i nässlemhinnan (70). Även antal mastceller i huden minskar hos AIT-behandlade patienter jämfört med placebo gruppen (71). 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.

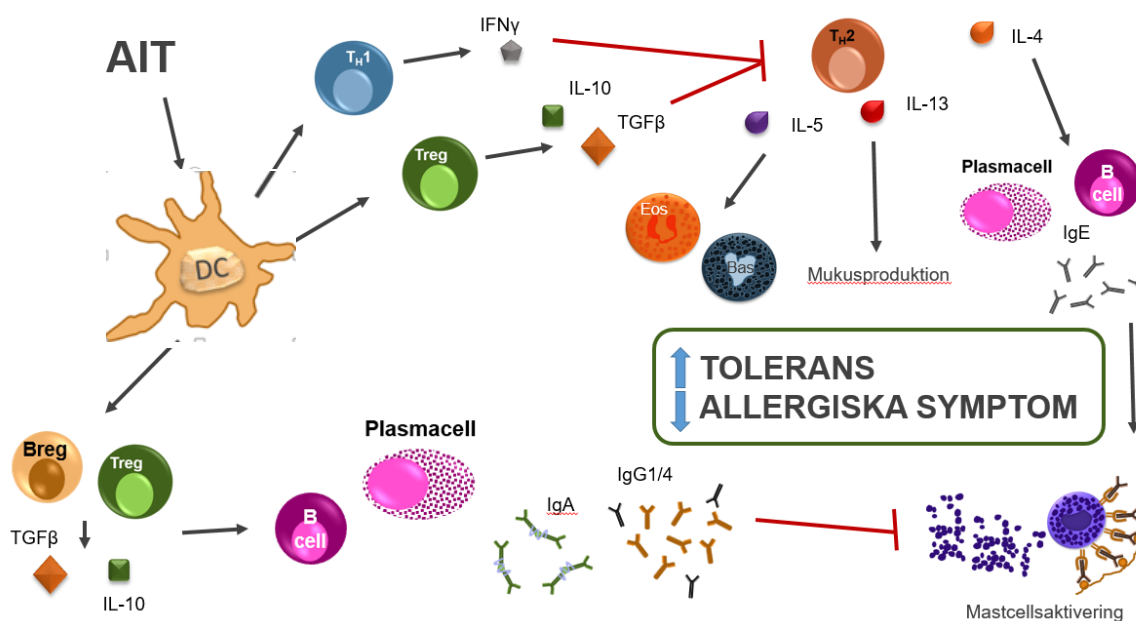
4:3:1 T celler vid immunterapi

Aktivering och frisättning av effektorceller som mastceller och eosinofila granulocyter, regleras av Th2-celler genom produktion av proinflammatoriska cytokiner. Behandling med AIT ändrar T-cellsvaret genom olika mekanismer; en mekanism är switch från Th2 till Th1, **immundeviation**. En annan är induktion av regulatoriska T celler, **immunregulation**. Switch-teori, har bevisats huvudsakligen genom *in situ*-hybridiserings-studier där man undersökte förekomst av mRNA av olika cytokiner i biopsier tagna från nässlemhinna och huden, både efter allergenprovokation (senreaktion) men också under pollenssäsongen. Hos behandlade patienter fann man en ökning av IFN-γ mRNA-positiva T-celler som korrelerade med minskning av symptom under pollenssäsongen. Man såg även en minskad IL5/IFNγ mRNA-ratio i nässlemhinnan samt ökning av IFNγ-protein i nasal sköljvätska. En ökning av IL-12 cytokin-mRNA associerad med Th1-celler fann man i hudbiopsier tagna under senallergisk reaktion hos AIT behandlade patienter parallellt med ökning av IFNγ-positiva och minskning av IL-4-producerande T-celler.

Th2-celler producerar IL-4 och IL-13 som inducerar B-celler till IgE-produktion. Frisättning av IL-5 ansvarar för differentiering och frisättning av eosinofiler från benmärg och förlängd överlevnad av dessa celler i vävnaden genom hämning av deras apoptos (72). IL-9 är nyckelcytokin för differentiering och mognad av mastceller (73). Behandling med AIT påverkar senreaktionen och de kliniska symptomen av den allergiska inflammationen genom minskad rekrytering till och aktivering av eosinofila granulocyter, mastceller och T-lymfocyter i chockorganet. 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 (74). Kliniskt har det visats att den ospecifika hyperreaktiviteten i nedre luftvägar minskar till följd av AIT vilket leder till symptomförbättring (67). Flera studier har visat på minskat antal av eosinofila granulocyter i blod och skölvätska (från näsa och luftrör) från behandlade patienter och till detta kopplade minskade ECP- (eosinophil cationic protein) nivåer (67, 75). Minskad kapacitet att attrahera eosinofiler (eosinofil kemotaktisk aktivitet) demonstrerades också i serum och lungskölvätska från AIT-behandlade patienter (75). Låga doser och upprepad exponering av slemhinneyta leder hos sensibiliserade individer till typ-1 IgE-medierat svar. Hög dos allergenadministration vare sig det är SCIT eller SLIT leder till omdirigering av allergen-specifika Th2 CD4+ celler (som är IL-4, IL-5 och IL-13 producerande) i riktning mot Th1-profil, IFN γ och IL-12 producerande celler.

Alternativ källa till Th2-cytokiner är en annan lymfocytlinje s.k. ILC2 innata lymfoida celler som inte uttrycker samma ytreceptorer som Th2-lymfocyter men som har förmåga att producera Th2-cytokiner speciellt IL-5 och IL-13. Ökat antal av cirkulerande ILC2-celler har identifierats hos patienter med kattallergi efter provokation (76) och även under grässäsongen hos patienter med rinit och astma. Behandlingen med AIT hämmar antalet cirkulerande ILC2-celler under säsongen (77). Rollen hos denna cell population är sannolikt att förstärka det Th2-drivna svaret. Differentiering och funktion av Th2-lymfocyter är beroende av lokal cytokiner frisatta från celler i närmiljö som epitelet, dendritiska celler (DC) och regionala lymfkörtlar. Dendritiska celler kan i sin kapacitet av professionella antigenpresenterande celler rikta utveckling av naiva T-celler mot Th1, Th2, Th17, eller Treg-fenotyp och på det sättet kontrollera specifik immunrespons till antigen. Flera studier har visat att DC spelar avgörande roll i patogenesen av allergiska sjukdomar (78). Proinflammatoriska mediatorer och cytokiner från epitelet kan påverka DC så att dessa polariserar naiva T-celler att svara med proallergisk Th2-fenotyp. AIT-behandling kan minska det inflammatoriska svaret från epitelet genom induktion av tolerogena DC som riktar T-cell-svaret i riktning mot IL-10-producerande Treg-fenotyp. De inducerade IL-10+Treg kan hämma proinflammatoriska DC och förändra Th2-svaret. Framgångsrik immunterapi inducerar uppkomst av regulatoriska dendritiska celler som stödjer differentiering av Treg och nedreglering av proallergiska DC2-celler (79, 80).

Mekanismer vid AIT



Källa bildkomposition: Johanna Huoman

4:3:2 Regulatoriska T celler

Det finns flera olika typer av regulatoriska T-celler som skiljer sig genom olika uttryck av ytreceptorer och cytokinproduktion. Treg-celler har grupperats huvudsakligen i två subtyper; naturliga (nTreg) och inducerbara (iTreg).

nTreg karakteriseras av ökad uttryck FOXP3 (intracellulär transkriptionsfaktor) som är en specifik markör, en transkriptionsregulator som är en viktig "switch gene regulator" för Treg-cellernas utveckling och funktion. Dessa celler har hög uttryck av CD25-molekyl som är ytreceptor för cytokin IL-2 på deras yta.

En annan subklass av Treg-celler är i Treg-inducerbara regulatoriska T-celler som producerar regulatoriska cytokiner IL-10, IL-35 och TGF- β (81). SCIT är förenad med lokal ökning av antalet CD25⁺, FOXP3⁺ CD25⁺ T-celler i nässlemhinna främst under säsong jämfört med före och med obehandlade kontroller (82). En annan studie av biopsier från nässlemhinna tagna före och 2 år efter AIT visade att ökning av i Treg IL-10-producerande celler under pollensäsongen var associerad med ökning i serum av specifikt IgG4 (83). Induktion av T regulatoriska celler resulterar i ökad IL-10 och TGF β cytokinproduktion. Genom produktion av IL-10 kan Treg utöva flera anti-allergiska 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(84). Hos allergiker har en defekt suppression av Th2-cytokiner förmedlad genom CD4⁺CD25⁺ regulatoriska T-celler iakttagits(85), medan man hos patienter som framgångsrikt har behandlats med gräspollen immunterapi har funnit ökning av Treg-celler med

CD4+CD25+IL10-producerande fenotyp(86). 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- β (87). IL-10-nivåer ökar tidigt 2-4 veckor under perioden av uppdosering av AIT och sker parallellt med hämning av senallergisk reaktion och ökning i serum av blockerande IgG-antikroppar.

4:3:3 Regulatoriska B-celler

Regulatoriska B-celler är en subtyp av B-celler som har förmågan att producera IL-10(88). Hos AIT-behandlade patienter med biallergi har dessa visats sig vara källan till allergenspecifik IgG4. Breg kan också producera TGF- β och IL-35. Rollen av Breg vid AIT behandling med inhalerade allergen är okänt.

Sammanfattningsvis finns indikationer på att produktionen av IL-10 (och ev TGF- β) spelar en central roll i utveckling av perifer (organ) tolerans hos AIT-behandlade allergiska patienter.

4:4 Immunglobuliner IgE, IgG och IgA-svar hos AIT behandlade patienter

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 dock utan inflammationsinducerande egenskaper(87).

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. Hos patienter med polleninducerad allergi hindrar behandling med AIT den säsongbetingade IgE-ökningen. Generellt åtföljs inte SCIT-inducerade förändringar i IgE-nivåer i serum 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 (89). En möjlig förklaring kan vara att produktion av IgE äger rum huvudsakligen i plasmaceller som befinner sig i benmärgen och som uppvisar betydligt längre livslängd(90).

IgG

Immunterapi med inhalationallergen leder till ökad produktion av allergen-specifika IgG1-, IgG4- och IgA-antikroppar (91). 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 och kan genom detta förhindra aktivering och degranulering av dessa effektor celler.

IgG1/IgG4-komplex kan också blockera bindning av allergen/IgE-komplex till lågaffina IgE-receptorer på B-celler och på det sättet hämma IgE-allergen presentation för T-celler som driver Th2-allergenspecifika svar. Analys av IgG-subklasser under AIT har visat en 10-100-faldig ökning av IgG1- och IgG4-nivåerna, dock minskar mängd IgG1/IgG4 med 80-90% ett år efter avslutat behandling med AIT(91). Trots dessa låga nivåer kan IgG-antikroppar ha högre aviditet eller affinitet och har IgE-inhibitionsaktivitet bevarad i många år tillsammans med god klinisk effekt. 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 samt mängden producerade IgG-antikroppar. Det är inte mängden IgG4 som är intressant utan möjligheten att kunna bedöma dess funktionella förmåga. På sista tiden har man utvecklad metod för att mäta "den blockerande" egenskapen hos IgG antikroppar. Hos patienter som hade genomgått AIT mätte man IgGs förmåga i serum att kunna blockera IgE-allergen-komplexbindning till lågaffina IgE-receptorer på B-celler och på det sättet störa eller minska antigen presentationen för T-celler (92).

IgA

Redan på 70-talet påvisade Platts-Mills en ökning av IgA i nasalsekret hos AIT-behandlade patienter(93). Vid en två-års-behandling med SCIT med gräsextrakt såg man en 8-faldig ökning av specifikt IgA2 i kontrast till en obetydlig ökning av IgA1 (94). Korrelationen mellan samtidig ökning av IgA2 och TGF- β ledde till slutsatsen att IgA2 bidrar till utveckling av tolerans hos AIT-behandlade individer.

4.5 Mekanismer vid sublingual immunterapi SLIT

Ett ökat antal allergiker behandlas med sublingual immunterapi. De kliniska effekterna och resultaten av flera studier och metaanalyser är beskrivna i detalj i kapitel 7 i denna skrift.

Applikationsställe för allergen spelar en viktig roll för uppkomst av tolerans inducerad vid behandling med SLIT. Oral slemhinna utgör en "privilegerad vävnad". Oral slemhinna utgör en ingång till gastrontestinal kanalen där många omgivningsallergen kommer i kontakt med immunsystemet. Tack vare starka tolerogena mekanismer i den orala slemhinnan är inflammatoriska reaktioner ovanliga.

I SLIT används naturlig oral tolerans för främmande ämnen vid kontakt med slemhinnan i munhålan. Human oral slemhinna innehåller ett lågt antal effektorceller såsom mastceller, eosinofiler och basofila granulocyter. Dessa frisätter proinflammatoriska mediatorer som svar på allergen men då dessa celler är få i munslemhinnan är det därför ett idealiskt ställe för applicering av allergen.

Behandling med SLIT resulterar i ett skifte från Th2-dominerad inflammatorisk miljö karakteristisk för många olika allergiska sjukdomar, till Th1-immunrespons samt induktion av Treg. Dessa medierar suppression antingen genom cell till cell kontakt eller genom effekt av lösliga cytokiner sådana som IL-10 och TGF- β och förändringar i IgG4-, IgE- och IgA- antikroppsproduktion.

Gemensamt för alla dessa immunreaktioner är att de medieras genom antigen-presenterande dendritiska celler som tar upp och processar allergen för att presentera det för T-celler.

4:5:1 Dendritiska celler

Medan SCIT-behandling ökar risken för anafylaxi ger den samtidigt allergenet tillgång till hela immunsystemet för allergen bearbetning och presentation. Vid SLIT begränsas denna möjlighet av ett fast antal dendritiska celler i oral slemhinna. Detta är nog förklaringen till avsaknad av dos-respons i flera studier som har visat att efter en effektiv allergendos har uppnåtts ger ytterligare doshöjning ingen fördel(95). Ett tillägg av ytterligare allergen till gräspollen SLIT minskade den fördelaktiga kliniska effekten av ett allergen (gräs) i en annans studie (96). Dessa fynd har också bekräftats i *ex vivo* allergenabsorptions-studier. I biopsier från kindslemhinna har man undersökt förmågan hos de Langerhanska cellerna att binda allergen-Phi-p5. Allergenet binds snabbt inom 5 min och detta resulterar i en dosberoende produktionsökning av inhibitoriska cytokiner IL-10 och TGF- β . Bindningen har sin peak där ytteligare ökning av allergenkonzentration inte ger ökad absorption. Denna studie visar också på betydelsen av kontakttid mellan allergen och dendritiska celler samt frekvens av allergen administration för induktion av tolerans (97).

Olika populationer av dendritiska celler (DC) har identifierats i oral slemhinna. DC involverade i antigenbearbetning vid SLIT är huvudsakligen myeloida DC (mDC) där den dominerande populationen utgörs av Langerhanska celler. Orala Langerhanska celler (oLCs) har förmågan att producera cytokiner IL-10, IL-12 och TGF- β samt uttrycker IgE-receptor (Fc ϵ R1), IgG receptor 1-3 (Fc γ R1-3) och TLR-4 (toll receptor 4)(98). Aktivering genom denna receptor på oLCs uppreglerar IL-10 och TGF- β 1 uttryck och inducerar IL-10, TGF- β 1 samt IFN- γ producerande T celler *in vitro*. Bindning till TLR-4 har en adjuvant effekt genom en ökad IL-10 frisättning. I en klinisk studie visades att en TLR-4-ligand, monophosphoryl lipid A (MPL) som tillägg till SLIT med gräspollen resulterade i en starkare Th1-respons och gav en minskning av nässymtom jämfört med patienter som endast fick gräs-SLIT. Detta tyder på ökad tolerogen effekt av adjuvant tillsättning (99).

I en annan studie har man undersökt distribution av oLCs och mastceller inom olika lokaliseringar i human munslemhinnan. Man fann högre oLCs/mastcell ratio i vestibulum jämfört med sublingualt område – med signifikant ökat antal dendritiska celler (100). Detta tillsammans med brist på mastceller i vestibulära regionen indikerar större potential för ökad immundeviation och mindre mastcellsrelaterade lokala biverkningar vid alternativt applikationslokalisering. Effekten av SLIT-behandling på antal dendritiska celler i biopsier tagna från gräspollenbehandlade

allergiska patienter jämfört med placebo-behandlade och normala kontroller har visat större antal mDC hos placebo-behandlade jämfört med SLIT-behandlade och normala kontroller (101). Sammanfattningsvis tyder det stora antalet studier av dendritiska celler på att denna cellpopulation är central för upptagning, presentation och efterföljande kedja av händelse som leder till uppkomst av tolerans mot allergener vilket är mål för SLIT-behandling.

4:5:2 T-celler och andra effektorceller

I en dubbelblind placebokontrollerad SLIT-studie med gräs under 12-18 månader har man i biopsier från sublingual slemhinna visat ökning av epiteliäl FcγR2b⁺ -celler hos SLIT jämfört med placebo behandlade patienter och kontrollgrupp (101). I en annan SLIT-studie med gräs fann man ett ökat antal IL-10 och TGF-β producerande Treg-celler i den aktivt behandlande gruppen(97).

Ett flertal studier har utförts på PBMC eller CD4⁺ T-celler isolerade från blodet hos SLIT-behandlade patienter. Man noterade där en hämmande effekt av IL-10 och TGF-β avseende proliferationen av PBMC som svar på björkpollen eller kvalster stimulering *in vitro*. Vidare har man funnit CD4⁺CD25⁺FcγR2b⁺ celler i proliferationsassay där celler erhållits från kvalsterallergen behandlade SLIT-patienter (102). I en finsk studie såg man en allergeninducerad FcγR2b mRNA-ökning som korrelerade med IL-10mRNA och TGF-β mRNA (103). Bohle har hos björkpollenallergiska patienter studerat tidig och sen fas i T-cellsvar vid SLIT. Efter 4 veckors behandling fann man ökning av cirkulerande Treg åtföljd av ökning i IL-10 och FcγR2bmRNA-uttryck. Efter 52 veckor behandling såg man hämrad proliferation vid stimulering med Bet v1 och normaliserat antal Treg. Däremot noterades en reduktion av IL-4mRNA och ökad INF-γmRNA (104). I en longitudinell studie av systemiska effekter av SLIT ser man tidigt i förloppet ökad Th2-respons tillsammans med IgE-ökning, vid senare skede observerar man skift från Th2 till Th1 samt en ökning av "blockerande" IgG4 och Treg (105). Sublinguala biopsistudier visade lägre antal mastceller subepitelt hos SLIT-behandlade gräspollenallergiker jämfört med placebo-behandlade allergiker och i samma nivå som normala kontroller(101). När nässlemhinnan från SLIT-behandlade patienter undersöktes har man funnit minskad infiltration av eosinofiler(106).

Sammanfattningsvis är det tydligt demonstrerat att SLIT-behandling resulterar i ökad Treg-population, hämrad allergen-specifik T-cellsproliferation, skifte från Th2- till Th1-cytokinmiljö samt klinisk symptomförbättring

4:5:3 Specifika antikroppar

Behandling med SLIT leder initialt tidigt till en ökning av sIgE och hämmar säsongsbetingad ökning av IgE. Fortsatt behandling leder därefter till en gradvis minskning av IgE. SLIT inducerar tidsberoende en ökning i allergen specifika IgG1- och IgG4-nivåer som åtföljs av serumhämmande aktivitet hos IgE-Fab. Ökning av specifik IgA1 och IgA2 har också setts efter SLIT. SCIT och SLIT inducerar liknande förändringar i specifika antikroppar som skiljer sig främst i

storleken av förändringar där SCIT inducerade IgG4 nivåer är dubbelt så höga som vid SLIT. SLIT-behandling resulterade däremot i en tre gånger större ökning av IgE. IgE-Fab ökade långsammare för SLIT-behandlade men skilde sig inte från SCIT efter 15 månaders behandling (107). IgE-Fab mäter förmågan hos IgE-innehållande serum från AIT behandlade individer att hämma FcεRII-beroende bindning av allergen-IgE komplex till B-celler. Detta kan återspegla minskad presentation av allergen till T-celler. IgE-Fab tillåter funktionell mätning av affinity/avidity hos blockerande antikroppar där enkel nivåmätning i serum inte räcker för att återspegla den kliniska förbättringen efter AIT.

