

Allergenspecifik immunterapi ger långvarig symtomlindring

ÄNDÅ ÄR BEHANDLINGEN INTE TILLGÄNGLIG FÖR ALLA PATIENTER SOM BEHÖVER DEN

Jon R Konradson, med dr, specialistläkare, lung- och allergimottagningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

● jon.konradson@karolinska.se

Monica Arvidsson, med dr, överläkare, Allergisektionen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Allergenspecifik immunterapi är ett sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ vid allergisk luftvägsjukdom. Behandlingen kan i dag ges som subkutana injektioner eller administreras sublinguallt [1]. I Sverige är behandling av allergi mot björk/lövträd, gräs och katt vanligast, men behandling av patienter med allergi mot kvalster, hund och häst förekommer också.

Mekanismer

När en allergisk patient exponeras för ett allergen från omgivningen utlöses en Th2-medierad respons, vilket medför frisättning av cytokinerna IL-4, IL-5 och IL-13 samt aktivering och rekrytering av mastceller, eosinofiler och basofiler, vilket leder till den allergiska snabbreaktionen och efter några timmar den allergiska senreaktionen.

Vid allergenspecifik immunterapi exponeras den allergiska patienten för en mycket större mängd allergener än vid naturlig allergenexponering. Det gör att immunresponsen ändras, och ett skifte från Th2- till Th1-medierad respons uppstår [2]. Den Th1-medierade responsen innefattar bl a bildning av IgG-antikroppar som antas blockera den IgE-medierade aktiveringen av mastceller [3]. Vidare bildas IL-10 som hämmar produktionen av IgE-antikroppar, mastcellsaktivering och eosinofil cytokinproduktion.

Skiftet i immunrespons från Th2 till Th1 ger försvagad mastcellsmedierad snabbreaktion och svagare senreaktion [4]. Patofysiologiskt har man kunnat påvisa en reduktion av antalet eosinofila celler i näsans slehinna [5] och minskad bronkiell hyperaktivitet hos patienter med astma [6].

Behandling vid olika allergier

Rinokonjunktivit och astma. Det finns numera ett stort antal placebokontrollerade studier på såväl barn som vuxna, som visar signifikant effekt av allergenspecifik immunterapi mätt som reduktion av symtom och förbrukning av symtomlindrande läkemedel. Detta är visat bl a för de i Skandinavien vanligt förekommande luftvägsallergenerna björk-/trädpollen, gräs, kvalster och katt [7, 8]. Flest studier är av naturliga skäl gjorda på patienter som fått subkutana injektioner under lång tid. Allt fler studier under senare år har dock visat att även sublingual behandling har effekt på flera olika allergener [9].

I en systematisk översikt inkluderades 8 studier där jämförelse mellan subkutana injektioner och sublingual behandling gjorts avseende effekt och säkerhet [10]. Konklusionen blev att det föreligger låg till

måttlig grad av evidens till fördel för subkutana injektioner vad gäller symtomreduktion. Studierna var dock sinsemellan heterogena och patientantalet begränsat, varför ytterligare studier rekommenderades för att konfirmera slutsatsen.

Pollenallergi. Den kliniska effekten av subkutana injektioner vid rinokonjunktivit och astma är väl dokumenterad för björk [11] och gräs [12]. Placebokontrollerade studier av sublingual behandling (Grazax) har

»Skiftet i immunrespons från Th2 till Th1 ger försvagad mastcellsmedierad snabbreaktion och svagare senreaktion ...«

även här visat signifikanta effekter på symtom och medicinförbrukning hos såväl vuxna [13] som barn [14] jämfört med placebo. Studier pågår även av sublingual behandling med tabletter mot björkpollenallergi.

Pälsdjursallergi. Vid pälsdjursallergi har subkutana in-

HUVUDBUDSKAP

- Allergenspecifik immunterapi ger långvarig symtomlindring vid allergisk luftvägsjukdom hos patienter med allergi mot gräs, björk, kvalster eller katt.
- Immunologiskt förklaras effekterna av en ändring från Th2- till Th1-medierat immunsvaret vid allergenexponering.
- I Sverige ges behandlingen som sublinguala tabletter (gräs) eller subkutana injektioner. Behandlingen fortgår i 3–4 år.
- Allvarliga biverkningar är ovanliga om behandlingen ges av välutbildad personal.
- Intralymfatisk administration av allergenextraktet, s k intralymfatisk immunterapi, är ett lovande behandlingsalternativ som kan effektivisera behandlingsprotokollet.

jektioner mot katt visat signifikant symtomreduktion i övre och nedre luftvägar på kattallergiska patienter vid naturlig exponering och provokation efter behandlingen [15, 16], medan den inte medförde minskat behov av inhalationssteroider i studie på barn med astma [15]. Effekten av subkutana injektioner vid astma hos patienter med hundallergi är däremot mer osäker, och relativt få studier är gjorda på ett begränsat antal patienter.

