

Kapitel 8. Allergenspecifik immunterapi till barn.

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

8:1 Bakgrund

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

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

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

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

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

8:2 Effekt av ASIT till barn.

Pollen

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

Pälsdjur

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

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

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

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

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

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

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

Kvalster

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

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

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

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

Bi-geting-allergi

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

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

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

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

Singel kontra multipel allergi

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

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

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

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

8:3 Speciella frågeställningar

1. Kan man förebygga nya sensibiliseringar med ASIT?

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

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

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

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

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

2. Kan ASIT förebygga astmadebut hos barn med rinokonjunktivit?

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

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

3. Långtidseffekter

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

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

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

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

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

8:4 Problem vid ASIT hos barn och ungdomar

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

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

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

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

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

Övriga problem

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

Sprutskräck –relativ kontraindikation

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

Åldersgräns

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

Noduli

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

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

8:5 Vilka allergener kan vara aktuella för ASIT?

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

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

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

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

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

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

Referenser

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

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

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

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

Kapitel 9. Patientsamverkan och praktiska aspekter

9:1 Utbildning och information

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

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

Information inför beslut om ASIT

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

Checklista inför start av ASIT

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

Vid start av ASIT bör patienten informeras om följande:

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

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

9:2 Dosschema-doseringsprinciper

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

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

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

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

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

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

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

9:3 Doseringsavvikelser

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

Dosreduktion

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

Avstå från injektion

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

9:4 Kontroller-patientmedverkan

Före injektionen

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

Injektionsteknik

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

Efter injektionen

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

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

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

Referenser

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

Kapitel 10. Andra vägar för ASIT

10:1 Sublingual immunterapi

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

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

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

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

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

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

10:2 Allergoider

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

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

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

10:3 Rekombinanta allergen

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

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

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

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

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

10.4 Adjuvans

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

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

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

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

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

Referenser

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

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

20. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Steubner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
21. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignayong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Sevfert V Eiden JJ, Broide D. Immunotherapy with ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.
22. Grönlund H, Vrtala S, Wiederman U, Dekan G, Kraft D, Valenta R, Van Hage M. Carbohydrate-based particles: a new adjuvant for allergen specific immunotherapy. *Immunology* 2002;107:523-9.