Kapitel 5. Kliniska effekter

5:1 Inledning

Den kliniska effekten av AIT, i synnerhet effekten på astma, har tidigare genom åren varit omdebatterad. Under de senaste decennierna har ett stort antal välgjorda studier, varav ett flertal placebokontrollerade, publicerats där signifikanta kliniska effekter påvisats. Samtidigt har det 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 AIT 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.

5:2 Miljöåtgärder

Vid behandling av allergiska luftvägssjukdomar strävar man efter att om möjligt kombinera farmakologisk symtomatisk behandling med sjukdomsmodifierande behandling. Med sjukdomsmodifierande åtgärd menas dels undvikande av kontakt med de allergen som utlöser symtom dvs miljöåtgärder, dels immunologiskt modulerande behandling (AIT).

Vid konstaterad allergi ska man alltid eftersträva elimination eller kraftig reduktion av allergenexponering av pälsdjurs- och kvalsterallergen. Elimination av pollen är dock betydligt svårare då de far omkring många mil med vindens hjälp. Vid kvalsterallergi är det viktigt med god ventilation, vilket leder till minskad luftfuktighet och sämre betingelser för kvalster. Kvalstertäta sängskydd rekommenderas ibland, men är inte en tillräcklig åtgärd och tillräckligt vetenskapligt belägg finns inte men anses bl.a. av barnallergologer som väl beprövat(108). Airsonett är en form av partikelfri luftdusch som, primärt används nattetid över sängen, och ger god hjälp för patienter med perenn allergi och/eller astma. Airsonett har godkänts som hjälpmedel och finns med som åtgärd i Socialstyrelsens rekommendationer. Indikationen är svårkontrollerad astma med perenn allergi, där man inte uppnår kontroll trots övriga miljöåtgärder samt optimal medicinering(109).

När det gäller husdjur är patienterna oftast 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.

5:3 Kliniska effektparametrar

I kliniska placebokontrollerade studier av AIT används flera olika effektparametrar (110)

- Daglig symtomregistrering (symtomscore)
- Daglig registrering av läkemedelsanvändning (medication score)
- Lungfunktion (PEF-registrering, FEV₁)
- Titring av känslighet i chockorganet genom upprepad konjunktival, nasal och/eller bronkiell provokation med allergen
- Titring av ospecifik bronkiell hyperreaktivitet genom bronkiell provokation med histamin eller metakolin
- Titring av hudkänslighet genom upprepad pricktestning under behandlingens gång
- Livskvalitet

Det är visat att AIT vid luftvägsallergi och vid bi-/getingallergi kan följande förväntas

- Mindre symtom
- Minskat behov av symtomlindrande läkemedel
- Minskad känsligheten för allergen i hud och slemhinna i ögon, näsa och bronker
- Minskad specifik och ospecifik bronkiell hyperreaktivitet
- 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
- Ökad livskvalitet

5:4 Vilka allergen är aktuella för AIT i Sverige?

Kliniskt signifikanta effekter vid SCIT har visats för:

- Pollenextrakt (björk, 3-lövträd, timotej och 5-gräs)
- Kvalster (*D. Pteronyssinus*, *D. Farinae*, 2-kvalster)
- Djurepitel/hår (katt och hund)
- Insektsgift (bi och geting)

Kliniskt signifikanta effekter vid SLIT har visats för:

- Pollen (timotej)
- Kvalster (*D. Pteronyssinus*, *D. Farinae*)

I Sverige finns bara preparat från ett läkemedelsföretag registrerade. Tillgängliga allergen är timotej, björk, katt, hund, 2- kvalster samt bi- och getinggift. När detta skrivs finns även 3-lövträd, 5-gräs och häst tillgängligt men dessa kommer att försvinna under början av 2020-talet.

När det gäller lövträdspollen har björk den dominerande betydelsen. Dessutom är flerparten av de allergena komponenterna gemensamma för de olika lövträdsarterna, varför immunterapi med björkextrakt även har effekt mot de övriga lövträden (111). Vid symtom tidigt under året kan behandling med extrakt för 3-lövträd övervägas.

Samma sak gäller för de olika gräsarterna. Behandlingseffekten med timotej är dokumenterad i välgjorda studier (112, 113), men genom beprövad erfarenhet anses effekten god även vid användning av standardiserade gräsblandningar som 5-gräs.

Det kan också spekuleras i om nya importerade allergen efter hand kan få fäste i Sverige. Malörtsambrosia (*ragweed*) som är ett vanligt allergen i Nordamerika har under senare år nått den europeiska kontinenten och det finns också rapporterat att växten har börjat sprida sig i södra Sverige. Effekten av AIT på malörtsambrosia-allergi är väl belagd i placebokontrollerade studier (114). Möjlighet att söka licenspreparat finns.

Effekten av AIT på kvalsterallergi finns påvisad i flera studier, särskilt med den sublinguala behandlingsformen (115, 116). Effekt på kattallergi är studerad framförallt på barn med goda resultat (52, 117, 118). När det gäller effekt på hundallergi finns endast ett fåtal studier med förhållandevis få patienter tillgängliga. Dessa studier har visat liten eller tveksam effekt på astma men effekt vid rinokonjunktivit (117, 119). För hästallergi finns bara en öppen studie från Spanien med 24 hästallergiker i åldrarna 5-38 år, alla med medelsvår-svår rinokonjunktivit, publicerad. Vid studiens start uppgav 67 % måttliga till svåra astmabesvär av hästkontakt. Behandlingen med AIT mot häst pågick under tre års tid. Efter avslutad behandling var 95 % nöjda och uppgav mindre besvär både av rinokonjunktivit och astma. Hälften av dem ansåg att de inte längre lika noggrant behövde undvika kontakt med häst (120).

5:5 AIT som förebyggande behandling

AIT har tidigare betraktats som en sista utväg när patienterna haft otillräcklig effekt av medicinering. De senaste åren har dock den eventuellt förebyggande effekten av AIT samt tidpunkten för start alltmer kommit i fokus. I EAACI rekommendationer om AIT för allergiprevention rekommenderas båda SCIT och SLIT för barn och ungdomar med medelsvår till svår pollenallergi för att förebygga utveckling av astma (21).

Det är välkänt att många rinitpatienter har bronkiell hyperreaktivitet och att allergisk rinit ofta föregår astmautveckling. Det finns några okontrollerade studier (46, 121) som ger hållpunkter för att behandling av allergisk rinit med AIT kan minska risken för utveckling av astma. AIT till barn med rinokonjunktivit mot pollen, visade i en öppen, randomiserad studie (PAT-studien, Preventive Allergy Treatment), på en signifikant minskad risk att utveckla astma med kvarstående effekt vid 10-årsuppföljning (122, 123). GAP-studien (*Grazax Asthma Prevention*), visade på astmaförebyggande effekten vid SLIT. Studien visade att barn som hade behandlats under tre år med SLIT, utvecklade signifikant mindre astmasymtom och använde mindre astmamediciner vid studiens avslut. Denna effekt kvarstår även under två år efter avslutad SLIT behandling (44).

I flera studier har också påvisats att barn med monoallergi som fått AIT, utvecklat signifikant färre sensibiliseringar mot andra allergen, jämfört med barn i en symptomatisk behandlad kontrollgrupp (41-43, 45). I en systematisk översiktsartikel har man sammanfattat alla studier fram till 2015 avseende effekten av AIT på utveckling av nya sensibiliseringar (124). Sammanlagt kunde 18 studier identifieras med 1 049 barn samt 10 057 vuxna. Tio av 18 studier rapporterade förebyggande effekt av AIT på nya sensibiliseringar. Detta medförde slutsatsen att det finns låggradig evidens stödjande hypotesen att AIT förebygger nya sensibiliseringar.

5:6 AIT vid rinokonjunktivit

AIT är en väletablerad och väldokumenterad behandling vid allergisk rinokonjunktivit. Ett flertal studier av AIT vid rinokonjunktivit, varav många dubbelblinda och placebokontrollerade, har visat god effekt på olika kliniska parametrar. De flesta studier är gjorda på behandling med ett allergen, det finns en review med 11 studier som visar att behandling med två extrakt fungerar lika bra som ett extrakt, men undersökningar med flera allergen finns inte.

Pollenallergi manifesteras hos de flesta patienter som rinokonjunktivit, men kan ibland också leda till utveckling av astma. Ett antal studier har visat att AIT har lindrande eller symtomutsläckande effekt vid allergi mot olika pollenarter såsom lövträd, gräs och malörtsambrosia (46, 47, 112, 114).

Vid perenn rinit föreligger indikation för AIT 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 AIT vid kvalsterrinit (49, 115). Däremot finns inga studier som studerat effekten av AIT 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 rinitsymtomen (52).

5:7 AIT 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 beror på sensibilisering har effekt av AIT.

I Socialstyrelsens riktlinjer "Vård vid astma och KOL" från 2015 togs slutsatsen att AIT vid allergisk astma hos vuxna och barn över 6 år leder till minskade astmasymtom, minskad astmamedicinering, förbättrar livskvalitetet och har en positiv långtidseffekt på astmasymtom vid astma av måttlig svårighetsgrad samt att kostnaden per effekt är låg (125). (Se även 10:2:2)

I GINA guidelines 2017 rekommenderas att överväga SLIT mot kvalster som ett behandlingsalternativ hos vuxna kvalstersensibiliserade patienter med allergisk rinit som har astmaexacerbationer trots behandling med inhalationskortison under förutsättning att FEV1 är >70% förväntat. (Se även 10:6)

5:8 Långtidseffekter

Se även kapitel 3 och 8

En av de stora fördelarna med AIT anses vara kvarstående effekt efter avslutad behandling, vilket också är ett starkt skäl till att behandlingen på lång sikt kan bedömas vara kostnadseffektiv. Långtidseffekt har under senare år även påvisats i flera studier varav endast en är placebokontrollerad till följd av de praktiska svårigheterna att genomföra mångåriga placebokontrollerade studier (46, 126-128). För SLIT med gräspollentabletter finns övertygande bevis från randomiserade dubbelblinda placebo-kontrollerade studier att kliniska effekten kvarstår 2 år efter

avslutad behandling (129). I en prospektiv studie fick barn 3-17 år med allergisk rinit och eventuell mild astma SLIT-behandling mot kvalster under 4-5 år (130). Antal barn med astmamedicinering minskade under SLIT-behandling från 89 % till 11 % men var oförändrad i kontrollgruppen. Långtidseffekten mätt som förbättrade PEF-värden kvarstod mellan de två grupper även 10 år efter studiestarten. Ytterligare en prospektiv studie av SLIT mot kvalsterallergi har kunnat visa kvarstående symtomlindring 7-8 år efter avslutad behandling (131). I denna studie hade behandlingstid på 4 år något bättre långtidseffekt jämfört med behandlingen på 3 år. Långtidseffekten av SLIT är demonstrerad även i en retrospektiv databas-analys från Tyskland där man jämförde medicinanvändningen för rinit och astmautvecklingen hos SLIT-behandlade patienter i jämförelse med rinitpatienter som inte hade fått AIT (132).

5:9 Effekt av AIT på oralt allergisyndrom (OAS)

Upp till 70 % av pollenallergiska patienter, framför allt de med björkpollenallergi, upplever lokala symptom från mun och svalg vid intag av korsreaktiva födoämnen såsom stenfrukter, nötter, råa morötter, s.k. oralt allergisyndrom (OAS). Oralt allergisyndrom är inte farligt men kan vara besvärligt för patienten. Ett antal studier har studerat effekten av AIT på oralt allergisyndrom med varierande resultat (133-135). Vid användning av SCIT har man i olika studier rapporterat att 43-87 % av patienter blir bättre även i sina besvär av OAS, och i några studier har man sett förbättringen redan efter det första behandlingsåret. Möjligen har behandlingseffekten på OAS relation till den givna allergendosen. Hur SLIT påverkar det orala allergisyndromet är ännu mindre studerat för att slutsatser om effektiviteten skulle kunna dras. I en studie med sublinguala droppar kunde man efter ett års behandling se förbättring i OAS enligt läkarens bedömning hos 75 % av patienter och enligt provokation hos 77 % av patienter (136) men detta är inte verifierad i andra, mindre studier eller med sublinguala tabletter i randomiserade studier än.

5:10 Jämförande behandlingseffekter mellan AIT 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 AIT på samma patientpopulation. Juniper et. al. jämförde effekten av nasala steroider och AIT 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 (137). I en annan säsongsstudie jämfördes effekten av nasala steroider och AIT med ett väl standardiserat allergenextrakt på patienter med pollenrinit (138). Gruppen som behandlades med nasala steroider befanns ha bättre symptomkontroll vad gällde rinitssymtomen jämfört med AIT-gruppen, medan patienter med säsongastma hade signifikant reducerad bronkiell hyperreaktivitet under säsong i den senare gruppen.

Effekten av inhalationssteroider respektive AIT på kvalsterastma har jämförts i en icke-kontrollerad, öppen studie (139). Patienterna som behandlades med inhalationssteroider fick snabbare symtomkontroll, medan symtomkontrollen kom senare i AIT-gruppen. När studien avslutats återkom symtomen successivt i den steroidbehandlade gruppen, medan förbättringen kvarstod i AIT-gruppen.

5:11 Jämförande behandlingseffekter mellan SLIT och SCIT

Både subkutana (SCIT) och sublinguala (SLIT) immunterapiformer har visat sig vara effektiva behandlingsmetoder i jämförelse med placebo vid allergisk rinit. Att jämföra dessa två behandlingsmetoder är dock metodologiskt svårt. Vid genomgång av all tillgänglig litteratur i slutet av 2015 (140) kunde författare identifiera 19 publikationer där man hade direkt jämfört SCIT versus SLIT för respiratorisk allergi. Enbart 4 av dessa har varit blinda studier med få patienter och olika studiedesign.

I en placebo-kontrollerad studie med danska björkpollen-allergiska patienter (141) sågs förbättring avseende symtom- och medicineringsscore jämfört med placebo, hos de som fick både SCIT och SLIT. Numerärt var det bättre effekt vid SCIT men det var ingen signifikant skillnad i jämförelse med SLIT. I en annan betydligt äldre, icke placebo-kontrollerad studie (142) var 20 gräspollenallergiska patienter behandlade med antingen SCIT eller SLIT över 1 år och följdes därefter under två pollensäsonger. I denna studie var behandlingseffekten likvärdig, med 50% reduktion i symtom- och medicineringsscore för SCIT och 51% för SLIT. Även andra två studier med respektive cypressallergi (*Juniperus ashei*) hos vuxna (143) och kvalsterallergi hos barn (144) har visat jämförbar effektivitet av SCIT och SLIT, men i dessa studier har man identifierat risk för bias.

Eftersom direkta jämförande placebo-kontrollerade studier är få, har man fått använda indirekta bevis från meta-analyser och översiktsartiklar för att jämföra den kliniska effekten samt säkerhetsprofilen av dessa två behandlingsalternativ. Det finns en Cochrane-analys gjord för SCIT med säsongsbunden allergisk rinit (64) samt en Cochrane-analys för SLIT (145). Man hade inkluderat 15 studier med SCIT samt 49 studier med SLIT i Cochrane-analysen för utvärdering av symtom. En minskning i symtom-score (standardized mean difference, SMD) för SCIT är -0,73 vid säsongsbunden allergisk rinit medan för SLIT är motsvarande minskning för all typ av allergisk rinit -0,49.

Något färskare jämförande resultat finns publicerade i form av systemiska översiktsartiklar samt meta-analyser. I systemisk översikt om säsongsbunden allergisk rinit från 2013 (146) finns 17 randomiserade kontrollerade SCIT- samt 42 SLIT-studier inkluderade. De nyare studierna har inte ändrat slutsatsen från Cochrane-analysen. SCIT-studier har visat minskning av symtom-score på -0,65 i jämförelse med placebo, för SLIT-studier har minskningen varit -0,33. I denna översiktsartikel gjordes även indirekt jämförelse mellan SCIT samt SLIT. Man räknade fram standardiserad symtom-score skillnad på 0,351 vilket är statistiskt signifikant skillnad med fördel för SCIT. Sammanfattningsvis tyder jämförelse av de

två administrationsmetoderna på något bättre klinisk effekt av SCIT medan SLIT har bättre säkerhetsprofil.

5:12 Problem vid utvärdering av kliniska effekter

Vetenskaplig utvärdering av den terapeutiska effekten av AIT 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 irriteranter i miljön.
- Den samtidigt givna farmakologiska behandlingen har varierat över tiden i takt med att nya läkemedel introducerats.
- Behandlingsextraktens renhet, potens och dosering har avgörande inverkan på effekten.
- Det saknas allmänt gällande mått på den terapeutiska effekten.
- Behandlingsperioden omfattar lång tid, ≥ 3 år; utvärderingen har i bland gjorts redan efter 1 år och etiska problem är förknippat med lång tids placebobehandling.
- Patienturval - samtidig annan allergi eller icke IgE-medierade mekanismer involverade.

5:13 Kostnadseffektivitet

Samhällskostnader för allergiska sjukdomar är betydande. AIT är en behandlingsmetod som ändrar naturalförloppet för allergiska sjukdomar och trots höga kostnader för själva behandlingen har den en potential att visa kostnadseffektivitet ur ett samhällsperspektiv genom minskade vårdkostnader, produktionsförluster till följd av sjukskrivningar, läkemedelskostnader på längre sikt och genom förbättrad livskvalitet. Flera studier har analyserat kostnadseffektivitet av AIT. Vid tolkningen av publicerade hälsoekonomiska studier behöver man ta hänsyn till att metodologin i dessa studier är heterogen och data kommer såväl från retrospektiva databasanalyser som från prospektiva observationsstudier. Det förekommer betydande skillnader i kostnadseffektivitetanalyser mellan olika länder och dessutom harmånga hälsoekonomiska utvärderingar även koppling till producenten.

I hälsoekonomiska studier bör kostnadseffektiviteten utvärderas i termer av *ett kvalitetsjusterat levnadsår*, QALY, som ett effektmått. QALY kombinerar livslängd (i år) med hälsorelaterad livskvalitet och 1 QALY tolkas som att leva 1 år med "fullständig" hälsa. Kostnaden per QALY för ett läkemedel eller en behandlingsmetod ses som priset för att vinna 1 QALY. Ju lägre detta pris desto mer kostnadseffektiv räknas behandlingen vara. I Sverige finns ingen skarpt definierad gräns för vad som är att betrakta som en acceptabel kostnad per QALY. Socialstyrelsen har dock i en del rapporter angivit 500 000 kronor per QALY som en gräns för rimlig kostnadseffektivitet enligt Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder från 2011. Att man minskar totala vårdkostnader efter initiering av AIT-behandlingen jämfört med standardbehandlingen för allergisk rinit har påvisats båda för barn och

vuxna. I studier från USA fick man under 18månaders SCIT-behandling minskning av vårdkostnader på 30% för vuxna och 33-42% för barn (147, 148). Likadant har även en dansk studie med gräspollen- och kvalsterallergiska patienten visat nettovinst av SCIT när man inkluderade alla indirekta kostnader som är relaterade till allergisk rinokonjunktivit (149). I tyska kostnadseffektivitetstudier där man räknade den gradvis ökande kostnadseffektivitetskvoten ICER (en skillnad mellan kostnadsskillnad samt effektskillnad) för SCIT-behandlingen kunde man visa att kostnaden per QALY var mindre än €10 000 (€ 8308), vilken således är lägre än accepterade gränsen för rimlig kostnadseffektivitet (150). Vidare har kostnadseffektiviteten av SCIT i jämförelse med symtomatisk behandling evaluerats i studien där man samlade data förutom från Österrike, Danmark, Finland, Tyskland och Nederländerna även från Sverige. För Sveriges del räknade man fram att behandlingen gav upphov till 0,12 extra QALYs vilket betyder kostnad per QALY på € 22 675 för direkta kostnader och betydligt lägre € 5 024 om även indirekta kostnader beaktas (151). Liknande kostnads-effektivitetanalyser med ett samhällsperspektiv och ett nio års tidsperspektiv är gjorda även för SLIT. Kostnadseffektivitetskvoten för SLIT-behandlingen visade sig vara tämligen likartad i olika nordeuropeiska länder (€ 12 930 - 18 263 per QALY) och man räknade att SLIT är kostnadseffektiv till en årlig kostnad av behandlingen upp till € 2 200 (2005års prisnivå) (152). Sammanfattningsvis har majoriteten av hälsoekonomiska studier visat att AIT är kostnadseffektiv behandling som når kostnadseffektivitet inom 6 år efter behandlingsstart. I Sverige har det gjorts en genomgång av litteraturen om kostnadseffektivitet på uppdrag av Allergicentrum vid Landstinget i Östergötland (153). I slutsatsen visade även den svenska genomgången enhälligtatt AIT, jämfört med enbart symtomatisk behandling, är en kostnadseffektiv behandling och att det inte fanns någonanledning att tro att denna slutsats skulle förändras av att genomföra en kostnadseffektstudie under svenska förhållanden.