Kvalster- och mögelallergi. Det har gjorts ett flertal placebokontrollerade kvalsterstudier som visat signifikant effekt på såväl rinokonjunktivit som astma [17, 18]. Även studier av sublingual behandling har visat signifikant positiva effekter på symtom och medicinförbrukning [19]. Sublingual administration för kvalsterbehandling är nu godkänd och kommer enligt uppgift från aktuell producent att finnas tillgänglig i Sverige inom det närmaste året. Det finns i dag inget extrakt tillgängligt i Sverige mot mögelallergi.

Multipel allergi och astma. Det finns få kontrollerade studier på patienter med multipel allergi och astma som behandlats med mer än ett allergenextrakt [20]. I en svensk studie gavs kattallergen placebokontrollerat under 3 år, medan pollenextrakt gavs öppet till hela barngruppen. Minskad känslighet för kattallergen vid provokation sågs i såväl den aktivt behandlade gruppen som placebogruppen. Resultatet kan tyda på gynnsam effekt av pollenbehandlingen i båda grupperna, vilken lett till minskad inflammation under och i anslutning till pollensäsongen [15].

Preventiva effekter och effekter på längre sikt

I en öppen studie har allergenspecifik immunterapi mot gräs eller björk givits till barn som hade rinit, men inte astma. Barnen som fick allergenspecifik immunterapi hade mindre risk för att utveckla astma än barnen i en kontrollgrupp som endast fått symtomlindrande behandling. 7 år efter avslutad behandling hade de barn som fått allergenspecifik immunterapi kvarstående effekt på rinokonjunktivsymtomen. Dessutom rapporterade de fortfarande mindre astmasymtom, men det var ingen skillnad i metakolin-känslighet mellan grupperna [21].

Indikationer och kontraindikationer

Vid otillräcklig effekt av adekvat symtomlindrande behandling i kombination med (där det är möjligt) undvikande av allergenexponering föreligger indikation för allergenspecifik immunterapi [22]. Även vid svårare allergisk rinokonjunktivit kan effekt ses, medan astma bör vara lindrig till måttlig för att det inte ska uppstå för stora risker med behandlingen [23]. Vid svår astma föreligger hos många patienter dessutom betydande inslag av icke-allergisk inflammation.

Begynnande astma vid rinit stärker indikationen för allergenspecifik immunterapi. Före behandlingsstart är det ytterst viktigt att fastställa att det är det/ de allergen(er) som man avser att behandla med som är dominerande orsak till patientens besvär, eftersom detta är en förutsättning för lyckat behandlingsresultat. Vid säsongallergi är det i regel lätt att faststäl-

FAKTA 1. Kontraindikationer för allergenspecifik immunterapi

KONTRAINDIKATIONER

- Svår immunologisk sjukdom, malignitet och svåra kroniska infektioner
- Okontrollerad astma
- Dålig patientföljsamhet till givna råd och anvisningar som kan äventyra säkerheten
- Katt/hund i hemmet vid behandling av katt- eller hundallergi
- Graviditet (gäller start och uppdosering).

RELATIVA KONTRAINDIKATIONER

- Behandling med betablockerare, inklusive ögondroppar med betablockad, på grund av risk för försämrad adrenaleffekt vid eventuell chockreaktion (bör sättas ut före behandlingsstart om inte särskilda skäl föreligger)
- Behandling med ACE-hämmare på grund av prolongerad

blodtryckssänkning vid eventuell chockreaktion (bör sättas ut före behandling om inte särskilda skäl föreligger)

- Svår atopisk dermatit på grund av risk för försämring.

la samband mellan allergenexponering och kliniska symtom, medan det vid åretruntbesvär kan vara svårare.

Om patienten har astma ska denna vara välbehandlad och stabil före behandlingsstart. Behandling påbörjas inte under graviditet, men pågående komplikationsfri underhållsbehandling kan fortsätta. Kontraindikationer sammanfattas i Fakta 1.

Standardiserade säkerhetsrutiner

Läkare och sjuksköterskor som genomför allergenspecifik immunterapi ska ha särskild utbildning i metoden och i handläggning av eventuell anafylaxi. I Sverige ges årligen kurser i regi av Svenska föreningen för allergologi (SFFA).

Läkare ska alltid finnas på plats vid subkutana injektioner [22]. Noggrant standardiserat protokoll ska

»Noggrant standardiserat protokoll ska användas vid behandlingstillfällena för att minimera risken för systemreaktioner ...«

användas vid behandlingstillfällena för att minimera risken för systemreaktioner, vilket inkluderar säker patientidentifikation och skriftligt doseringsschema. Given dos och eventuell reaktion ska journalföras. Patienten ska före injektion tillfrågas om eventuell reaktion efter föregående injektionstillfälle, och patientens aktuella hälsotillstånd ska bedömas. PEF/lungfunktion kontrolleras före och 30 minuter efter injektion liksom eventuella symtom före hemgång.