Kapitel 6. Var bör AIT ges – vilka vårdgivare ansvarar för behandling?

AIT är förenat med 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 kan sänka toleransnivån. Särskilt för SCIT är risken att utlösa allergiska reaktioner och anafylaxi den begränsande faktorn för ett mer allmänt bruk av behandlingsmetoden. En noggrann och adekvat diagnostik samt klara indikationer skall föregå behandling. Kontraindikationer ska beaktas innan behandling startas. Barn fyllda 16 år kan behandlas på mottagning som sköter AIT för vuxna.

6:1 SCIT

Det har visat sig att de allvarigare reaktioner som inträffat i samband med SCIT tidigare i allmänhet berott på brister i rutiner och/eller kompetens. För att SCIT 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 SCIT ska den ansvarige läkaren ha specialistutbildning inom allergisjukdomar och speciellt utbildats för detta vid allergimottagning som bedriver AIT. Dessutom är deltagande i AIT-kurs i Svenska Föreningen för Allergologis regi eller likartad kurs obligatorisk. Sjuksköterskor som deltar i behandlingen ska ha motsvarande form av utbildning. På mottagningen där SCIT ges måste det finnas minst två kvalificerade personer, varav en läkare, för att klara av en eventuell anafylaktisk reaktion. Gångse utrustning för akutbehandling skall naturligtvis alltid finnas lättillgänglig. Det är önskvärt att SCIT-verksamheten har en viss volym så att denna behandlingsform ingår i mottagningens vanliga rutiner. I de internationella konsensusdokumenten (WHO och EAACI-guidelines) framhålls att SCIT endast skall initieras av specialister och administreras av läkare/sjuksköterskor med adekvat utbildning för denna typ av verksamhet inklusive omhändertagande av anafylaktiska reaktioner. SCIT ställer höga krav på personalens utbildning och på organisationen, men det är också önskvärt att patienter skall kunna få tillgång till SCIT oavsett var i landet de är bosatta.

6:1:1 SCIT - Behandlingsstart

Start av SCIT-behandling ska alltid ske på specialistklinik/mottagning. Ansvarig för behandlingen är allergolog/barnallergolog, samt utbildad allergisjuksköterska. Flera ÖNH-mottagningar har samarbete med lung/allergimottagning vilket ger ökad kompetens och möjlighet att tillsammans bedöma och behandla vuxna patienter. Under uppdoseringsfasen är risken för oönskade allergiska reaktioner störst. Behandlingsstarten ska därför ske endast där stor erfarenhet av SCIT finns och där

resurser och hjälpmedel att häva allergiska reaktioner är tillgängliga, d.v.s. på specialistmottagningar i ändamålsenliga lokaler.

6:1:2 SCIT - Underhållsbehandling

När 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.

6:1:3 SCIT - Vårdnivåer

	Uppstart och underhållsbehandling	För att utföra SCIT
Barn med rinit	Barnallergolog	Den ansvarige läkaren ska ha specialistutbildning inom allergisjukdomar och speciellt utbildats för detta vid allergimottagning som bedriver AIT.
Barn med rinit och astma	Barnallergolog	
Vuxna med rinit	Allergolog AIT-kunnig ÖNH-läkare*	Sjuksköterskor som deltar i behandlingen ska ha motsvarande utbildning.
Vuxna med rinit och välkontrollerad astma	Allergolog AIT-kunnig ÖNH-läkare*	
Vuxna med rinit och svårare astma	Allergolog	Genomgången AIT-kurs i SFFAs regi är obligatorisk för både läkare och sjuksköterskor.

*se mer utförligt i texten.

6:2 SLIT

Från specialisthåll är rekommendation att SLIT används på samma sätt som SCIT. Det innebär att läkare som förskriver SLIT behandling ska ha god kompetens och genomgått utbildning om behandlingsmetoden. En noggrann och adekvat diagnostik samt klara indikationer skall föregå behandling. Även SLIT-behandling ska föregås av åtminstone två års adekvat symtomatisk behandling. SLIT-behandling ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet och skulle därmed i princip kunna förskrivas av alla läkare. Behovet av AIT har varit större än tillgänglighet av den subkutana behandlingsformen. Då SLIT innebär mindre risker för allvarliga allergiska reaktioner än SCIT, kan tablettbehandling öka tillgänglighet av AIT. Men en ökad tillgänglighet får inte ske på bekostnad av kvalitet. Förskrivare måste ha god kunskap om biverkningar vid behandling med SLIT samt kunna utvärdera behandlingseffekten.

6:2:1 SLIT - Behandlingsstart och underhållsbehandling.

Den mottagning som avser att starta SLIT bör ha en AIT-kunnig och specialintresserad läkare som ansvarar för behandlingen, samt en utbildad allergisjuksköterska.

Start av SLIT-behandling av barn ska ske hos barnallergolog eller AIT-kunnig barnläkare.

Vid behandling av vuxna kan behandling ske utanför specialistklinik.

6:2:2 SLIT - Vårdnivåer

	Uppstart och underhållsbehandling	För att utföra SLIT
Barn med rinit	Barnallergolog AIT-kunnig barnläkare*	Arbete i Allerginätverk Barnallergolog och barnläkare i samverkan.
Barn med rinit och astma	Barnallergolog	Allergolog och ÖNH-läkare i samverkan med primärvården.
Vuxna med rinit/ välkontrollerad astma	Allergolog AIT-kunnig ÖNH-läkare* AIT-kunnig allmänläkare*	Sjuksköterskor deltar i behandlingen.
Vuxna med rinit och svårare astma	Allergolog	Genomgången AIT-kurs i SFFAs regi är obligatorisk för både läkare och sjuksköterskor

*se mer utförligt i texten.

6:3 Kompetenskrav

För att hålla en god kvalitet vid SCIT liksom SLIT måste kunskap och erfarenhet kunna garanteras. Det förutsätts att man är specialist i allergologi/barnallergologi och följer utvecklingen inom området.

Det är viktigt att kunna genomföra allergidiagnostik och värdering av diagnostiska metoder i förhållande till anamnes, samt att vara uppdaterad vad gäller indikationer (ska ha prövat adekvat symptomatisk behandling) och kontraindikationer. Man måste även kunna behandla anafylaxi.

Deltagande i AIT-kurs i SFFAs regi eller motsvarande är idag ett krav för denna kvalificerade teamverksamhet för såväl läkare som sjuksköterskor. Utbildningen bör omfatta teori och praktik genom deltagande i verksamheten vid mottagning där SCIT och SLIT bedrivs.

AIT-kunnig annan specialist inom barnmedicin, ÖNH eller allmänmedicin. Om man inte är allergolog/barnallergolog och deltar i behandling med SCIT och/eller SLIT krävs särskilt intresse inom allergiområdet, att man genomgått utbildning och håller sig uppdaterad. Det är absolut nödvändigt att ingå i Allerginätverk med allergolog/barnallergolog samt att ha upparbetad kontakt med allergimottagning i det egna området.

6:3:1 Utbildningen bör omfatta följande moment

- Allergiutredning
- Indikationer och kontraindikationer
- Information till patient
- Säkerhetsrutiner
- Praktiskt genomförande, olika dosscheman och rekommendationer om dosmodificeringar
- Injektionsteknik
- Värdering av patientens eventuella besvär – t ex PEF
- Åtgärder vid anafylaktiska reaktioner och andra biverkningar
- Utvärdering av behandlingseffekt

6:4 Vårdnivåer för behandling med SCIT respektive SLIT, en sammanfattning.

För alla mottagningar som utför behandling med AIT, är det nödvändigt med samarbete av allergolog/barnallergolog och sjuksköterska i team, efter att båda har genomgått AIT-utbildning godkänd av SFFA/BLF-AL. Utbildning, erfarenhet, fortsatt kompetensutveckling och kontinuitet är nödvändigt.

På allt fler ställen i landet arbetar man i Allerginätverk, med allergolog, barnallergolog, barnläkare och ÖNH-läkare i samverkan med primärvården.

6:5 Uppföljning och utvärdering

Uppföljning och utvärdering av behandlingen ska göras årligen. Då värderas svårighetsgrad av allergisymptom och behov av medicinering den gångna säsongen. Vid astma ska dessutom spirometri med reversibilitetstest, FeNO i utandningsluft samt ACT-score utföras.

Kapitel 7. Sublingual immunterapi (SLIT)

SLIT har en bättre säkerhetsprofil än SCIT, är bekvämare för patienten och enklare för sjukvården. Metaanalyser och jämförande studier visar på att SLIT tenderar vara lite mindre effektivt än SCIT. Då compliance är av vikt för att få god effekt bör patienterna följas regelbundet så att behandlingen inte avbryts för tidigt (145). I Sverige finns för närvarande (2019) munlösliga tabletter registrerade för timotej (Grazax®) och kvalster (Acarizax®). Nyckelstudier med en munlöslig trädpollentablett är också gjorda (154, 155) och registreringsprocessen därmed initierad.

7:1 Bakgrund

Eftersom subkutan immunterapi kräver många och täta kontakter med sjukvården har man länge letat efter alternativa administreringssätt. Redan i början av 1900 talet fanns tankar om att tillföra allergenet via munslemhinnan men det dröjde fram till 1980-talet innan man i kliniska försök kunde visa dosberoende terapeutisk effekt med sublingual tillförsel av luftburna allergen. Behandling via munslemhinnan kan ges i form av lösliga tabletter eller som droppar. De bästa resultaten har man sett i studier med tabletter, speciellt med gräspollenallergen. Det finns god evidens för att behandlingen mot gräspollenallergi ger bättre effekt på symtom och medicinering jämfört med placebo.

I en metaanalys har man undersökt förändringar i symtom och medicinförbrukning vid behandling med SLIT(63, 145). Några få studier där med direkta jämförelser mellan SCIT och SLIT visar att subkutan behandling verkar ha något bättre effekt (141, 146). *Se även kapitel 5.*

Riskerna för allvarliga allergiska reaktioner är mindre vid SLIT än vid subkutan behandling. Vid administrering i munhålan tas allergenet upp av det rikliga lymfatiske nätverket i munslemhinnan. Tonsillerna och den lymfoida vävnaden i bakre farynx är viktiga för att processa allergen. Allergen som ges sublingualt tas upp av dendritiska celler i slemhinnan och presenteras för T-celler i näraliggande lymfknutor. T-regulatoriska celler aktiveras och slemhinnebelägna mastceller nedregleras(156, 157). Det finns inte så många mastceller eller andra effektorceller i munslemhinnan vilket man tror är anledningen till att det inte blir så svåra generella allergiska reaktioner vid sublingual immunterapi. De immunologiska förändringarna vid SLIT är inte lika väl studerade som vid SCIT, men det verkar vara liknande immunologiska mekanismer. *För fördjupning se vidare kap 4.*

7:2 Grazax®

Grazax® har indikation gräspolleninducerad allergisk rinokonjunktivit till patienter mellan 5 och 65 år, med eller utan mild astma. Grazax® innehåller 75 000 SQ vilket motsvarar 15 mikrogram av *Phleum pratense* 6. I studier har man sett 30 %reduktion av symtom och 38 % reduktion av medicinförbrukning jämfört med placebo (158). Uppföljning 2 år efter avslutad behandling tyder på bestående resultat (159). Man har

vid välkontrollerad astma inte sett någon ökad risk för astmaförsämring men inte heller någon förbättring av astman efter behandling(160). Liknande studier är gjorda på barn(161). En studie på 812 barn (GAP) har gjorts för att studera om behandling med Grazax® kan förebygga utveckling av astma. Studien är den största barnstudien avseende allergen immunterapi. Barn i åldern 5-12 år behandlades med Grazax® eller placebo i 3 år och följdes sedan i ytterligare 2 år. Man såg ingen skillnad i tid till astmadiagnos definierat som reversibilitet mellan aktiv behandlad grupp och placebobehandlade. Däremot hade den aktivt behandlade gruppen signifikant mindre astmasymtom och mindre astmamedicinering. Effekten på de rinokonjunktivala symtomen kvarstod vid uppföljning efter 2 år(44). Nyligen har en tysk studie publicerats där man retrospektivt undersökt astmaförekomst under och efter behandling med SLIT mot gräs på patienter från 5 års ålder till vuxna. De som fick SLIT hade mindre risk att utveckla astma under behandling och 2 år efter behandlingen jämfört med de patienter som endast fick symptomatisk behandling(132).

7:3 Acarizax®

Acarizax® är registrerat för åldersgruppen 12-65 år vid svår allergisk rinit mot husdammskvalster. Indikation för behandling finns även för vuxna patienter med astma som inte är välkontrollerad med inhalationssteroider och samtidigt mild till svår allergisk rinokonjunktivit mot husdammskvalster. Patientens astmastatus ska noga utvärderas innan behandlingen påbörjas. Tabletten innehåller kropp och avföring av lika delar av *Dermatophagoides Pteronyssinus* och *Dermatophagoides Farinae*, 12 SQ-HDM.

2005 startades kliniska studier världsomspännande med fler än 6000 patienter på 3 kontinenter (Europa, Asien och Nordamerika). Vid behandling mot allergisk rinokonjunktivit av kvalster såg man i en studie ca 20 % förbättring av TCRS (total combined rhinitis score), dvs. summan av rinitssymtom och medicinering, jämfört med placebo. Livskvaliteten mätt med RQLQ var också signifikant bättre än hos placebobehandlande (116). Effekten sågs från 14:e behandlingsveckan. I en studie (162) undersöktes effekten på astma och man såg längre tid till astmaförsämring i de två doser som användes (6 och 12 SQ) än i placebogruppen. Effekten framkom dock inte i frågeformulären om astmakontroll eller livskvalitet ur astmaperspektiv. I de senaste GINA-riktlinjerna för astmabehandling rekommenderas behandling med SLIT mot kvalster till vuxna patienter som har astma med ett FEV1 värde > 70 % av predikterat och allergi mot kvalster och som har exacerbationer trots inhalationssteroider (163).

Tillägg med Acarizax® till farmakoterapi har visat sig kostnadseffektiv vid behandling mot kvalsterutlöst allergisk astma (164).

Innan behandling mot kvalsterallergi startas skall en bedömning göras om patientens symtom beror på kvalstersensibilisering och aktuell exponering. Detta kan ske med nasal eller konjunktival provokation vilket dock för närvarande inte utförs i någon större omfattning i Sverige. Exponering av kvalsterförekomst i hemmet bör analyseras för att verifiera att det är ett aktuellt problem. Anamnesen är viktig, bor patienten i en

miljö som främjar kvalsterförekomst? Har patienten symtom nattetid eller på morgonen eller vid bäddning och städning? Hög grad av sensibilisering mot kvalster mätt med pricktest och/eller specifikt IgE talar för klinisk relevans (165).

7:4 Praktiska aspekter på sublingual immunterapi

Se även kap 12

SLIT är bekvämare för patienten med enklare administration och färre besök i sjukvården. För att få god effekt krävs att patienten har god följsamhet till behandlingen och för god säkerhet krävs att patienten är medveten om vid vilka tillstånd uppehåll med behandlingen skall göras. (Se nedan vid kontraindikationer).

Det är således mycket viktigt att patienten är välinformerad.

SLIT ska förskrivas av läkare med allergikompetens och vana med allergen immunterapi samt möjlighet att behandla allergiska reaktioner. Det är viktigt att indikationerna är de rätta, att patienterna har provat adekvat farmakologisk behandling tidigare och att riskfaktorer beaktas.

Vid behandling med sublinguala tabletter startar behandlingen utan uppdosering. Första dosen ges under övervakning, då patienten stannar kvar på mottagningen i 30 minuter. Därefter tas tabletterna dagligen i hemmet av patienten själv. Tabletten läggs under tungan och löses upp närmast momentant. Patienten skall inte svälja under första minuten och inte äta eller dricka på fem minuter.

- Första tabletten tas på kliniken
- Patienten stannar 30 minuter efter att tabletter placerats under tungan.
- Tabletten är ömtålig och går lätt sönder, skall tas direkt, ta i tabletten med torra fingrar.
- Under första minuten bör patienten undvika att svälja och dessutom inte äta och dricka inom 5 minuter
- Eventuella biverkningar noteras

De vanligaste biverkningarna av tabletterna är klåda i mun och svalg samt i yttre hörselgångarna. Patienten kan också få en lindrig svullnad i munslemhinnan. Närmare hälften av alla behandlade känner något av detta. Dessa besvär är i de allra flesta fall snabbt övergående och besvären brukar avta redan de första veckorna av behandlingen. Reaktionen kan lindras med en antihistamintablett. I vissa fall klingar inte symtomen av och kan vara svåra för patienten att tolerera. Om tabletten läggs innanför läppen istället för sublingualt kan de lokala biverkningarna minska. Det kan bero på att antalet dendritiska celler och mastceller varierar i olika delar av munslemhinnan. Det finns färre mastceller under läppen som kan reagera vilket ger färre biverkningar (166). Gastrointestinala biverkningar kan förekomma, men leder sällan till avbruten behandling. Det finns rapporterat att sublingual immunterapi med aeroallergen har gett eosinofil esofagit(167). Om patienten får dysfagi eller bröstsmärtor bör behandlingen avbrytas. Behandlingen mot gräspollenallergi skall starta minst 16 veckor före gräspollenssäsong för att ge god effekt under första säsongen. Behandlingen fortsätter under pollenssäsongen och ges kontinuerligt under tre år. Om man inte ser någon effekt efter första eller

andrasäsongen bör fortsatt behandling diskuteras. Variation i pollensäsong bör beaktas. Om patienten glömmer en tablett skall inte extra tablett tas, detta skulle kunna leda till för stor dos och ge allergiska reaktioner. Vid längre tids uppehåll (mer än en vecka) bör kontakt med behandlande läkare tas. Det är av kliniskt intresse att kunna ge flera allergen samtidigt. Det finns en studie med sublingual behandling med timotej och malörtsambrosia (ragweed) parallellt, där man började med ett allergen och efter 2 veckor lade till det andra allergenet(168). Det ena allergenet gavs då på morgonen och det andra på kvällen. Efter ytterligare 2 veckor kunde båda preparaten ges med 5 minuters intervall. På några ställen i landet tillämpas denna metod. Kombination av övriga allergen, t ex gräs, björk eller kvalster är ännu inte studerat.

7:5 Kontraindikationer SLIT

De generella kontraindikationer som finns vid SCIT bör beaktas även vid start av SLIT, se *kapitel 3*. Risken för generella allergiska reaktioner i samband med behandlingen är mindre vid SLIT än vid SCIT. Vid tecken på systemreaktioner skall patienten kontakta läkare. Om patienter med samtidig astma upplever symptom eller tecken på försämring av sin sjukdom skall behandlingen avbrytas. Patientens astma skall vara stabil med ett FEV1 värde på > 70 % av förväntat.