Uppdosering och underhåll

Vilket uppdoseringsschema som används vid subku-

tana injektioner beror på vilket eller vilka allergener som ingår i behandlingen. Under uppdoseringsfasen ges injektioner med successivt stigande doser av allergenet 1 gång/vecka under 7-16 veckor beroende på typ av allergen eller kombination av allergener. Därefter ges en underhållsdos cirka var 6:e vecka. Vid luftvägsallergier behandlas patienten med underhållsdos i minst 3 år för att uppnå långvarig effekt. Effekt av subkutana injektioner kan påvisas redan efter uppnådd underhållsdos.

Vid sublingual behandling görs ingen uppdosering, utan samma dos används under hela behandlingen. Första tabletten ska tas på mottagningen under uppsikt, men därefter tas 1 tablett/dag i hemmet. Vid säsongsallergi rekommenderas att sublingual behandling startas minst 4 månader före säsongsstart för att uppnå effekt redan första året. Patienten fortsätter att ta 1 sublingual tablett dagligen i 3 år för att uppnå långtidseffekt.

Biverkningar

Anafylaxi är den svåraste reaktion som kan uppstå vid allergenspecifik immunterapi, men om säkerhetsföreskrifterna följs är den mycket sällsynt. Risk för att utlösa astmasymtom finns också, särskilt om patienten är underbehandlad i sin astma. I en dansk studie sågs att risken för systemiska reaktioner är störst vid behandling med perenna allergener, framför allt katt [24]. I samma studie noterades också att patienter med astma löpte större risk för systemiska reaktioner än patienter med rinit.

De extrakt som används vid subkutana injektioner är kopplade till aluminiumhydroxid. På grund av överkänslighet för detta ämne kan förhårtnader (noduli) med klåda uppstå på injektionsställena. Kontakthalergi mot aluminium kan utvecklas, och behandling med aluminiuminnehållande extrakt bör avbrytas om denna typ av besvär uppstår [22].

För att behandlingen ska kunna fullföljas är det lämpligt att byta till vattenburna extrakt, som dock kräver något kortare intervall (4 veckor) mellan injektionerna.

Behandlingens tillgänglighet

Trots omfattande dokumentation som styrker behandlingens positiva effekter är tillgången till allergenspecifik immunterapi begränsad och synnerligen ojämnt fördelad över landet. Bäst tillgänglighet finns i storstadsregioner och i andra områden med välfungerande allergimottagningar, medan det är mycket svårt att få behandling om man bor i glesbygdsområden eller i landsting/regioner där allergisjukvården av andra skäl har varit dåligt utvecklad.

Det är bara på specialistmottagningar som behandling ges, och det finns en stark koppling mellan tillgången på allergispecialister och möjlighet att få behandlingen, eftersom behandlingens komplexitet kräver specialistkunskaper.

Bristen på allergologer begränsar således möjligheten att ge allergenspecifik immunterapi, och en förutsättning för ökad användning är att fler allergispecialister utbildas.

Intralymfatisk immunterapi

En nackdel med subkutan immunterapi är att be-



Foto: Privat

↑ **Figur 1.** Ultraljudsledd intralymfatisk injektion av allergenextrakt i ljumsken.

handlingen måste ges som ett stort antal (50-70) injektioner över en lång period, vanligen 3-4 år. Således är det en tids- och resurskrävande behandling, vilket har konsekvenser för dels hur många patienter som kan erbjudas behandlingen, dels hur motiverade patienterna är att genomföra den.

Dessa begränsningar har skapat ett forskningsintresse för att utveckla nya metoder för allergenspecifik immunterapi. I nuläget görs kliniska prövningar, bl a i Stockholm och Linköping, för att utvärdera effekten av intralymfatisk immunterapi på pollenallergiska patienter.

Intralymfatisk immunterapi innebär att allergenextraktet injiceras direkt i en lymfkörtel i stället för subkutan. Lymfkörtlar i ljumsken är oftast lättill-

»Intralymfatisk injektion har i djurstudier visat sig ge kraftigare immunrespons och mindre risk för anafylaxi än subkutan injektion ...«

gängliga, men man måste göra injektionen med ledning av ultraljud (Figur 1). Intralymfatisk injektion har i djurstudier visat sig ge kraftigare immunrespons och mindre risk för anafylaxi än subkutan injektion [25]. Den potentiella kliniska vinsten av detta är att en mindre mängd allergener behöver injiceras och att antalet injektioner kan reduceras.