I USA förskriver man autoinjektor för adrenalin till alla patienter som får SLIT. Då anafylaxi är mycket sällsynt vid behandlingen görs inte detta i Sverige (169, 170). Det är dock mycket viktigt att patienten vet när man skall göra uppehåll med behandlingen. Se *nedan 7:5:3*.

Av samma säkerhetsskäl som vid SCIT startar man inte behandling vid graviditet men om en kvinna blir gravid under pågående behandling kan denna fortsätta, såvida hon inte haft svåra allergiska reaktioner av behandlingen. Få säkerhetsdata finns för behandling under graviditet. Det finns dock en studie där man startade SLIT under graviditet och det sågs färre graviditetskomplikationer än i kontrollgrupperna (171). Det finns inte studier avseende amning och samtidig behandling med SLIT men några effekter på barnet är inte att förvänta. Tablettarna innehåller fiskgelatin med spår av fiskallergen. Detta bör beaktas om patienter med svår fiskallergi skall behandlas. Dock har man i en studie med trettio fiskallergiska personer inte sett någon allergisk reaktion när de provocerades med fiskgelatin (172).

7:5:1 Kontraindikationer för att starta behandling

- Dåligt kontrollerad, labil och svårbehandlad astma med FEV1 < 70 % av förväntat
- Svår aktiv immunologisk sjukdom, malignitet, kronisk infektion
- Behandling med immunmodulerande läkemedel
- Dålig patientföljsamhet till givna råd och anvisningar som kan äventyra säkerheten vid behandlingen
- Graviditet (gäller start)
- Tillstånd med återkommande skador i orala slemhinnan
- Eosinofil esofagit

7:5:2 Relativa kontraindikationer

- Svår fiskallergi
- Svår hjärt-kärlsjukdom
- Försiktighet vid behandling med beta-blockare (även lokalbehandling i ögon) pga risk för försämrade adrenalineffekt vid eventuell anafylaxi
- Försiktighet med ACE-hämmare pga risk för prolongerad blodtryckssänkning vid eventuell anafylaxi
- Vid graviditet kan ofta komplikationsfri underhållsbehandling fortsätta efter noggrann utvärdering.

7:5:3 Kontraindikationer under behandlingen då uppehåll skall göras

- Svår allergisk rinokonjunktivit eller instabil astma
- Skador i munslimhinnan såsom svampinfektion, munsår, oral lichen eller sår efter tandutdragning, piercing eller operation
- Akut infektion med hög feber eller allmänpåverkan

7:6 Uppföljning och utvärdering

SLIT behandling har i ett flertal studier visats sig ha en dålig följsamhet (173). Då effekten med största sannolikhet avtar vid oregelbunden behandling (145) är det viktigt att man stödjer patienten till en kontinuerlig behandling. Uppföljning efter insatt behandling bör ske efter ca en månad, gärna i form av telefonsamtal som med fördel kan göras av kunnig sköterska. Patienten skall uppmuntras att höra av sig till mottagningen vid frågor om behandlingen. Efter varje säsong bör man följa upp behandlingseffekten, gärna med utvärderingsformulär, *se kapitel 14 och bilaga KASIT-rapport*. Patienter med astma bör följas med återbesök minst en gång om året medan patienter med rinokonjunktivit kan följas med telefonsamtal.

Kapitel 8. Risker och biverkningar vid SCIT

8:1 Lokala reaktioner

Rodnad och svullnad

Lokala reaktioner på injektionsstället är normalt. Under uppdoseringsfasen uppkommer i allmänhet lokal rodnad, klåda och svullnad inom 15-20 minuter. Lokala reaktioner ses hos 82 % av alla SCIT-patienter men stora lokala reaktioner ökar inte risken för systemreaktioner (174, 175). Besvär från lokala reaktioner ses i högre grad under uppdoseringen än senare under underhållsbehandlingen. Det är visat att profylaktisk behandling med antihistaminpreparat förebygger uppkomst av eller lindrar besvären (176, 177). Det är också vanligt med en senreaktion som kommer efter några timmar upp till ett dygn. Denna 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 dock ibland besvärande och kan kräva dosreduktion. Trötthet som drabbar många patienter injektionsdagen, får likaledes betraktas som en normal sidoeffekt av behandlingen.

Noduli

En annan biverkan är förhårdnader s.k noduli på stickställena. Detta beror ofta på en överkänslighet mot aluminium som finns i extrakten (178, 179). Vid svåra och kvarstående besvär med klåda mellan injektionerna bör behandlingen avslutas eller byte ske till vattenlösliga extrakt. 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. Studier har dock visat att dessa noduli är övergående med tiden. Även när lapptesten är negativ bör dock man i samråd med patienten diskutera att avbryta behandlingen eller byta till vattenlösliga extrakt. Ett problem är dock att tillgången till vattenburna extrakt

(Aquagen) stundtals är skiftande.

För barn se kap 10.

8:2 Systemreaktioner

Systemreaktioner indelas efter grad av systempåverkan. För att diagnosen anafylaxi ska föreligga krävs symtom från luftvägar, cirkulation och/eller kraftig allmänpåverkan (180).

Diagnos Kod	Hud	Ögon och näsa	Mun och mage/tarm	Luftvägar	Hjärta /kärl	Allmänna symtom	Observationstid
Över-känslighets/ allergi- reaktion Ej anafylaxi	Klåda Flush Urtikaria Angio- ödem	Konjunk- tivit med klåda och rodnad Rinit med klåda, nästäppa rinnsnuva nysningar	Klåda i mun, läppsvullnad Svullnads-känsla i mun och svalg Illamående, lindrig buksmärta, enstaka kräkning			Trötthet	
Anafylaxi Grad 1	- " -	- " -	Ökande büksmärta Upprepade kräkningar Diarré	Heshet Lindrig bronk- obstruktion		Uttalad trötthet Rastlöshet oro	Minst 4 timmar
Anafylaxi Grad 2	- " -	- " -	- " -	Skällhosta, sväljnings- besvär Medelsvår bronk- obstruktion		Svimmings- känsla Katastrof- känsla	Minst 8 timmar
Anafylaxi Grad 3	- " -	- " -	Urin- och/eller fecesavgång	Hypoxi cyanos Svår bronk- obstruktion Andnings- stopp	Hypotoni Bradykardi Arytmi Hjärtstopp	Förvirring Medvets- löshet	Minst 12 timmar

En 4-årig studie med 23,3 milj injektioner visade på systemreaktioner vid 0,1 % varav 97 % var milda - måttliga. Svåra reaktioner sågs hos 1/ 1 miljon. Dödlig utgång vid 1/2,5 miljon injektioner (181). Riskfaktorer för att få en systemreaktion var dåligt behandlad astma, höga pollenhalter, för snabb uppdosering, doseringsfel eller behandling med beta-blockerare (182). Studier som gjorts i USA och England av de dödsfall som inträffat sedan mitten av förra seklet har visat att de flesta dödsfallen drabbat personer med dåligt kontrollerad och labil astma (183). Dödsfallen har främst inträffat under uppdoseringsfasen och reaktionen har börjat utveckla sig inom en halvtimme efter injektionen. Höggradig allergi och pågående säsong var enligt studierna också riskfaktorer. Studierna har också visat att i de flesta fall har bristande säkerhetsrutiner och inadekvat behandling av systemreaktionen bidragit till utgången. Om stora problem vid upptrappning med systembiverkningar sker har man genom att kombinera omalizumab (Xolair) och AIT, kunnat fullfölja behandlingen utan förnyade anafylaxisymptom (184). Astmabesvären minskade och livskvaliteten ökade under behandlingen.

8:4 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 AIT-journal (i pappersform eller elektronisk) ska föras och signeras vid varje tillfälle. Den ska innehålla uppgifter om allergen, styrka, dos, doseringsschema, injektionstillfälle och eventuella reaktioner. Det behandlingsprotokoll för AIT som tillhandahålls av ALK Sverige AB har utarbetats i samarbete med specialistföreningarna inom allergologi och rekommenderas, *se bilaga Behandlingsschema 11 veckor och Behandlingsschema Alutard*.

Skriftliga riktlinjer och rutiner för verksamheten ska finnas. Organisatoriskt ansvarar behandlande läkare och sjuksköterska gemensamt för AIT. Lokalerna ska vara allergianpassade och utformade så att man har god uppsikt över patienterna efter behandlingen. Läkare ska alltid finnas på plats vid AIT-behandling.

8:4:1 Före injektionen bör man alltid efterfråga (se även kap 12)

- Besvär efter föregående injektion, eventuell senreaktion
- Aktuella besvär
- Infektionssymtom
- Allergenexponering under de senaste dygnet
- Att patienten har tagit en antihistamintablett

8:4:2 Följande utrustning ska finnas tillgänglig i anslutning till behandlingen

- Adrenalin färdigt för i.m. injektion
- Snabbverkande β -agonist för inhalation
- Antihistaminpreparat i tablettform
- Steroider i tablettform och i injektionsform
- Syrgas
- Utrustning för att ge intravenös vätska
- Stetoskop och blodtrycksmanschett
- Stasslang, peang, PVK och sprutor
- Ställbar brits

8:5 Rutiner i samband med injektion

Det är önskvärt att alla SCIT-patienter får komma på tider som är speciellt avsatta för behandlingen. 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. 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 med 0,2 ml intervall

Efter injektionen ska patienten stanna kvar på mottagningen och hållas under uppsikt under minst 30 minuter. Lokala reaktioner, generella reaktioner och PEF ska alltid noteras i protokollet.

8:6 Behandling av biverkningar vid injektioner

8:6:1 Vuxna

Stor lokalreaktion > 10 cm, rinit eller lindrig urtikaria

Antihistamin per os
Förlängd observationstid och upprepad PEF

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

Adrenalin 0,3-0,5 mg intramuskulärt.
Kontrollera puls och blodtryck
Intravenös infart, (ev. vätska intravenöst).
Antihistamin per os
Steroider tablett Betapred® 0,5 mg 10 tabletter
Förlängd observationstid och upprepad PEF

Vid astma

Lindrig-måttlig: Inhalation kortverkande Beta2-agonist, 2-6 doser
Svår: Inhalation salbutamol 5mg i nebulisator/spacer
Förlängd observationstid och upprepad PEF

8:6:2 Barn

Stor lokalreaktion > 5 cm, rinit eller lindrig urtikaria

Antihistamin per os
Förlängd observationstid och upprepad PEF

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

Adrenalin 0,15 - 0,3 mg intramuskulärt.
Kontrollera puls och blodtryck
Intravenös infart, (ev. vätska intravenöst).
Antihistamin per os
Steroider Tablett Betapred 0,5 mg 10 tabletter (om < 6 år 6 tabl)
Förlängd observationstid och upprepad PEF

Vid astma

Lindrig-måttlig: Inhalation kortverkande Beta2-agonist 2- 6 doser
Svår: Inhalation salbutamol i nebulisator/spacer enligt lokalt astma-PM
Förlängd observationstid och upprepad PEF

(180, 185)

8:6:3 Anafylaxi

För behandlingsrekommendationer: Se "Anafylaxi – rekommendationer för omhändertagande och behandling" Svensk Förening för Allergologi 2015 (180). Inläggning för fortsatt övervakning rekommenderas pga risk för senreaktioner. Rekommendationer för anafylaxi grad 1: minst 4 timmar, grad 2: > 8 timmar och grad 3: > 12 timmar(180, 185).

Kapitel 9. Insektsallergi och VIT (venom immunotherapy)

9:1 Bi- och getingallergi

Anafylaktiska reaktioner vid bi-/getingstick är ofta dramatiska. Kombinationen av smärta, akuta symtom och vetskapen att insektsstick kan vara dödliga medför att de flesta drabbade söker akut vård. 1-3 dödsfall rapporteras årligen i Sverige, men ingen patient har varit under 37 år, sällan under 50 års ålder. De flesta patienterna får akutbehandling med snabb och god effekt och får oftast utskrivet recept på kortisonpiller, 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.

Allergen immunterapi har de senaste decennierna blivit en väletablerad och väldokumenterad behandling vid svårare former av insektsallergi. Denna behandling benämns VIT i internationell litteratur vilket betyder venom immunotherapy. Under 2018 har EAACI publicerat en litteraturgenomgång och rekommendationer vid insektsallergi(23).

9:2 Epidemiologi

I Sverige har epidemiologiska studier visat att 9,3 % av befolkningen har IgE antikroppar mot bi eller geting och 1,5 % har rapporterat systemreaktion vid stick (186). Hos biodlare ses en IgE-sensibilisering mot bigift efter bistick hos 15-43%. Risken för en systemreaktion efter insektsstick anges till 3 % för vuxna och < 1% för barn (187, 188). Alla patienter med förekomst av specifikt IgE för bi/geting får inte symtom vid förnyat stick. Risken att råka ut för en förnyad systemreaktion tycks vara större hos vuxna än hos barn. Hur stor risken är för en systemreaktion vid förnyat stick beror på svårighetsgraden av reaktionen vid tidigare stick. Efter en stor lokal reaktion är risken <5% att få en systemreaktion vid nytt stick, efter en måttlig systemreaktion 15-30%, medan risken efter en svår systemreaktion av bi-/getingstick anges till >50% (189). I en studie som uteslutande avser svåra reaktioner av bistick uppges risken för ny systemreaktion vara över 70 %. Förhöjt serumtryptas i lugnt skede, talande för mastocytos, som ses hos 1-2 % av vuxna med svår reaktion medför också ökad risk. Det finns studier som visar att upp till 10 % av de med anafylaxi mot insektsstick har mastocytos.

Barn med systemreaktion har en 30 % risk för samma svårighetsgrad vid nytt stick. Om barnet endast har hudsymptom är risken 10-20% vid nytt stick att få en reaktion som hos de flesta är hudsymptom på nytt. Endast <5% av barnen får en svårare reaktion dvs. barn med endast hudsymptom har en låg risk för anafylaxi (190).

9:3 Symtom

- Lokala reaktioner
- Systemreaktioner

Symtom delas in i lokala reaktioner och systemreaktioner. De lokala reaktionerna sker i huden kring sticket med smärta, rodnad och svullnad, en liten reaktion kan var 1-5 cm i

diameter och försvinner inom några dagar medan en större reaktion kan vara ca 10 cm i diameter och ses hos 10 % av alla insektsstick. Dessa försvinner först efter 5-10 dagar. Systemreaktioner innebär påverkan på luftvägar med obstruktivitet, larynxödem eller kardiovaskulära symptom. Detta är en anafylaktisk reaktion som ibland är bifasisk i sitt förlopp dvs. symtomen återkommer inom några timmar. Anafylaxi utan hudsymtom förekommer och utgör en större risk för en svårare reaktion (191). För utförligare beskrivning av symtom och akutbehandling hänvisas till Anafylaxi-dokumentet 2015(180). Vid enbart lätt - måttlig lokal reaktion 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 inom 2-6 månader. Den obehagliga upplevelsen medför ofta betydande rädsla och osäkerhet med försämrad livskvalitet vid utomhusaktiviteter som följd.

9:4 Utredning och diagnostik

- Anamnes
- Specifika IgE antikroppar mot bi och geting (ImmunoCap) eller pricktest
- Allergena komponenter
- S-Tryptas
- Lungfunktionstest

Positiv anamnes med systemreaktion med blodtrycksfall och/eller andningsbesvär (inte enbart hudsymtom) ska utredas. Utredningen bör göras först efter 4-6 veckor efter anafylaxin på grund av minskad hudsensitivitet och även risk för falskt negativ IgE (192). Det finns dock studier som visar att 70-80% är positiva i IgE utredningen redan efter 1 vecka efter anafylaxin (192). Anamnesen är viktig men måste kompletteras med specifika IgE-antikroppar mot bi och geting och eventuell pricktest. Pricktesten är en säker test med väldigt få systemreaktioner, mängden motsvarar betydligt mindre än ett naturligt stick men 10-20 % av de som har negativ pricktest har specifika IgE-antikroppar i serum (193-195). På barn tar man därför endast IgE antikroppar. Varken en stor kvaddel eller högt IgE nivå är korrelerat med en ökad risk för nya svåra reaktioner framöver (195). Korsreaktivitet ses i upp till 50 % mellan bi och geting. Om positivitet föreligger för både bi och geting så ska diagnostiken även innefatta allergena komponenter mot getinggift (rVes v1 och rVes v5) och bigift (rApi m1) i serum (196). Vid användning av dessa komponenter är 95% av getingallergiker och 58-80% av biallergiker positiva i test. Vid negativ test kan ytterligare komponenter analyseras för bigift (rApi m2, 3, 4, 5,10) och dessa ökar detektionsgraden till 95 % (197). Hudtest och *in vitro*-tester täcker 95 % av alla med systemreaktion efter insektsstick. Om negativ pricktest och negativ test för allergena komponenter kan det bli aktuellt med basofil aktiveringstest (CD sens) mot bi och geting. Om CD sens-test är positivt bör patienten erbjudas VIT trots negativt IgE-test. Om positiv anamnes men negativ utredning ska ny utredning göras inom 3-6 månader. Vid förnyad utredning förblir 5 % utredningar negativa och dessa patienter ska få adrenalinpenna. Risken för ny systemreaktion är 6 % hos patienter med negativa testresultat (195).

Serumtryptas ska kontrolleras vid moderat eller svår systemreaktion efter stick i det akuta skedet men även vid utredningen (198, 199). Förhöjt tryptas i lugnt skede, även hos de patienter som inte har diagnosen mastocytos innebär en ökad risk för både lokala- och systemreaktioner. Risken är även ökad för förnyade reaktioner efter behandlingens slut och därför ska dessa patienter ha kvar sin adrenalinpenna och kanske få livslång behandling med VIT(199, 200).Förhöjda värden som ses vid bland annat mastocytos skall utredas vidare av hematolog eller kunnig allergolog. De som har mastocytos men negativt test för IgE-antikroppar kan reagera ospecifikt på vasoaktiva ämnen i insekten och ska därför alltid ha en adrenalinpenna och steroider i beredskap.

En bedömning av lungfunktionen med spirometri och helst även NO ska göras som led i utredningen för att diagnostisera och behandla en astma före behandlingsstart.

9:5 Indikationer för VIT

Stark indikation för AIT vid bi-/getingallergi föreligger hos patienter med positiv pricktest/specifika IgE-antikroppar och svåra systemreaktioner inkluderande respiratoriska och/eller kardiovaskulära symtom(56). Vid lindriga systemreaktioner efter insektsstick såsom lindrig urtikaria utan respiratorisk eller kardiovaskulär påverkan föreligger ingen klar indikation för VIT. Det föreligger inte heller någon indikation för VIT hos patienter som enbart reagerat med stora lokala reaktioner. Av dessa får bara 5-10 % framtida systemreaktioner, oftast av lindrig natur (57) och rapporterade incidenter vid systemisk reaktion fördelat på vuxna ca 3 % och barn 1 %.

Barn och ungdomar och även vuxna som fått svår urtikaria och/eller angioödem och med ökad risk för nya stick t.ex. biodlare eller barn till biodlare kan dock komma ifråga för VIT. När stor rädsla och ångest präglar hela familjen med försämrad livskvalitet som följd kan behandling även bli aktuell i enstaka fall.

9:6 Kontraindikationer

Behandling med betablockerare och ACE-hämmare är en relativ kontraindikation för VIT vid insektsallergi (59). Äldre patienter med kardiovaskulär sjukdom har en ökad risk att dö av insektstick och därför utgör en kardiovaskulär sjukdom i sig ingen kontraindikation för immunterapi. Kan läkemedlen ersättas så ska detta ske men om det inte går och då risken för en ny livshotande anafylaxi föreligger hos en hjärtsjuk patient, så ska behandlingen ändå ske men under noggrann övervakning. Det finns studier som visar att dessa patienter inte får svårare systemreaktioner om de intar ACE-hämmare eller beta-blockerare jämfört med de som inte tar dessa läkemedel (201, 202). Enstaka studier har dock visat sämre effekt av AIT om patienten tar ACE-hämmare och byte av preparat kandärför övervägas (60).

Autoimmun sjukdom i remission är en relativ kontraindikation men är en absolut kontraindikation vid aktiv sjukdom. Organspecifik autoimmun sjukdom såsom diabetes mellitus, inflammatorisk tarmsjukdom och reumatisk sjukdom utgör ingen kontraindikation om sjukdomen är stabil före behandlingens start (59).

Vid behandling av malignitet ska VIT inte startas men om högriskpatient med svår anafylaxi eller om patienten även har mastocytos kan VIT övervägas (59).

Immunterapi kan dock ges om patientens malignitet är i remission(23).

Vid graviditet sker ingen nystart av VIT men om underhållsdos är uppnådd och allt har fungerat fortsätter behandlingen efter diskussion mellan läkare och patient.

Barn < 5år är sällan aktuella för immunterapi, individuell bedömning får ske. Det finns dock studier på barn < 4 år som fått behandling utan komplikationer (203).

9:7 Behandling

Förbehandling med antihistamin minskar både lokala och systembiverkningar (204).

Sedvanlig underhållsdos rekommenderas både till barn och vuxna även om det finns studier som pekar mot att halva dosen skyddar men inte lika effektivt som fulldos (205).

Underhållsdos för geting motsvarar 5-15 naturliga stick medan underhållsdos för bi 1,0 ml motsvarar 2 stick. Uppdoseringen varierar och det finns olika protokoll att använda sig av för ändamålet. De flesta enheter i landet uppdoserar 1 gång/vecka under 7-10 v. Det finns studier som visar att snabbupptrappning (rush) på 3 veckor inte ger fler biverkningar jfr med konventionellt schema (206). Ultra-rush (uppdosering under 3 dagar på 2 veckor) har i studier visat sig ge en klart ökad risk för systemreaktioner(206, 207). I Sverige rekommenderar vi underhållsbehandling var 6-8:e vecka. Det finns studier som visar att underhållsbehandling var 12:e vecka är lika effektiv som var 4-6 vecka åtminstone hos de som inte hade haft en svår anafylaktisk reaktion (208). Intervallet hos patienter med mastocytos bör inte vara längre än 6-8 veckor.

Om patienten får ett naturligt stick under behandlingen bör nästa injektion skjutas upp 1-2 veckor.

Rekommenderad behandlingstid vid VIT är 5 år (209, 210). Det är sällsynt med reaktioner inom 2 år från avslutad behandling men därefter är det en risk på 10 %, då oftast milda reaktioner. Om livslång behandling ges är risken < 5 % för reaktion vid nytt stick. Förlängd behandlingstid eller till och med livslång behandling får övervägas hos de patienter som har en mastocytos eller förhöjt basal serumtryptas.

Även för de som har fått dubbel underhållsdos på grund av systemreaktion av naturligt insektsstick under immunterapi kan man diskutera att förlänga behandlingstiden mer än 5 år.

9:8 Effekt av VIT

En vecka efter underhållsdos uppnåtts har patienten ett fullgott skydd och efter 5 års behandling minskar risken för en allvarlig reaktion hos en vuxen från 35-60% till <5% (205, 211-213). Effekten av VIT vid insektsallergi har analyserats i flertal 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 %). Detta kan eventuellt förklaras av att vissa immunterapi extrakt för bi har visats sig innehålla låga eller inga mängder av Api m3 och Api m10 vilket medför att de patienter som har IgE mot främst dessa komponenter inte får lika god behandlingseffekt (214). En annan förklaring kan vara att mängden

allergen är större vid ett bistick jämfört med getingstick. De som reagerade efter avslutad behandling fick mest lindriga symptom och ingen fick någon anafylaktisk reaktion (215). Barn har bättre effekt än vuxna. Effekten kvarstår många år efter avslutad behandling, i en barnstudie såg man effekt i mer än 20 år (190). Det är inte noterat någon skillnad i effekt mellan vattenbaserade och aluminiumnehållande extrakt (216). Studier visar att livskvaliteten ökar betydligt för de som behandlats med VIT jämfört med de som fått enbart adrenalinpenna utskrivet (217).

Patienter med enbart stora lokala reaktioner efter stick ska inte genomgå VIT men om de ofta blir stuckna (biodlare) eller om deras livskvalitet försämras så kan VIT diskuteras då behandlingen kan reducera utbredningen och durationen av stora lokala reaktioner (218).

9:9 Biverkningar av VIT

Risken för biverkningar vid immunterapi med insektsextrakt är liten men fler ses vid bi- än geting behandling. Biverkningsrisken är inte korrelerad med graden av anafylaxi som patienten hade före behandlingsstart och inte heller med pricktestens storlek eller koncentrationen av specifika IgE-antikroppar (219). I en multicenterstudie med totalt 840 patienter med totalt 26 601 injektioner utvecklade 20 % systemreaktioner, de flesta reaktionerna uppkom under uppdoseringsfasen och var milda och lätta att häva (220). Om återkommande systemreaktioner kan tryptas mäts akut (inom 30 minuter till 3 timmar) för att se om det verkligen är en IgE-medierad anafylaxi. Ibland ges omalizumab (anti-IgE) som skydd under upptrappningen (221, 222). Lokala hudreaktioner ses hos 25 % av barnen och 50 % av vuxna. Dessa ökar inte risken för kommande svåra systembiverkningar och brukar försvinna när allergendosen ökar under upptrappningen. Om svåra besvär kan förutom givet antihistamin även montelukast 10 mg ges några timmar före allergenspruta (223). Om systemreaktion av naturligt stick under VIT kan man överväga att ev höja underhållsdosen till 2,0 ml bi-/geting(224). Vissa kliniker i Sverige gerrutinmässigt 2,0 ml vid VIT mot bi.

9:10 Adrenalinpenna vid insektsallergi

Alla patienter som haft anafylaxi grad 2-3 ska förses med två adrenalinpennor. Vid grad 1 ges även adrenalinpenna efter individuell bedömning(180). Adrenalin ska inte föreskrivas om enbart hudreaktioner.

- Adrenalinpenna 0,15 mg/dos < 20 kg
- Adrenalinpenna 0,3 mg/dos > 20 kg
- Adrenalinpenna 0,5 mg/dos > 60 kg kan övervägas(180).

För att den ska komma till användning bör patienten träna med riktig adrenalinpenna på mottagningen.

Om VIT ges brukar patienten rekommenderas (enligt klinisk erfarenhet) att ha adrenalinpennan med sig tills underhållsdosen nåtts och under den första säsongen därefter, men inte längre. Undantag är de patienter med mastocytos som ska ha kvar sin adrenalinpenna.

Kapitel 10. AIT till barn

Det är inte några större skillnader vid behandling med AIT hos barn jämfört med vuxna. Indikationer, kontraindikationer, doseringsscheman, behandlingseffekter och biverkningar är påfallande lika för barn, ungdomar och vuxna patienter. Det finns dock ringa evidens för behandling av barn under 5 års ålder(24). Även om det finns fler studier gällande skolbarn och ungdomar, är evidens lägre jämfört med studier på vuxna. Detta gäller ffa studier på SCIT vid allergisk rinit, där många studier saknar pediatrikt perspektiv och är relativt gamla(24). Nya guidelines från EAACI 2017 sammanfattar väl aktuella studier.

10:1 Bakgrund

Redan under nyföddhetsperioden kan sensibilisering mot luftvägsallergen ske. 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 (225). 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 (226).

Allergisk rinokonjunktivit kan debutera redan under småbarnsåldern och prevalensen ökar sedan under hela uppväxten till 20 % i tonåren (227). Barn och ungdomar med allergisk rinokonjunktivit har en ökad risk att utveckla astma, framför allt om sensibilisering mot pollen och/eller pälsdjur kan påvisas (228). Gällande barn med tidiga astmabesvär är det framför allt de med allergi som har kvar sina besvär till vuxen ålder (229). Hos barn är sambandet mellan allergi och astma tydligare ju svårare astman är, dvs. barn med svår astma är ofta multiallergiska (228).

Av barn med astma är 50 - 70 % allergiska mot pälsdjur där reaktion på katt är vanligast. Allergiska besvär kan förekomma vid såväl direkt som indirekt kontakt i olika offentliga miljöer där höga halter av kattallergen förekommer, t.ex. förskola och skola (230), samt leda till hyperreaktiva lufrör och astmabesvär (231). 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 (232). Barn kan således sensibiliseras tidigt och beroende på olika riskfaktorer utveckla rinokonjunktivit och astma i ökande frekvens under skolåldern (233). I varierande grad kan de allergiska besvären gå i remission alternativt kvarstå i många år, kanske hela livet (229, 233). Antalet allergen som barnet sensibiliseras för spelar stor roll för besvärens svårighetsgrad, och multipel allergi medför i regel svårare sjukdom än singelallergi (229). Typ av allergen spelar även roll då frekvensen astma vid pälsdjurs- och kvalsterrinit är högre än vid pollenrinit (226).

10:2 Effekt av AIT till barn

10:2:1 Effekt vid rinit

Effekten av AIT vid rinit hos barn är väldokumenterad. I en metaanalys publicerad 2017, har S. Dhimi och medarbetare gått igenom studier som publicerats i ämnet "AIT vid allergisk rinit" (234). 5 960 studier identifierades och 160 var godkända och inkluderade i analysen. Patienter som behandlades med immunterapi hade signifikant reduktion av symtom och medicinering (standard mean difference SMD -0,53 and -0,37, respektive). Subgruppsanalys har visat att behandlingen är effektiv för både barn (SMD -0,25) och vuxna (SMD -0,56). *Se vidare kapitel 5.*

10:2:2 Effekt vid astma

Effekten av AIT vid astma hos barn är väldokumenterad. I en metaanalys publicerad 2017 har S. Dhimi och medarbetare identifierat 7 430 studier som publicerats i ämnet "AIT vid allergisk astma"(235). I analysen har 98 studier inkluderats och godkänts och det har visats att AIT signifikant reducerar astmasymtom och läkemedelsanvändning. AIT minskar även den allergenspecifika bronkiella hyperreaktiviteten (detta gäller ej SLIT). Däremot sågs ingen bestående effekt på lungfunktion, exacerbationer, astmakontroll eller ospecifik bronkiell hyperreaktivitet. Subgruppsanalys visade att effekter var lika hos vuxna och barn. I metaanalysen framhålls fördelarna med AIT, men risken för allergiska reaktioner inkl anafylaxi bör alltid beaktas ffa vid SCIT.

10:3 Allergi och behandling med SCIT respektive SLIT

10:3:1 Pollenallergi och SCIT

Den kliniska effekten av AIT vid allergisk rinokonjunktivit och astma mot björk och gräspollen är väl dokumenterad hos både barn och vuxna i en rad arbeten (47, 48). *Se även kap 3 och 5.*

Effekt vid allergisk astma har beskrivits i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad engelsk studie där 39 barn i åldern 3–16 år deltog (236). Samtliga barn hade rinokonjunktivit och säsongsutlöst astma som krävde inhalationssteroider enbart under gräspollenperioden. Studien pågick under två efterföljande pollensäsonger där ena gruppen behandlades med AIT mot gräsoch den andra blev placebogrupp. Resultatet visade signifikant reduktion av symtom och mindre användning av allergi- och astmaläkemedel i den grupp som fick AIT 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). Effekt av SCIT vid gråboallergi är däremot dåligt dokumenterad.

10:3:2 Pollenallergi och SLIT

Placebokontrollerade studier av sublingual behandling med tabletter (Grazax®) har visat signifikanta effekter på symtom och läkemedelsförbrukning hos både vuxna

och barn (44, 159, 161). I en studie på 812 barn (GAP, den största barnstudien avseende allergen immunterapi hittills) behandlades barn i åldern 5–12 år med Grazax® eller placebo i 3 år och följdes sedan i 2 år. Den aktivt behandlade gruppen hade signifikant mindre astmasymtom och mindre astmamedicinering. Effekten på de rinokonjunktivala symtomen kvarstod vid uppföljning efter 2 år. Däremot påvisades ingen signifikant skillnad i tid till astmadiagnos (definierat som reversibilitet) mellan aktivt behandlad grupp och placebo (44).

Studier pågår med sublingual behandling mot björkpollenallergi. Dessa preparat är ännu inte registrerade i Sverige.

10:3:3 Pälsdjursallergi och SCIT

För AIT mot pälsdjur finns färre studier än för AIT mot pollen. Vad studier hittills visat är att effekten av AIT mot katt är bättre än effekten av AIT mot hund eller häst.

Studier har även visat god effekt av AIT vid astma och kattallergi. I en svensk studie behandlades 39 barn med astma samt pollen- och kattallergi under tre års tid med pollenextrakt som gavs till alla barn medan studien var placebokontrollerad för kattextrakt (237). 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 bronkialprovokation 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.

En svensk dubbel-blindstudie som publicerades 1986 deltog 20 barn och 21 vuxna patienter med katt- eller hundutlösta astmabesvär (117). Efter ett års AIT-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 (52). 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 (118). I en finsk dubbelblind, randomiserad kontrollerad studie ingick 27 patienter i åldern 5–18 år med hundallergi och astma som fördelades i en AIT-grupp med 15 barn och en placebogrupp med 12 barn. 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 (119). 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 (238). Effekten av AIT vid hästallergi är

dåligt dokumenterad i litteraturen, det finns endast enstaka rapporter både gällande barn och vuxna (120). Se *kapitel 5*.

10:3:4 Kvalsterallergi och SCIT

AIT vid enbart kvalsterallergi hos barn har visat god effekt framför allt vid astma. Studier har visat en minskning av den ospecifika bronkiella hyperreaktiviteten, vilket kan ses som en indikator för minskad svårighetsgrad av sjukdomen och inte endast för känsligheten för det specifika allergenet.

I en randomiserad studie med totalt 29 barn, monosensibiliserade mot kvalster, fick 15 barn AIT-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 (BHR) (239).

I en annan studie med 26 kvalsterallergiska barn fick 14 av dem aktiv behandling med AIT mot kvalster medan 12 barn fick utgöra en kontrollgrupp. Vid uppföljning två år senare såg man även i denna studie en reduktion av BHR, men ett år efter avslutad behandling fanns en tendens till ökning av BHR igen (240).

Det finns få studier som utvärderar effekt av AIT mot kvalster hos barn med enbart kvalsterutlöst rinit. En studie har visat att SCIT förbättrade rinit- och astmasymtom samt minskade läkemedelsförbrukning för både astma och rinit(144). I en annan randomiserad dubbel-blind studie undersöktes effekten av AIT hos 44 monosensibiliserade barn och vuxna med perenn allergisk rinit utlöst av kvalster och påvisad ospecifik BHR. Patienterna fick antingen AIT-behandling mot kvalster eller placebo under två års tid. Ingen av patienterna i AIT-gruppen utvecklade astma jämfört med 9 % i placebogruppen. I AIT-gruppen sågs även en reduktion av ospecifik BHR (241).

10:3:5 Kvalsterallergi och SLIT

Behandling med sublingual tablett (Acarizax®), innehållande extrakt från både *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) och *Dermatophagoides farinae* (Der f) i lika delar, är från 2017 godkänt för behandling av barn med allergisk rinit, från 12 års ålder. Se även *kapitel 7*.

10:3:6 Bi-geting-allergi och VIT (Venom Immunotherapy)

Både barn, ungdomar och deras anhöriga upplever ofta bi- och/eller getingstick som dramatiska och söker akut sjukvård. Vid enbart lätt - måttlig lokal reaktion 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 utredning hos specialist och ska omedelbart remitteras dit. Prov för specifika IgE-antikroppar bör helst tas inom 1–6 månader efter reaktionen, därefter snarast bedömning av reaktionen och ställningstagande till VIT samt om patienten skall utrustas med adrenalinpenna.

Systemiska reaktioner efter insektsstick rapporteras hos ca 3 % av vuxna och mindre än 1 % av barn (187, 188). För att VIT 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, samt att IgE-antikroppar mot bi eller geting kan påvisas. Enbart urtikaria utan allmänsymtom är inte indikation för VIT (242). Barn och ungdomar som fått svår urtikaria och/eller angioödem och med ökad risk för nya stick t.ex. barn till biodlare, kan dock komma ifråga för VIT i enskilda fall. VIT-studier mot bi eller geting inklusive två pediatrika randomiserade kliniska studier har visat god effekt för prevention av systemiska allergiska reaktioner efter insektstick (243-245). Det finns dock fortfarande skillnad mellan vuxna och barn vad gäller evidens för klinisk effekt.

Man har tidigare ansett att insektsallergier "växer bort" under barnåren (246). En senare studie har visat att ett signifikant antal barn har kvar sin insektsallergi (190). I Sverige har inget dödsfall registrerats hos någon under 37 års ålder sedan statistik började föras på 1950-talet. Behandlingstiden för VIT mot bi-geting bör vara fem år hos patienter som haft allvarliga systemreaktioner, först då anses behandlingen ge optimalt långsiktigt skydd (210), vilket är baserat på studier av vuxna. Det saknas dock pediatrika studier där man har jämfört 3 års behandling med 5 års behandling. Det saknas även studier jämförande olika behandlingsschema (konventionell, rush), allergen underhållsdos, samt effekt i olika åldersgrupper hos barn. VIT för barn under 5 års ålder ska övervägas bara vid svåra systemiska reaktioner och när barnet är villigt att samarbeta (242).

10:4 Långtidseffekter

I en svensk prospektiv studie undersöktes 32 barn och vuxna med pälsdjursallergi som fick behandling med immunoterapi mot katt och hund i tre år. Vid uppföljning fem år efter avslutad behandling kvarstod symtomlindring vid djurkontakt och oförändrat användande av astmaläkemedel. Den positiva behandlingseffekten avseende den bronkiella hyperreaktiviteten kvarstod också (118).

I en retrospektiv undersökning fick 34 patienter med astma och kvalsterallergi AIT-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 immunoterapi. Den obehandlade gruppen hade högre frekvens astmabesvär men ingen signifikant skillnad observerades gällande läkemedelsförbrukning (247).

I PAT-studiens (se ovan) 10-årsuppföljning fann man fortfarande signifikant bättre resultat i behandlingsgruppen som fått AIT mot pollen jämfört med i kontrollgruppen. I AIT-gruppen uppgav fortfarande färre barn, 16 av 64, att de utvecklat astmabesvär jämfört med kontrollgruppens 24 av 53. Vidare noterades i AIT-gruppen såväl signifikant reduktion av allergenkänslighet vid konjunktivalprovokation utanför säsong som av symptom under pågående säsong jämfört med kontrollgruppen. Däremot påvisades ingen signifikant skillnad i den bronkiella hyperreaktiviteten mellan grupperna (123).

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 immunoterapi mot bi- eller getinggift i medeltal under 3,5 års tid. Vid

uppföljning 10-20 år efter avslutad behandling hade patienterna som fått VIT-behandling signifikant lägre risk att drabbas av nya systemreaktioner (5 %), jämfört med den obehandlade gruppen (32 %). Detta tyder på ett bättre resultat vid behandling av barn jämfört med vuxna (190).

10:5 Speciella frågeställningar och kliniska aspekter

10:5:1 Åldersgräns

Erfarenheter för behandling av barn under fem år med SCIT är ringa men det finns fallrapporter om behandling av små barn med AIT mot geting som förlöpt utan komplikationer. Dock anses fem år vara en nedre gräns för att starta AIT-behandling även om det baseras mer på praktiska aspekter. Undantag kan vara på vitalindikation vid svår bi- eller getingallergi (56, 59). 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. Det finns internationella SLIT-studier med allergendroppar där både effekt och säkerhetsprofil har studerats hos barn under 5 år (248-251).

Sammanfattningsvis: enligt EAACI position paper är AIT inte rekommenderat som behandlingen för barn under 2 år. Förskoleålder (2-5 år) är relativ kontraindikation för AIT, men kan övervägas i enskilda fall (59).