Några kliniska studier av effekten av intralymfatisk immunterapi på människor har rapporterats. I en öppen studie jämfördes effekten av subkutana injektioner (n = 99) och intralymfatisk immunterapi (n = 66) på vuxna patienter med gräspollenallergi [26]. Gruppen som behandlades med subkutana injektioner fick 54 injektioner över 3 år, medan gruppen som fick

intralymfatisk immunterapi fick 3 injektioner med 1 månads intervall under 2 månader. Efter 3 år hade patienterna i båda grupperna likvärdig förbättring av rinokonjunktivitsymtom och de hade förbättrad och likvärdig tolerans för gräspollenallergen vid nasal provokation.

En svensk dubbelblindad, placebokontrollerad studie på pollenallergiska patienter har också rapporterat att intralymfatisk immunterapi har effekt på rinokonjunktivitsymtom [27].

Effekten av intralymfatisk immunterapi har dock ifrågasatts av en dansk forskargrupp [28]. 45 gräspollenallergiska patienter randomiserades till att få 6 eller 3 intralymfatiska injektioner med 1 000 allergen-enheter eller placebo med 2 veckors intervall. Effekten utvärderades med en kombinerad symtom- och medicineringspoängskala (SMS) fortlöpande genom efterföljande pollensäsong. Ingen förbättring enligt skalan noterades i någon av grupperna jämfört med placebo-gruppen. Dock kunde man registrera att de patienter som hade fått 6 injektioner med aktiv substans hade förhöjda nivåer av IgG4 efter avslutad behandling som tecken på att immunsystemet hade påverkats av behandlingen. En möjlig förklaring till att ingen klinisk effekt noterades var att injektionsintervallet bara var 2 veckor [29].

Man kan således konstatera att intralymfatisk immunterapi verkar vara ett lovande behandlingsalternativ vid pollenallergi. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats, men de kliniska resultaten från några enstaka och små studier är inte entydiga.

Allergenspecifik immunterapi erbjuds inte alla

Allergenspecifik immunterapi har dokumenterat god effekt på rinit- och astmasymtom hos patienter med allergi mot pollen, katt och kvalster. Trots behandlingens dokumenterade effekt är detta ett underutnyttjat behandlingsalternativ; många patienter som kunde haft stor nytta av den erbjuds inte behandlingen.

Det finns olika förklaringar, men en möjlig orsak är låg kunskap om behandlingsalternativet i befolkningen och även bland allmänläkare. Bristen på allergologer begränsar också möjligheten att ge behandlingen, och en förutsättning för ökad användning är att fler allergispecialister utbildas.

Nya sätt att administrera behandlingen och framtida möjligheter att skräddarsy behandling med hjälp av molekylär allergidiagnostik och rekombinanta allergenextrakt kommer dock förhoppningsvis att göra behandlingen mer effektiv och tillgänglig för större grupper av patienter med allergisk luftvägssjukdom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DW74*

REFERENSER

- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-68.
- Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1235-46.
- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469-77.
- 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;59:74-80.
- Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:971-6.
- Rak S, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:470-80.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001186.
- Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177-200.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7:6.
- Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Ereksom N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:361-9.
- 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;109:777-83.
- Frew AJ, Powell RJ, Corigan CJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:319-25.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:512-8.e2.
- Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:167-73.e7.
- Hedlin G, Wille S, Browaldh L, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:609-14.
- Varney VA, Edwards J, Tabbah K, et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:860-7.
- Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 2001;56:301-6.
- Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1076-82.
- Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. 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.
- Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336:324-31.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.
- Allergenspecifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Revidering av tidigare rekommendationer från år 2000. Stockholm: Svenska föreningen för allergologi; 2009. http://www.sffa.nu/wp-content/uploads/2015/11/2010_ASIT.pdf
- Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897-909.
- Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, et al. 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.
- Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, et al. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150:59-65.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17908-12.
- Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:412-20.
- Witten M, Malling HJ, Blom L, et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1248-52.e5.
- Hjálmsdóttir A, Wäckerle-Men Y, Duda A, et al. Dosing intervals in intralymphatic immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(3):504-7.

SUMMARY

Allergen immunotherapy (AIT) to patients with allergy towards pollens, cats or house dust mite provides longstanding improvement of symptoms of rhinoconjunctivitis and allergic asthma and reduces the need for symptomatic medication. In addition, some studies suggest that AIT can protect from the development of asthma in children with allergic rhinitis. The clinical effects of AIT are explained by a shift from a Th2 to a Th1-mediated immune response upon allergen exposure. In Sweden the treatment is given as sublingual tablets (grass) or subcutaneous injections, and a treatment period of 3-4 years is necessary to ensure longstanding effect of the treatment. Serious side-effects such as asthma attacks or anaphylaxis are uncommon, if the treatment is provided by staff specifically trained to administer AIT. Intralymphatic administration of the allergen extract is a novel and promising approach that might shorten the treatment period with similar clinical effects.