10:5:2 Sprutskräck – relativ kontraindikation

Vid stor rädsla för själva smärtan vid stick kan man använda s.k. EMLA-plåster, som appliceras en timme före injektion. 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.

10:5:3 Monosensibilisering kontra polysensibilisering

Det är 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. Epidemiologiska studier visar att de flesta patienter med allergisk rinit är polysensibiliserade (252). Även om polysensibilisering föreligger, kan det vara ett eller ett fåtal allergen som är symtomdrivande (253). Multicenter SLIT-studier inklusive Grazaxstudier har visat att polysensibiliserade patienter har fått lika bra effekt som monosensibiliserade av gräs-AIT (44, 254). Även behandling med 2 extrakt (SCIT eller SLIT) parallellt har visats vara effektivt (255). SLIT och SCIT kan kombineras (256). Däremot har SCIT med blandning av upp till 7 allergen i samma extrakt till barn med perenn astma inte visat sig vara effektivt (257). Effekt av AIT med blandning av flera allergen i samma extrakt har dålig evidens och sämre resultat (256). Detta rekommenderas inte i Sverige.

10:6 Finns möjlighet att förebygga nya sensibiliseringar med AIT?

En fransk, icke placebokontrollerad, icke-randomiserad studie visar positivt resultat vad gäller förebyggande av nya sensibiliseringar. Barn i åldern 3-5 år, som endast var sensibiliserade mot kvalster, erbjöds AIT-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(41). I en annan stor 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 AIT mot kvalster. I kontrollgruppen fanns 63 barn som enbart fick symptomatisk behandling. AIT 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 AIT-gruppen inte några nya sensibiliseringar jämfört med 33 % i kontrollgruppen (43). I en öppen studie från Schweiz beskrivs att 28 barnpatienter med allergisk rinokonjunktivit mot gräs med eller utan säsongastma. Fjorton barn behandlades med AIT mot gräs över tre pollensäsonger medan 14 barn fick traditionell farmakologisk behandling enbart under gräspollenperioden. Resultatet visade signifikant klinisk förbättring och minskad reaktion vid SPT i AIT-gruppen (258). Vid uppföljning sex år efter avslutad behandling konstaterades att i den grupp som fått immunterapi mot gräs hade 61 % utvecklat nya sensibiliseringar jämfört med 100 % i den obehandlade gruppen, testat med SPT mot pollen och perenna allergen. Även signifikant symptomförbättring kvarstod under pollenperioden till AIT-gruppens fördel (45). Den kliniska, positiva effekten på symptom från ögon och näsa fanns fortfarande kvar vid uppföljning 12 år senare, men effekten på astman var då inte längre signifikant (128). Ovanstående indikerar att AIT har förebyggande effekt mot nya sensibiliseringar även om det kan finnas invändningar mot flera av studiernas metodik.

10:7 Kan AIT förebygga astmadebut hos barn med rinokonjunktivit?

Det finns evidens för att SCIT given till barn med allergisk rinit reducerar risk för utveckling av allergisk astma på kort sikt. Fortfarande är det dock oklart om riskreduktion kvarstår på lång sikt. 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 AIT var risken att utveckla astma ungefär hälften så stor i AIT-gruppen jämfört med gruppen som endast fått symptomatisk behandling (122). Initialt kunde man då även mäta en minskad bronkiell hyperreaktivitet med metakolintest men denna skillnad kvarstod inte vid femårsuppföljningen, dvs. två år efter avslutad behandling. Däremot sågs vid 5-årsuppföljningen fortsatt signifikant färre barn som utvecklat astma i AIT-gruppen (259). Angående 10-årsuppföljningen av samma patientpopulation, se vidare under Långtidseffekter. Resultat från GAP-studien visar att ju tidigare behandling med Grazax inleds desto bättre förebyggande effekt mot astmautveckling (44).

10:8 AIT hos barn och ungdomar och säkerhetsaspekter

Behandlingen bör skötas av barnläkare med allergologkompetens. Angående vårdnivå se vidare kap 6. AIT som behandling vid luftvägsallergi rekommenderas som behandling först efter att sedvanlig farmakologisk behandling prövats och utvärderats. En period av observation möjliggör även att följa barnets sjukdom över tid, vilket är extra viktigt för barn med nydebuterad astma. Begynnande astma under pollensäsongen ökar indikationen för AIT, så även trötthet, koncentrationssvårigheter, irritation och sömnproblem trots adekvat behandling. AIT mot kvalsterallergi bör föregås av utredning med utvärdering av hemmiljö samt saneringsåtgärder före och parallellt med behandlingen. Kvalstertäta madrasskydd och örngott anses minska kvalsterexponeringen, även om det inte finns klinisk evidens för symtomlindring i studier. *Se även kapitel 5.*

AIT vid pälsdjursallergi kan vara motiverat om 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. 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 (260). Lokalreaktioner anses som normala men kan föranleda dosjustering, beroende på storlek och besvär. Risk för systemreaktioner förekommer hos barn likväl som hos vuxna men kan vara svårare att upptäcka ju yngre barnet är. Alla försiktighetsåtgärder som gäller för vuxna ska därför naturligtvis också gälla för barn (261).

Antihistamin

Antihistamin kan användas för att förebygga lokalreaktioner, men har även visats ha positiv effekt vad gäller frekvens och graden av systemreaktioner (177, 262). Bättre effekt och klinisk säkerhet har även visats i en mindre studie av profylaktisk behandling med antihistamin vid AIT mot bi och geting (204).

Omalizumab

För barn med svår allergi (högriskpatienter), kan tillägg av anti-IgE Omalizumab till SCIT öka säkerhet och tolerans under uppdoseringsfasen, möjliggöra att nå underhållsfas samt öka övergripande effekt av behandlingen (263-265). Högriskpatienter kan erhålla förbehandling med anti-IgE för att under stabil fas genomgå uppdosering med SCIT under skydd av anti-IgE-behandling (184, 265).

Montelukast

Patienter som har montelukast för sin astma rekommenderas fortsätta denna behandling under SCIT. Montelukast har i en liten randomiserad pilotstudie (15 patienter) visats bidra till minskning av allvarlighetsgrad av lokalreaktioner (223). En annan studie har föreslagit att kontinuerlig behandling med montelukast skulle kunna reducera effektivitet av SCIT (266). Fler studier behövs för utvärdering av behandling med antileukotriener vid SCIT.

Airsonett

Indikationen är svårkontrollerad astma med perenn allergi, där man inte uppnår kontroll trots övriga miljöåtgärder samt optimal farmakologisk behandling. Airsonett används i klinisk praxis för att underlätta uppdosering av SCIT enligt beprövad erfarenhet (125).

Fysisk aktivitet

Barn är oftare än vuxna spontant fysiskt aktiva och många ungdomar tränar regelbundet. Fysisk aktivitet injektionsdagen direkt före och resten av dagen efter injektion ska undvikas (260).

Noduli

Kliande subkutana infiltrat, s.k. noduli, runt injektionsställena förekommer hos både barn och vuxna. *Se även kapitel 7.* Dessa främmandekroppsgranulom är mestadels en överkänslighetsreaktion mot aluminiumhydroxiden, $AL(OH)_3$ i extrakten, men kan även uppstå vid inkorrekt intradermal administrering (267, 268). Om det förekommer både noduli och besvärlig klåda bör behandlingen avbrytas alternativt att man byter till vattenlösligt extrakt.

I en svensk studie lapptestades barn mot aluminium före start av AIT med negativt svar för alla. Under de första två åren utvecklade 10 % av barnen kliande noduli. Vid ny lapptest var dessa barn positiva mot aluminium. Om barnet enbart hade noduli eller enbart klåda blev lapptestet negativt (269). 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.

Kapitel 11. Allergen immunterapi vid födoämnesallergi FA-AIT (OIT, SLIT, SCIT, EPIT)

11:1 Inledning

Födoämnesöverkänslighet är ett övergripande begrepp för ogynnsamma reaktioner mot föda. Födoämnesallergi omfattar immunologiska reaktioner och av dessa är IgE-medierade reaktioner de vanligaste. Enligt Barnens Miljöhälsoenkät (BMHE 2011) uppger 8 % av tolvåringar att de har en födoämnesöverkänslighet(270).

Födoämnesallergi föreligger hos upp till 10 % av befolkningen, uppskattningen är begränsad på grund av variation i definitioner (271). Självrapporterad allergiprevalens är högre jämfört med allergiprevalens verifierad vid oral födoämnesprovokation. Födoämnesallergi är vanligare hos barn jämfört med vuxna och det verkar som att födoämnesallergier ökar. Internationella studier visar att antalet fall av anafylaxi ökar och att födoämnen (dominerar som utlösande faktor (272, 273). I en svensk barnstudie från 2007 (0–18 år) var incidensen för anafylaxi 32/100 000 personår och 92 % av fallen utlöstes av allergi mot födoämnen(274). Det finns i dagsläget inte någon behandling för födoämnesallergi i klinisk praxis. Sjukdomen hanteras genom att undvika allergen och/eller behandla symtom (275). Behandling av födoämnesallergi med immunterapi kallas internationellt för food allergen immunotherapy (FA-AIT) eller på svenska OIT, men är ännu inte en behandlingsstrategi i svensk sjukvård.

11:2 OIT – Oral Immunterapi

Oral immunterapi med födoämnen är en av de internationellt mest prövade behandlingsmetoderna för födoämnesallergi. Det första fallet av oral immunterapi som behandling av födoämnesallergi rapporterades i Lancet 1908 av A.T. Schofield (276), där en 13-årig pojke behandlades framgångsrikt, efter en anafylaktisk reaktion mot ägg. Detta genom att administrera gradvis ökande mängder av ägg. Startdosen var 1/10 000-dels ägg, och efter sex månaders behandling var oral provokation med ägg negativ, dvs. ägg tolererades. Därefter kunde pojken äta ett ägg varje dag. Intresset för OIT ökade i samband med "epidemin av födoämnesallergi" på 1980 talet. I en italiensk studie visades att 83 % av de behandlade patienterna senare kunde tolerera de livsmedel som de tidigare var allergiska mot. Det vanligaste födoämnesallergenen i denna kohort var mjölk, följt av ägg och fisk. Den orala allergendosen ökades dagligen eller varje vecka tills önskad slutdos hade uppnåtts. I jämförelse med åldersmatchade allergiska kontroller fick de patienter som genomgick OIT en signifikant minskning av specifikt IgE och en ökning av specifik IgG4(277). Under de senaste 20 åren har det kommit flera, både randomiserade studier och observationsstudier med OIT. Majoriteten av de behandlade patienterna i studierna blir desensibiliserade, men om uppehåll görs kan en allergisk reaktion åter inträffa. En del patienter kan utveckla en långvarig tolerans. Graden av uppnådd tolerans efter OIT är högre jämfört med patienter som har undvikit allergenet helt (278, 279). Vanligaste rapporterade symtom vid OIT är lokal klåda i munhålan och buksmärtor som oftast är lindriga och kan förebyggas med antihistamin-profylax eller

antileukotrien-medicinering (280). Mer sällan förekommer allvarliga reaktioner som kräver behandling med adrenalinpenna. Den fullständiga underhållsdosen kan inte uppnås hos en del av patienterna på grund av allergiska symptom(281). Dessutom kan en liten andel (2,7 %) av patienterna utveckla eosinofil esofagit under OIT (282). Flera studier har visat att OIT signifikant förbättrar livskvaliteten för patienter (283). Det är dock i vissa fall svårt att skilja de verkliga effekterna av OIT från ett naturligt förlopp, då man oftast växer ifrån allergier mot mjölk och ägg(271, 284).

11:2:1 OIT med modifierade allergener

En del personer med allergi mot mjölk eller ägg kan först tolerera uppvärmda eller tillagade former av dessa livsmedel. Intag av uppvärmda livsmedel kan påskynda utvecklingen av tolerans, detta har visats i OIT studier med extensivt uppvärmd mjölk eller ägg(285-287).

11:2:2 OIT med anti-IgE behandling

Kombinerad behandling med anti-IgE och OIT minskar de livshotande biverkningarna vid oral immunterapi och möjliggör snabbare desensibilisering. Behandling med omalizumab verkar inte minska risken att utveckla eosinofil esofagit hos patienter som får oral immunterapi. Studier av mjölk-, ägg-, och jordnöts-OIT i kombination med anti-IgE har rapporterats. De flesta av de preliminära resultaten är uppmuntrande (288). En kombinerad behandling med OIT och omalizumab kan med gott resultat användas ochC. Nilsson från Karolinska har varit först med att rapportera successiv behandling med OIT under skydd av omalizumab hos 5 barn, 6–16 år gamla, med svår mjölkallergi (289). En ny svensk studie har visat effektiv behandling med individuellt doserad omalizumab, monitorerad med hjälp av CD-sens hos 23 ungdomar (ålder 12–22 år) med svår jordnötsallergi. OIT med jordnöt har därefter initierats(290).

11:2:3 OIT med flera födoämnen

Det finns studier som visar att man efter förbehandling med omalizumab kan genomföra OIT för flera födoämnen samtidigt (291).

11:3 SLIT

Flera studier av SLIT mot jordnöt-, hasselnöt-, mjölk- och kiwiallergi har rapporterats. Färre biverkningar, ffa systemiska reaktioner, har rapporterats för SLIT jämfört med OIT. Vissa studier tyder på att SLIT är mindre effektivt. De flesta patienter har fått en viss desensibilisering men långvarig tolerans efter avslutad behandling var ovanligt (292-294).

11:4 SCIT

Den första placebokontrollerade studien av immunterapi vid födoämnesallergi utfördes genom subkutana injektioner av vattenbaserat jordnötsextrakt och publicerades 1997. Protokollat innehöll ett snabbt uppdoseringsschema under 5

dagar och underhållsbehandling med injektioner varje vecka under ett år. Alla patienter som genomgått subkutan immunterapi hade ökad toleransnivå för jordnöt och minskad pricktestreaktion jämfört med kontroller. Dock var andelen av systemiska reaktioner och adrenalin-användning oacceptabelt hög under både uppdoserings- och underhållsfaserna. Dessutom förlorade hälften av patienterna (efter dossänkningar på grund av systemiska reaktioner) fullständig eller delvis tolerans mot jordnötter (295). Tidiga studier av SCIT vid jordnötsallergi avbröts på grund av hög förekomst av anafylaktiska reaktioner och under lång tid valde forskare andra administrationsvägar. På senare år har utveckling av molekyllära allergologi/komponentanalys gjort det möjligt att minska svåra reaktioner genom framtagande av hypoallergena extrakt (t ex vacciner av peptider, rekombinanta proteiner eller med immunmodulerande adjuvans) och sådana metoder har testats i såväl *in vivo*, *in vitro* och i djurmodeller (296-300).

11:5 EPIT

Epikutan allergentillförsel är mindre invasiv än subkutan injektion och har en lägre risk för systemiska reaktioner jämfört med subkutan, oral eller sublingual tillförsel. Flera studier har gjorts vid mjölk- och jordnötsallergi. Preliminära rapporter tyder på att EPIT kan leda till desensibilisering, även om det är oklart om långvarig tolerans kan induceras(301-303).

11:6 Sammanfattning

I en metaanalys publicerad 2017, har studier som publicerats i ämnet "FA-AIT vid IgE medierad födoämnesallergi" belysts. Av 1814 studier var 31 godkända och inkluderades i analys. Tjugo fem studier var randomiserade och 6 var icke randomiserade. Sammanlagt var 1259 patienter inkluderade, de flesta barn. Majoriteten var OIT-studier, 6 stycken var SLIT och 1 EPIT studie.

Desensibiliseringen utvärderade i 27 studier och toleransutvecklingen i 8 studier. Metaanalysen visade att FA-AIT hade signifikant effekt avseende både desensibilisering och toleransutveckling, men innebar högre risk för systemiska och lokala reaktioner jämfört med placebo. Påverkan på livskvalitet och hälsoekonomisk analys saknas i dessa studier (304).

Enligt EAACI riktlinjer från 2018 rekommenderas att överväga FA-AIT för barn från 4 till 5 års ålder vid persisterande IgE-medierad allergi mot mjölk, ägg och jordnöt(25). Vidare rekommenderar EAACI att patienter och deras föräldrar borde få information om FA-AIT som behandlingsalternativ.

Då det inte finns något nationellt konsensus inom svensk barnsjukvård rekommenderas att immunterapi vid födoämnesallergienbart utförs av erfaren personal inom forskning eller på kliniska enheter med stor erfarenhet av behandlingen (25). Även om det har kommit några nya studier gällande FA-AIT hos vuxna (305) är evidensen i vuxenpopulation fortfarande bristfällig. Ytterligare större randomiserade multicenterstudier är nödvändiga för att utvärdera långsiktiga effekter, säkerhet och kostnadseffektivitet innan denna behandlingsform kan introduceras i rutinsjukvården.

Kapitel 12. Andra vägar för AIT

12.1 Epikutan immunterapi

Högt antal av allergenpresenterande Langerhans-celler i hud gör att epikutan administrering av ett allergen kan vara ett alternativ till subkutan administrering. Eftersom epidermis inte är vaskulariserad borde även risken för systemiska biverkningar vara minimal. I kliniska studier med epikutan immunterapi har allergenet applicerats med hjälp av speciella behållare, patches (t ex Viaskin patch), med byte av patchen vid olika tidsintervall från dagligen till en gång per vecka. Tiden hur länge en patch får appliceras på hud har varierat avsevärt i studier. I den första studien hos gräspollenallergiska patienter utvärderades behandlingseffekten avseende symtom och med nasal provokation (306). Patienter som fick aktiv behandling rapporterade signifikant mindre symtom under pollensäsong jämfört med placebo-gruppen. Skillnaden mellan dess provokationsgrupper var dock inte signifikant. I en annan dos-respons-studie kunde kliniskt signifikant effekt på symtom av pollenallergi påvisas ett år efter genomförd behandling med den högre allergendosen(307). Epikutan immunterapi har provats även för födoämnesallergi hos jordnötallergiska barn och unga vuxna. Genom att applicera jordnötsallergen med Viaskin patch dagligen under ett år kunde man signifikant öka tolererad mängd av jordnötter vid jordnötsprovokation i aktiva behandlingsgruppen. Det sågs även ökad mängd av jordnötspecifika IgG4-antikroppar och IgG4/IgE-kvot. Studien inkluderade dock inte patienter som hade reagerat med anafylaxi mot jordnötter (303). Lokala biverkningar i form av klåda, erytem och eksem är vanligt förekommande vid epikutan allergenadministrering, och i studier förekom även milda systemiska reaktioner. Denna metod används inte i dagsläget i Sverige (2019).

12:2 Intralymfatisk immunterapi (ILIT)

I syfte att effektivisera behandlingen och framför allt för att förkorta behandlingstiden har administrering av allergenet direkt i lymfkörtel utförts och kliniska prövningen pågår för att utvärdera effekten av metoden. Vid injektion av allergenextraktet direkt i lymfkörtel presenteras allergenet direkt till det immunkompetenta organet, vilket ökar chansen för toleransutveckling. Injektion utförs med ledning av ultraljud i lymfkörtlar i ljumskan vilka är lätt tillgängliga. Den totala dosen av allergen som ges vid ILIT är över 1000 gånger lägre jämfört med subkutan behandling och allergenet injiceras som regel vid tre tillfällen med fyra veckors intervall.

Den första randomiserade ILIT-studien var en öppen jämförelse med subkutan behandling utan placebo-arm (308). Patienter med pollenallergi fick antingen 54 subkutana injektioner över 3 år med kumulativ allergendos över 4 000 000 SQ-U, eller 3 intralymfatiska injektioner (en injektion var fjärde vecka) med kumulativ allergendos

3000 SQ-U. Patienter utvärderades efter 4 månader, 1 år och 3 år med nasal provokation, pricktest och sIgE-mätning samt symptomutvärdering. Tre intralymfatiska injektioner inducerade snabb tolerans vid nasal allergenprovokation inom 4 månader och bibehållen tolerans. Dessutom minskade ILIT-symtom, hudreaktivitet och specifika IgE-nivåer. Förutom studier med pollenallergi har ILIT studerats även hos kattallergiska patienter (309). I en randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad studie med 20 kattallergiska patienter användes rekombinant kattallergen MAT-Fel d 1. Tre intralymfatiska injektioner av kattallergen gav 74-faldig ökning av toleransen mot allergenet vid nasal allergenprovokation. Behandlingen stimulerade även svar av regulatoriska T-celler och gav signifikant ökning av specifikt IgG4. Från Sverige har man publicerat ILIT-studier med björk- och gräspollenallergiska patienter. I den första studien med begränsat antal deltagare (310) noterades både minskat inflammatoriskt svar samt mindre nasala symtom vid allergenprovokation. Patienter som fick aktiv behandling, men inte placebo-behandlade patienter, rapporterade även mindre pollenssymtom under den första pollensäsongen efter behandlingen. I den andra, något större studien med 36 patienter (311), upplevde patienter som fick aktiv ILIT-behandling förbättring i självrapporterade pollenssymtom, men inte reducerad medicinanvändning. I denna studie var det en relativt stor subgrupp av patienter som inte noterade förbättring. I en dansk studie med 45 gräspollenallergiska patienter fick ILIT-behandlade patienter ingen effekt på kombinerad symtom- och medicineringscore (SMS), livskvalitet (RQLQ) eller på hudtestresultat trots att allergen-specifika IgG4-nivåer ökade (312). Det diskuteras att saknaden av den kliniska effekten i denna studie kan bero på tidsintervallen mellan injektioner som var 2 veckor jämfört med 4 veckor i övriga studier. I ytterligare en placebo-kontrollerad randomiserad studie med gräspollenallergiska patienter i USA kunde man inte heller nå statistiskt signifikanta skillnader (313) i den totala kombinerade symtom-score (TCS) efter tre intralymfatiska injektioner av allergenet före säsong. Denna studie var dock väldigt liten med enbart 15 patienter och patienternas rapportering av symtom under pollensäsong var undermålig. ILIT har hittills visat sig vara en säker behandlingsmetod och några allvarliga biverkningar har inte rapporterats men antalet placebo-kontrollerade randomiserade studier med ILIT är begränsat, studieresultaten inte är entydiga och långtidsuppföljning saknas. Fler väldegnade studier behövs innan man kan utvärdera om ILIT kommer ha en roll i klinisk praxis.

12.3 Allergoider

För att minska immunterapins allergiska sidoeffekter och risken för eventuella anafylaxier har man försökt genom modifiering av allergenet minska allergenets IgE-reaktivitet samtidigt som man bevarar den immunmodulerande effekten. Denna modifiering av allergenextrakt kallas allergoid. 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 (314, 315). 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) (316).

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. Eftersom T-cell reaktiva allergenpeptider finns kvar kan dessa ändå orsaka allergiska senreaktioner (317, 318).

Behandling med allergoider har visat sig tillåta kortare och säkrare uppdoseringsfas och administrering av högre allergendoser med bibehållen 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 gräspolleninducerad rinokonjunktivit hos patienter med eller utan astma (319).

Allergoider studeras även för sublingual behandlingsform för många allergen såsom kvalster, katt, gräspollen (320, 321).

Allergoidpreparat i dagsläget (2019) inte tillgängliga i Sverige.

12.4 Rekombinanta allergen

Allergenextrakt som används för diagnostik och behandling har genomgått en stor förändring från enkla vattenlösliga extrakt 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 aminosyresekvens och även kristallstruktur hos de vanligaste allergenen kartlagda. Därmed finns med DNA-teknik möjligheten att tillverka rekombinanta allergen där alla molekyler är identiska. Denna kunskap ger möjlighet till individanpassad immunterapi där patienten tillförs endast de allergener som man är sensibiliserad mot. En del kliniska immunterapistudier med rekombinanta allergener har redan utförts.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie på gräsallergiska patienter med rinokonjunktivitbesvär under gräspollensäsongen behandlades patienter med en kombination av fem rekombinanta gräspollenallgener under 1,5 års tid.

Behandlingen med rekombinant gräspollenallergen resulterade i signifikant förbättring i symtom samt medicineringsbehovet och förväntad IgG1/IgG4-förhöjning som vid behandling med konventionella extrakt (322). I en annan studie har behandling med rekombinant huvudallergen hos björk (rBet v1) jämförts med naturligt björkextrakt, naturlig Bet v1 samt placebo i en grupp på 134 björkpollenallergiska patienter. Även här sågs en signifikant klinisk förbättring hos alla tre grupperna som behandlades med olika extraktformer under två efterföljande björkpollensäsongar.

Någon klinisk effektskillnad mellan de aktiva behandlings-grupperna kunde inte ses (323).

DNA-teknik underlättar modifiering av allergen så att IgE-reaktiviteten minskar och T-cellsvar 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 studie där molekylen av huvudallergen hos björk, Bet v1, har veckats för att bli mindre allergent (rBet v1-FV, *folding variant*). I en fas II studie var den kliniska effekten av rBet v1-FV jämförbar med naturligt allergenextrakt (324).

Rekombinanta allergen kan också modifieras genetiskt för att minska IgE-bindningen. Den rekombinanta vaccinproteinet BM32 innehåller IgE bindande delar av gräsallergener Phl p1, 2, 5 och 6 bundna till hepatit B ytproteinet. Kliniska studier med sådana B-cell epitop-baserade rekombinanta vaccin pågår (325).

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

12.5 Peptid immunterapi

Ytterligare en metod i syfte att optimera administreringen av allergenet till immunsystemet är användningen av korta lösliga syntetiska peptider innehållande T-cellepitoper av allergener. Dessa peptider saknar tredimensionell struktur vilken behövs för att korsbinda IgE-molekyler på ytan av mastceller och basofiler, samtidigt som deras förmåga att modulera allergen-specifika T-celler är bevarad.

Med den syntetiska peptiden av kattallergenets Fel d1 (Cat-PAD) finns studier gjorda båda i allergenexponeringskammare samt vid naturlig exponering. Studier med exponeringskammare visade att Cat-PAD hade effekt på ögon- samt nässymtom och effekten var kvarstående 2 år efter behandlingsstarten (326, 327). Däremot den större, fas 3 studie med peptid immunterapi med kattallergen där 1400 patienter deltog visade ingen skillnad jämfört med placebo och blev inte publicerad.

Kapitel 13. Patientsamverkan och praktiska aspekter vid SCIT och SLIT

13:1 Utbildning och information

Betydelsen av patientens medverkan i behandlingen har betonats i de internationella och nationella konsensusrapporterna om astmabehandling och AIT (17, 260). Behandlingen måste självfallet utformas i samråd mellan patient och läkare. Innan man beslutar att starta AIT bör patienten få tid att i lugn och ro läsa igenom lämplig informationsskrift om AIT och själv fatta beslutet om han/hon är beredd att satsa på respektive behandlingsform, se *bilaga Information till patient*. En påskriften överenskommelse mellan patient och vårdgivare kan erfarenhetsmässigt öka följsamheten till behandlingen, se *bilaga Information till patient*.

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 AIT påbörjas är det miljöåtgärder, farmakologisk behandling och AIT som tillsammans ger optimalt behandlingsresultat.

Patienten bör få kunskap om vad AIT innebär såväl teoretiskt som praktiskt och om eventuella biverkningar. Dessutom ska patienten informeras om de läkemedel som är aktuella att ta parallellt med AIT. Muntlig och skriftlig information vid upprepade tillfällen ökar erfarenhetsmässigt patientens medverkan och därmed sannolikheten att behandlingen fullföljs. Patienter ska inför start vara välbehandlade i sin astma, inte ha pågående besvär av sin allergi eller aktuell infektion.

13:1:1 Information inför beslut om SCIT

- Förväntad effekt på symtom och medicinering
- Hur SCIT skiljer sig från annan behandling
- Behandlingstid (3-5 år)
- Uppdoseringens längd (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

13:2 Checklista på vad som är genomfört inför start av SCIT/SLIT

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

13:2:1 Vid start av SCIT bör patienten informeras om följande:

- Uppdoseringsschema
- Dosmodifiering
- Att inte medvetet träffa pälsdjur dagarna före och efter injektion om det föreligger pälsdjursallergi
- Symtomfrihet vid injektion
- Ingen annan vaccination 4-7 dagar före/efter injektion
- Ingen kraftig fysisk aktivitet injektionsdagen direkt före och resten av dagen efter injektion
- Ej heller bastubad som ger en kraftig vasodilatation
- Rutiner som gäller före, under och efter behandling
- PEF alt FEV1 spirometri kontrolleras före och efter behandlingen och varför
- Antihistamin före behandling om ordinerat(177)
- Risk för allergiska reaktioner, både snabba och senreaktioner efter injektionen
- Risken för bestående kliande knutor s.k. noduli (178, 268)
- Symtom som skall observeras hemma
- Hur agera vid allergiska senreaktioner
- Patienten informerad om när och var kontakt med läkare ska ske vid allvarlig senreaktion
- Patientens eget ansvar i samband med SCIT inklusive att informera om nytillkomna besvär, nyinsatta läkemedel etc.

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.

13:3 Dosschema-doseringsprinciper för SCIT

Vilken typ av uppdoseringsschema som ska användas beslutas av behandlande läkare individuellt för varje patient beroende på allergen och individens grad av känslighet. Olika allergen har av erfarenhet olika benägenhet att framkalla biverkningar. Man har funnit att risken för systemreaktioner är störst vid SCIT med perenna allergen, framför allt katt, medan risken är betydligt mindre med pollenallergen och minst risk ses vid behandling med insektsallergen (328). Man kan erfarenhetsmässigt nå en högre nivå för fulldos på bi, upp till 200 000 SQ-enheter, medan man för andra allergen, framför allt katt, kan behöva stanna på en nivå under 100 000 SQ-enheter.

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 11-16 veckor *Bilaga Behandlingsschema 11 veckor*.

Vid pälsdjursallergen, särskilt hos astmatiker, kan separat uppdosering vara en fördel. Vanligen väljer man då också det traditionella uppdoserings-schemat pga ökad risk för biverkningar (328). Vid uppdosering av ett pollenallergen i taget kan ett 7-veckors schema användas (177, 329). Även vid uppdosering av insektsallergen brukar det erfarenhetsmässigt fungera bra med ett snabbare uppdoseringsschema

än det konventionella 11-16 veckorsschemat *Bilaga Behandlingsschema 11 veckor*. Viktigt är att mottagningen har 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.

Underhållsbehandling ges med 6-8 veckors intervall. Undantag gäller för vattenlösliga allergenextrakt där intervallet 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 5 år. Redan efter ett par månader när patienten kommit upp till underhållsdos brukar effekten visa sig (330), 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.

13:4 Administrering

Allergenextraktet ges långsamt subkutant i överarmens övre laterala del med aspiration före och under injektionen, med 0,2 ml intervall.

I undantagsfall kan injektion ges i låret.

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. Injektionerna bör ges i frisk hud utan eksem och fri från tatuering.

13:5 Doseringsavvikelser

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

13:5:1 Dosreduktion

Vid överskridande av tidsintervall
 Vid lindriga symtom av pollenexponering (vid kraftigare symtom avstå från injektion)
 Vid reaktion med stor lokal svullnad under eller efter föregående behandling bör dosreduktion övervägas
 Vid systemisk reaktion under eller efter föregående injektion
 Vid allvarig reaktion under eller efter föregående injektion överväg om behandlingen ska fortsätta eller kompletteras med tilläggsmedicinering

13:5:2 Avstå från injektion

Vid astmasymtom
 Vid svåra pollenbesvär eller andra allergibesvär
 Vid symptomframkallande pälsdjurskontakt de senaste dygnet
 Vid infektion
 Vid allmän sjukdomskänsla
 Vid hög stressnivå hos patienten
 Om annan vaccination erhållits inom 4-7 dygn
 Vid naturligt insektsstick avstå en till två veckor

13:6 Före injektionen

Akututrustning och **läkare på plats**
 Patientens identitet
 Patientens allmäntillstånd
 Tidpunkt för och intervallet till föregående injektion och eventuellsenreaktion
 Medicinering (antihistamin om ordinerat)
 PEF alt FEV1 mätning
 Rätt allergenextrakt, styrka och dos

13:7 Administrering-Injektionsteknik

Vänd för att blanda extraktlösningen lugnt 8-10ggr
 Injektionen ges djupt subkutant
 Aspirera före och under injektion, var 0,2 ml
 Injektion ges långsamt(1ml/min)
 Vid blodaspiration; avbryt injektionen och observera patienten
 Vaksamhet under behandlingen för uppkomst av snabbreaktioner

13:8 Efter injektion

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 symtom under väntetiden
 Efter 30 minuter kontrolleras allmäntillstånd och eventuella lokal- och systemreaktioner
 PEF alt FEV1 mätning
 Dokumentera reaktioner
 Patienten ska injektionsdagen undvika aktiviteter som ökar genomblödningen t ex kraftig fysisk ansträngning, bastubad eller större alkoholmängder
 Undvika kontakt med allergiframkallande allergen

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 dagsläget finns inga enkla, objektiva mått i form av blodprov eller liknande tillgängliga som korrelerar till klinisk

effekt hos den enskilde individen. Om ingen eller obetydlig förbättring kan noteras efter två års behandling bör den avslutas. *Se Kap 14, Utvärdering av AIT*

13:9 Information inför beslut om SLIT

- Förväntad effekt på symtom och medicinering
- Hur skiljer sig SLIT från annan behandling
- Att behandlingen innebär 1 tablett dagligen i 3 år
- Vid gräspollenallergi är rekommenderad behandlingsstart 4 månader innan gräspollensäsongen
- Barn under 15 år ska ha en vårdnadshavare med sig vid behandlingen
- Information om kostnader

13:9:1 Inför start av SLIT bör patienten informeras om följande

- Inte vara gravid
- Inte ha en pågående allergisk reaktion
- Inte ha en pågående infektion
- Inte pågående astmaförsämring
- Om behandling av astmabesvär under pollensäsongen
- Inte ha blåsor i munnen vid starttillfället, inte någon kirurgi i munhålan om så är fallet ska utläkning ske först
- Symtombild vid en allergisk reaktion
- Hur patienten ska agera vid allergiska senreaktioner
- Hur patienten ska agera vid allvarlig allergisk reaktion
- Patientens eget ansvar i samband med SLIT inklusive att informera om nytillkomna besvär, nyinsatta läkemedel etc.

13:9:2 SLIT-administrering

- Första tablett tas på kliniken
- Patienten stannar 30 minuter efter att tabletter placerats under tungan
- Tablett är ömtålig och går lätt sönder, skall tas direkt, ta i tablett med torra fingrar
- Under första minuten bör patienten undvika att svälja och dessutom inte äta och dricka inom 5 minuter
- Vid glömska tas tablett så fort som möjligt
- Eventuella biverkningar noteras

13:10 Biverkningar vid SLIT

Mycket vanliga biverkningar är klåda och svullnad i munnen, irritation i halsen, nysningar och öronklåda. Symtomen kommer tidigt och pågår några minuter till timmar men försvinner spontant ofta efter 1-2 veckor. Det finns rapporterat att SLIT med aeroallergen har orsakat eosinofil esofagit. Om patienten får dysfagi eller bröstsmärtor bör behandlingen avbrytas. *Se även kap 7.*

13:9:1 Behandling av biverkningar:

Antihistamin vid behov eller förebyggande

13:9:2 Behandlingsuppehåll rekommenderas vid

Munhålekirurgi inkl tandextraktion eller vid munblåsor och sår i munnen.
Svår allergisk rinokonjunktivit eller instabil astma samt vid infektion.

13:9:3 Behandling avslutas

Vid svår reaktion i anslutning till tablettintag. Om relevant effekt inte har uppnåtts efter två år, bedöms utifrån uppföljningsdokument.

13:10 Uppföljning och utvärdering av behandling

Uppföljning en månad efter behandlingsstart är av stort värde för följsamhet till behandling. Årlig uppföljning med utvärdering av effekt och symtom rekommenderas.

Kapitel 14. Utvärdering av AIT

Att bedöma effekt av insatt behandling är av värde för både patient och vårdgivare. En behandling som inte ger tillräckligt god effekt bör avslutas, vilket även gäller vid AIT.

SFFA stod bakom en grupp som under 2011 utarbetade formulär för uppföljning av AIT och det finns dokumenterat på SFFAs hemsida under namn KASIT rapport 2011(331).

Uppföljningsformulären är utformade så att de kan anslutas till ett register, t.ex. luftvägsregistret. I dokumentet finns en allmän del och en specifik del, den allmänna delen är tänkt som ett underlag till kvalitetssäkring av enheter som bedriver AIT och den specifika delen består av förslag till utredning och uppföljningsparametrar som kan användas inför och under AIT behandling. Den kan användas som en checklista för indikationer och de undersökningar som bör göras före behandlingen. Årlig bedömning vid behandling av pollenallergi bör ske under hösten. Gällande perenna allergen kan uppföljning ske när som helst, vid planerade återbesök eller vid behandlingsbesök. Eftersom en del patienter har behandling både mot pollen och pälsdjur kan det vara lämpligt att göra uppföljningen för mottagningens alla patienter under några höstmånader. Symtom från ögon, näsa, luftvägar samt allmänsymtom efterfrågas via en VAS skala och genomgång av livskvalitetsformulär, se *bilaga LILA och KASIT-rapport*. För att enkelt kunna registrera symtom och medicinering är det bra att ange ett siffervärde som är lätt att journalföra och lätt att följa, VAS skala är då ett bra alternativ. För patienter som behandlas mot bi- eller getingallergi blir det för de flesta en livskvalitetskattning enbart men om patienten har blivit stungen sista året kan en gradering av den eventuella allergiska reaktionen också göras.

Vid läkemedelsstudier mot pollenallergi får patienterna ofta tillgång till speciella mediciner de skall använda(110). En daglig uppföljning av medicineringen görs och ofta använder man en medicinscore i 4 steg.

0= ingen medicin, 1= antihistamin, 2= tillägg med nasal steroid, 3= po steroid.

Denna registrering sker dagligen men när man skall bedöma medicinering under en hel säsong retrospektivt blir det ett för grovt mått. I KASIT rapporten gjordes en poängbedömning för olika typer av mediciner där även astmamediciner togs med och där poängen sattes olika beroende på om medicineringen tagits regelbundet eller intermittert.

Effekt av AIT-behandlingen bör årligen utvärderas och bedömas. Om effekt uteblir efter andra året (och det har varit två likvärdiga säsonger) bör behandlingen avslutas.

Referenser

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572-3.
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 specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol*. 1949;2(2):122-8.
4. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet*. 1954;266(6821):1055-7.
5. Lowell FC, Franklin W. A "double blind" study of treatment with aqueous allergenic extracts in cases of allergic rhinitis. *J Allergy*. 1963;34(2):165-82.
6. Norman PS, Winkenwerder WL, Lichtenstein LM. Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever. Booster injections at six week intervals. *J Allergy*. 1971;47(5):273-82.
7. Ishizaka K, Ishizaka T, Terry WD. Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody. *J Immunol*. 1967;99(5):849-58.
8. Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;2(7523):951-3.
9. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet*. 1967;2(7526):1105-7.
10. Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. Standardization of allergen extracts with appropriate methods. The combined use of skin prick testing and radio-allergosorbent tests. *Allergy*. 1978;33(3):130-7.
11. Malling HJ, Weeke B. Position paper: Immunotherapy. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):9-35.
12. Mailer U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):36-46.
13. Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
14. Konsensusrapport om hyposensibilisering Information från Socialstyrelsens läkemedelsavdelning. 1989;Årgång 14 (2), 28 april.
15. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16(5):483-91.

16. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet*. 1998;351(9103):629-32.
17. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53(s44):1-42.
18. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-96 e3.
19. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-68.
20. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358-68.
21. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45.
22. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018;73(4):739-43.
23. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744-64.
24. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-98.
25. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
26. Lilja G, Wickman M. Allergy--atopy--hypersensitivity--a matter of definition. *Allergy*. 1998;53(11):1011-2.

27. Chen WY, Tseng HI, Wu MT, Hung HC, Wu HT, Chen HL, et al. Synergistic effect of multiple indoor allergen sources on atopic symptoms in primary school children. *Environ Res.* 2003;93(1):1-8.
28. Tobias KR, Ferriani VP, Chapman MD, Arruda LK. Exposure to indoor allergens in homes of patients with asthma and/or rhinitis in southeast Brazil: effect of mattress and pillow covers on mite allergen levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;133(4):365-70.
29. de Vries MP, van den Bemt L, Thoonen BP, Muris JW, van Schayck CP. Relationship between house dust mite (HDM) allergen exposure level and inhaled corticosteroid dosage in HDM-sensitive asthma patients on a self management program. *Prim Care Respir J.* 2006;15(2):110-5.
30. Pullerits T, Praks L, Sjöstrand M, Rak S, Skoogh BE, Lötvall J. An intranasal glucocorticoid inhibits the increase of specific IgE initiated during birch pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(5):601-5.
31. Bolin E, Eduards, M., Oscarson, L., Persson, Å., På uppdrag av Astma, Allergi och KOL sjuksköterskeföreningen. . Pricktest. Ett metod och omvårdnadsdokument.
<https://www.swenurse.se/contentassets/6adf695627864ae9be5e80510113bf59/pricktest-ett-metod-och-omvardnadsdokument.pdf> 2014.
32. Melioli G, Savi E, Crivellaro MA, Passalacqua G. Potential of molecular based diagnostics and its impact on allergen immunotherapy. *Asthma Res Pract.* 2016;2:9.
33. Tscheppe A, Breiteneder H. Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(4):187-202.
34. Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J.* 2013;42(4):935-45.
35. Lind C, Skaarup SH, Lorentz A, Hoffmann HJ. Basophil testing with CD63 in pollen sensitised patients is independent of the circadian clock. *J Allergy Clin Immunol.* 2018.
36. Corsico AG, De Amici M, Ronzoni V, Giunta V, Mennitti MC, Viscardi A, et al. Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8(1):1-4.
37. Brandström J, Nopp A, Johansson SG, Lilja G, Sundqvist AC, Borres MP, et al. Basophil allergen threshold sensitivity and component-resolved diagnostics improve hazelnut allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(9):1412-8.

38. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-405.
39. Nopp A. Basofilaktiveringstestet CD-sens - den allergiska patienten i ett provrör. *Allergi i Praxis*. 2013:30-4.
40. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home Environmental Interventions for House Dust Mite. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):1-7.
41. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, 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(4):450-3.
42. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1295-302.
43. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, 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(9):1392-7.
44. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-38 e13.
45. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy*. 2002;57(4):306-12.
46. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy*. 1997;52(9):914-20.
47. Arvidsson MB, Löwhagen 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(5):777-83.
48. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, Group UKIS. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):319-25.

49. 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(2):100-7.
50. 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(8):1076-82.
51. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, Ljungstedt-Pahlman I, Nilsson JE, Persson G. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy*. 1989;62(4):355-61.
52. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(5):955-64.
53. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(8):CD001186.
54. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Skassa-Brociek W, et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(6):971-7.
55. Arvidsson MB, Löwhagen 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(1):74-80.
56. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Müller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60(12):1459-70.
57. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. 1984;104(5):664-8.
58. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4 Pt 1):494-8.
59. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909.

60. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736-46.
61. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243-52.
62. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1021-35.
63. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66(6):740-52.
64. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001936.
65. 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(12):1862-7.
66. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol*. 1992;148(8):2390-4.
67. 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(3 Pt 1):470-80.
68. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1153-8 e2.
69. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, Björkander J, Skov PS, Håkansson L, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346-53.
70. Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(11):1705-13.

71. Durham SR, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Varga EM, Frew AJ, et al. Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(11):1490-6.
72. Kay AB. Overview of 'allergy and allergic diseases: with a view to the future'. *Br Med Bull*. 2000;56(4):843-64.
73. Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR. IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):73-9.
74. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ 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(6):1356-65.
75. Rak S, Björnson 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(6):878-88.
76. Doherty TA, Scott D, Walford HH, Khorram N, Lund S, Baum R, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1203-5.
77. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1193-5 e4.
78. Novak N, Bieber T. 2. Dendritic cells as regulators of immunity and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2 Suppl):S370-4.
79. Dreschler K, Bratke K, Petermann S, Bier A, Thamm P, Kuepper M, et al. Impact of immunotherapy on blood dendritic cells in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):487-94 e1-3.
80. Gueguen C, Bouley J, Moussu H, Luce S, Duchateau M, Chamot-Rooke J, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):545-58.

81. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485-98.
82. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1467-72, 72 e1.
83. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252-9.
84. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest*. 2014;124(11):4678-80.
85. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1364-72.
86. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1255-61.
87. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. 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(5):1205-14.
88. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015;42(4):607-12.
89. Moverare 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.
90. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dorner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):741-50.
91. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):509-16 e1-5.
92. Wachholz PA, Durham SR. Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1171-4.

93. Platts-Mills TA, von Maur RK, Ishizaka K, Norman PS, Lichtenstein LM. IgA and IgG anti-ragweed antibodies in nasal secretions. Quantitative measurements of antibodies and correlation with inhibition of histamine release. *J Clin Invest.* 1976;57(4):1041-50.
94. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* 2007;178(7):4658-66.
95. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. 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.
96. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):150-6 e1-5.
97. Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW, et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):638-45 e1.
98. Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(6):571-8.
99. Pfaar O, Barth C, Jaschke C, Hormann K, Klimek L. Sublingual allergen-specific immunotherapy adjuvanted with monophosphoryl lipid A: a phase I/IIa study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(4):336-44.
100. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy.* 2008;63(6):720-7.
101. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(4):598-606.
102. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, Hales BJ, Biondo M, Douglass JA, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming

- growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):936-47.
103. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e174-84.
 104. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):707-13.
 105. Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A, Jimeno L, Wurtzen PA, Marin A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):130-8 e1-2.
 106. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1184-8.
 107. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, Holm J, Nielsen NC, Holse M, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(3):417-28.
 108. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012;67(2):158-65.
 109. Brazier P, Schauer U, Hamelmann E, Holmes S, Pritchard C, Warner JO. Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000117.
 110. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854-67.
 111. Petersen BN, Janniche H, Munch EP, Wihl JA, Bøwadt H, Ipsen H, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy.* 1988;43(5):353-62.

112. 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(6771):265-9.
113. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):87-93.
114. Cockcroft DW, Cuff MT, Tarlo SM, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen injection therapy with glutaraldehyde-modified--ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60(1):56-62.
115. Blumberga G, Groes L, Dahl R. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy*. 2011;66(2):178-85.
116. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444-51 e8.
117. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, 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(3):478-87.
118. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(6 Pt 1):879-85.
119. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy*. 1984;53(1):85-8.
120. Fernandez-Tavora L, Rico P, Martin S. Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):29-33.
121. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics*. 1968;42(5):793-802.
122. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken 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(2):251-6.
123. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, 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(8):943-8.

124. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(5):691-704.
125. Nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2015.
126. Mosbech H, Østerballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy*. 1988;43(7):523-9.
127. Durham SR, Walker SM, 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(7):468-75.
128. 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(2):198-201.
129. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25 e5.
130. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):206-10.
131. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969-75.
132. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-77.
133. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(11):1368-73.
134. Asero R. Effects of birch pollen SIT on apple allergy: a matter of dosage? *Allergy*. 2004;59(12):1269-71.
135. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy*. 2004;59(12):1272-6.

136. Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome: an observational study. *World Allergy Organ J.* 2008;1(5):79-84.
137. 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(3):606-11.
138. Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):921-8.
139. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(11):1279-84.
140. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):339-49 e10.
141. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004;59(1):45-53.
142. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(11):1253-61.
143. Ventura MT, Carretta A, Tummolo RA, Buquicchio R, Arsieni A, Murgia N. Clinical data and inflammation parameters in patients with cypress allergy treated with sublingual swallow therapy and subcutaneous immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):403-13.
144. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):288-98.
145. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD002893.
146. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1361-6.

147. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(1):79-85.
148. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1084-91.
149. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33(6):296-302.
150. Brüggjenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(3):316-24.
151. Keiding H, Jørgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1113-20.
152. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(5):772-9.
153. Bernfort L, Nyström Kronander U. Allergenspecifik immunterapi vid behandling av allergisk rinit. Behandlingseffekter, kostnader och kostnadseffektivitet. CMT rapport. 2012;1:LIU CMT RA/1201 ISSN 0283-1228.
154. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1058-66 e6.
155. Mäkelä MJ, Gyllfors P, Valovirta E, Steffensen MA, Grønager PM, Savolainen J, et al. Immunotherapy With the SQ Tree SLIT-tablet in Adults and Adolescents With Allergic Rhinoconjunctivitis. *Clin Ther.* 2018;40(4):574-86 e4.
156. Frati F, Moingeon P, Marcucci F, Puccinelli P, Sensi L, Di Cara G, et al. Mucosal immunization application to allergic disease: sublingual immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(1):35-9.
157. Frew AJ. How does sublingual immunotherapy work? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):533-6.

158. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):434-40.
159. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):512-8 e2.
160. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2006;61(2):185-90.
161. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):167-73 e7.
162. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25.
163. Davis SM, Clay T, Smyth M, Gittelsohn J, Arviso V, Flint-Wagner H, et al. Pathways curriculum and family interventions to promote healthful eating and physical activity in American Indian schoolchildren. *Prev Med*. 2003;37(6 Pt 2):S24-34.
164. Hahn-Pedersen J, Worm M, Green W, Andreasen JN, Taylor M. Cost utility analysis of the SQ(®) HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):35.
165. Minami T, Fukutomi Y, Lidholm J, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, et al. IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test. *Allergol Int*. 2015;64(1):90-5.
166. Allam JP, Wuestenberg E, Wolf H, Klimek L, Decot E, Horn A, et al. Immunologic response and safety in birch pollen sublingual versus oral vestibule immunotherapy: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1757-9 e3.
167. Miehle S, Alpan O, Schroder S, Straumann A. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(3):363-8.
168. Maloney J, Berman G, Gagnon R, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed

- Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):301-9 e2.
169. Rodriguez-Perez N, Ambriz-Moreno Mde J, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(3):304-10.
 170. Van Dyken AM, Smith PK, Fox TL. Clinical case of anaphylaxis with sublingual immunotherapy: house dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):485-6.
 171. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy.* 2012;67(6):741-3.
 172. Hansen TK, Poulsen LK, Stahl Skov P, Hefle SL, Hlywka JJ, Taylor SL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled oral challenge study to evaluate the allergenicity of commercial, food-grade fish gelatin. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(12):2037-44.
 173. Leader BA, Rotella M, Stillman L, DelGaudio JM, Patel ZM, Wise SK. Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(5):460-4.
 174. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
 175. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):82-6.
 176. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy.* 1992;22(1):59-65.
 177. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(6):1207-13.
 178. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis.* 1994;31(1):37-40.
 179. Netterlid E, Hindsen M, Siemund I, Björk J, Werner S, Jacobsson H, et al. Does allergen-specific immunotherapy induce contact allergy to aluminium? *Acta Derm Venereol.* 2013;93(1):50-6.

180. Anafylaxi. Rekommendationer för omhändertagande och behandling. www.sffa.nu. 2015.
181. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):169-75.
182. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):161-7.
183. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):6-15.
184. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):271-9.
185. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):558-62.
186. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*. 1995;50(10):800-5.
187. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):287-302.
188. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(7):834-8.
189. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):36-46.
190. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004;351(7):668-74.
191. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):698-704 e1.

192. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(2):182-4.
193. Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(4):297-306.
194. Vos B, Kohler J, Müller S, Stretz E, Rueff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vesputula* venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1225-7, 7 e1.
195. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):897-901.
196. Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vesputula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*. 2009;64(4):543-8.
197. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1383-9.
198. Gonzalez de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, Sanchez-Munoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):519-26.
199. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):347-53.
200. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1216-20.
201. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):747-55.
202. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication: safe and effective. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):411-6.
203. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):950-5.

204. Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):81-6.
205. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(2):162-9.
206. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy.* 1994;73(5):423-8.
207. Brown SG, Wiese MD, van Eeden P, Stone SF, Chuter CL, Gunner J, et al. Ultrarush versus semirush initiation of insect venom immunotherapy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):162-8.
208. Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, Marcer G, Severino M, Pagani M, et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(1):51-4.
209. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(2):579-87.
210. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):606-12.
211. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy.* 2010;65(3):391-5.
212. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75(6):735-40.
213. Carballada F, Boquete M, Nunez R, Lombardero M, de la Torre F. Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(6):506-13.
214. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rueff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1663-71.
215. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U, Hypersensitivity EIGoIV. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60(12):1459-70.

216. Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy*. 2004;59(6):589-95.
217. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):174-82.
218. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371-5.
219. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(5):775-80.
220. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000;55(11):1005-10.
221. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):225-9.
222. Stretz E, Oppel EM, Rawer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1631-9.
223. Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):137-42.
224. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):1027-32.
225. 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(1):78-84.
226. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2002;57(11):1048-52.

227. 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(1):38-43.
228. 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(2):91-9.
229. Goksör E, mark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr*. 2006;95(4):471-8.
230. Almqvist C, Larsson PH, 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(6):1012-7.
231. Lönnkvist K, Halldén G, Dahlén SE, Enander I, van Hage-Hamsten M, Kumlin M, et al. Markers of inflammation and bronchial reactivity in children with asthma, exposed to animal dander in school dust. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(1):45-52.
232. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renstrom A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):694-8.
233. Bjerg-Bäcklund A, Perzanowski MS, 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(5):549-55.
234. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-631.
235. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-48.
236. 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(2):263-8.
237. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):609-14.

238. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Ann Allergy*. 1986;57(3):173-9.
239. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy*. 2002;57(9):785-90.
240. Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(2):176-81.
241. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2048-52.
242. Dhimi S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(3):342-65.
243. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwitrovich KA, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr*. 1983;102(3):361-5.
244. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med*. 1990;323(23):1601-3.
245. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008838.
246. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med*. 2004;351(7):707-9.
247. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. 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(1):69-73.
248. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):560-4.

249. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005;60(1):133.
250. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):254-8.
251. Rodriguez Santos O. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(2):71-5.
252. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:16.
253. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):929-34.
254. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy*. 2013;68(2):252-5.
255. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):763-9.
256. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:2.
257. Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336(5):324-31.
258. Eng P, Gnehm HE, Joller HI. Klinische und immunogene Wirkung der saisonalen Hyposensibilisierung bei Kindern mit Pollinosis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1994;142:616-22.
259. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-9.
260. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.

261. Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2 Suppl 1):S2-5.
262. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):600-5.
263. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):274-80.
264. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):134-40.
265. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):383-9.
266. Majak P, Rychlik B, Pulaski L, Blauz A, Agnieszka B, Bobrowska-Korzeniowska M, et al. Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1220-7.
267. Vogelbruch M, Nuss B, Körner M, Kapp A, Kiehl P, Bohm W. Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium-adsorbed depot preparations. *Allergy.* 2000;55(9):883-7.
268. Netterlid E, Hindsén M, Björk J, Ekqvist S, Güner N, Henricson KA, et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis.* 2009;60(1):41-9.
269. Winnergård I, Bruzelius L. Aluminiumöverkänslighet vid SCIT med Alutard (ALK) hos patienter 6-16 år. Abstrakt
SLS Riksstämman. 2008.
270. Barnens Miljöhälsoenkät. 2011.
271. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
272. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.

273. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
274. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(4):568-77.
275. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
276. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;171:716.
277. Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1984;12(4):275-81.
278. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-43.
279. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1297-304.
280. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Sudo K, Hatano Y, Kaneko K. New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):3.
281. Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, Rantanen V, Bardina L, Gimenez G, et al. Use of IgE and IgG4 epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(3):227-35.
282. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-9.
283. Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):348-52 e2.
284. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):869-75.

285. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7, 7 e1-2.
286. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977-83 e1.
287. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):43-52 e7.
288. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-4.
289. Nilsson C, Nordvall L, Johansson SG, Nopp A. Successful management of severe cow's milk allergy with omalizumab treatment and CD-sens monitoring. *Asia Pac Allergy*. 2014;4(4):257-60.
290. Brandström J, Vetander M, Lilja G, Johansson SG, Sundqvist AC, Kalm F, et al. Individually dosed omalizumab: an effective treatment for severe peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):540-50.
291. Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):7.
292. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1073-9.
293. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):640-6 e1.
294. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448-55, 55 e1-5.
295. Nelson HS, 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(6 Pt 1):744-51.

296. Frick OL, Teuber SS, Buchanan BB, Morigasaki S, Umetsu DT. Allergen immunotherapy with heat-killed *Listeria monocytogenes* alleviates peanut and food-induced anaphylaxis in dogs. *Allergy*. 2005;60(2):243-50.
297. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Linhart B, Verdino P, Keller W, Schulmeister U, et al. A recombinant hypoallergenic parvalbumin mutant for immunotherapy of IgE-mediated fish allergy. *J Immunol*. 2007;178(10):6290-6.
298. Nowak-Wegrzyn A. New perspectives for use of native and engineered recombinant food proteins in treatment of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(1):105-27.
299. Prickett SR, Voskamp AL, Dacumos-Hill A, Symons K, Rolland JM, O'Hehir RE. Ara h 2 peptides containing dominant CD4+ T-cell epitopes: candidates for a peanut allergy therapeutic. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):608-15 e1-5.
300. Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R, et al. A phase 1 study of heat/phenol-killed, *E. coli*-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy*. 2013;68(6):803-8.
301. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1165-7.
302. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, Burks AW, Pesek RD, Harris MW, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1258-61 e10.
303. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DY, Lindblad RW, Dawson P, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1242-52 e9.
304. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133-47.
305. Mäntylä J, Thomander T, Hakulinen A, Kukkonen K, Palosuo K, Voutilainen H, et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307-11.
306. Senti G, Graf N, Haug S, Rüedi N, von Moos S, Sonderegger T, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):997-1002.

307. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):128-35.
308. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(46):17908-12.
309. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1290-6.
310. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):412-20.
311. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M, Kumlien Georén S, Winqvist O, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2016;17:10.
312. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1248-52 e5.
313. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE, 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(2):168-70.
314. 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.
315. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(6):460-70.
316. Alvarez-Cuesta E, Aragoneses-Gilsanz E, Martin-Garcia C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):572-8.
317. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison

- of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):490-7.
318. Haselden BM, Kay AB, Larché M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med.* 1999;189(12):1885-94.
319. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A, Study G. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy.* 2005;60(6):801-7.
320. Hüser C, Dieterich P, Singh J, Shah-Hosseini K, Allekotte S, Lehmacher W, et al. A 12-week DBPC dose-finding study with sublingual monomeric allergoid tablets in house dust mite-allergic patients. *Allergy.* 2017;72(1):77-84.
321. Nguyen NT, Raskopf E, Shah-Hosseini K, Zadoyan G, Mösges R. A review of allergoid immunotherapy: is cat allergy a suitable target? *Immunotherapy.* 2016;8(3):331-49.
322. 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(3):608-13.
323. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):951-60.
324. Klimek L, Bachert C, Lukat KF, Pfaar O, Meyer H, Narkus A. Allergy immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV in a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:28.
325. Ziegelmayer P, Focke-Tejkl M, Schmutz R, Lemell P, Ziegelmayer R, Weber M, et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine.* 2016;11:43-57.
326. Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larché M, et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):103-9 e1-7.
327. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larché M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):974-81.
328. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1423-9.

329. Larenas-Linnemann D. Allergen immunotherapy: an update on protocols of administration. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):556-67.
330. Subiza J, Feliú A, Subiza JL, Uhlig J, Fernández-Caldas E. Cluster immunotherapy with a glutaraldehyde-modified mixture of grasses results in an improvement in specific nasal provocation tests in less than 2.5 months of treatment. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):987-94.
331. KASIT - Kvalitetsregister för Allergenspecifik Immunterapi. www.sffa.nu. 2011.