

Vaksinasjon mot vepseallergi

Sammendrag

Bakgrunn. Allergivaksinasjon kan redusere risikoen for livstruende reaksjoner hos pasienter med alvorlig vepseallergi.

Materiale og metode. Vi har gjennomført en retrospektiv evaluering av behandlingen ved en sykehuspoliklinikk basert på journal og spørreskjema.

Resultater. 39 pasienter ble inkludert i undersøkelsen. Indikasjon for oppstart av behandling var alvorlig systemisk reaksjon på vepsestikk samt positiv allergitest, etter internasjonale anbefalinger. 29 pasienter nådde definert vedlikeholdsdose, og 23 pasienter ble vurdert som ferdigbehandlet. Årsaker til avbrutt behandling var hovedsakelig praktiske problemer, men noen sluttet også på grunn av bivirkninger eller interkurrent sykdom. Det ble registrert to bivirkninger som krevde sykehusinnleggelse, for øvrig kun mindre alvorlige bivirkninger. Det var signifikant flere bivirkninger i oppdosingsfase enn i vedlikeholdsfase. Pasientene var tilfreds med behandlingen og mindre redd for vepsestikk. Bruken av adrenalin var ikke optimal.

Fortolkning. Vaksinasjon mot vepseallergi er krevende for både pasient og behandler. Klar indikasjonsstilling, strukturert behandlingsopplegg og godt motiverte pasienter er nødvendig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Helge Rørvik Røsjo

Medisinsk klinikk, Hamar
Sykehuset Innlandet, Elverum-Hamar
2418 Elverum

Johannes Espolin Johnson Hov

doktor_hov@yahoo.no
Medisinsk avdeling
Sykehuset Innlandet, Kongsvinger
2226 Kongsvinger

Fredrik Borchsenius

Ole Henning Skjøsberg
Lungemedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus

Mange mennesker blir hvert år stukket av veps, og noen får livstruende anafylaktiske reaksjoner. Etter en kraftig reaksjon opplever mange angst som medfører redusert livskvalitet (1, 2). Årlig dør 1–2 personer i Norge etter vepse- eller bistikk (3). Personer med anafylaktisk reaksjon på vepsestikk har ubehandlet omtrent 50 % risiko for ny, alvorlig reaksjon ved senere stikk (4, 5). Allergivaksinasjon er eneste behandling som kan redusere risikoen for dette (6). En rekke studier har vist at behandlingen er effektiv (4, 7–16) og reduserer risikoen for ny reaksjon til under 5 % (5, 8). Dette er på linje med risikoen i befolkningen for øvrig (17).

Vi har gjort en retrospektiv evaluering av vaksinasjon mot vepseallergi ved en sykehuspoliklinikk.

Materiale og metode

Alle pasienter som startet behandling med vepsegift fra ALK (vespulagift i aluminiumhydroksid) for vepseallergi ved Ullevål universitetssykehus 1984–96 ble inkludert, dvs. 51 pasienter, hvorav 24 kvinner. I de tilfeller man ikke fant pasientens journal (ni pasienter) eller pasienten var overført til behandling andre steder (tre pasienter), ble pasienten ekskludert. Fem av de 39 gjenværende pasientene hadde tidligere fått annen vepsevak-sine, og én fikk i deler av behandlingsperioden vepsegift fra en annen produsent.

De 39 pasientene mottok informasjon, spørreskjema og frankert returkonvolutt. Det ble purret én gang per telefon. 31 av 39 skjemaer ble returnert, 30 utfylt. Én pasient var død av andre årsaker. Undersøkelsen var godkjent av regional etisk komité.

Behandlingsindikasjon

Retningslinjene for iverksetting av behandling ved Ullevål universitetssykehus var al-



Fakta

- Praktiske problemer er en viktig årsak til at pasientene ikke når behandlingsmålet, og seleksjon med hensyn til motivasjon er vesentlig
- Behandlingen medfører risiko for bivirkninger, men disse avtar ved oppnådd vedlikeholdsdose
- Pasientene bør ha adrenalin tilgjengelig i vepsesesongen, både under og etter avsluttet behandling

vorlig systemisk reaksjon (symptomer utenfor stikksted) med påvirkning av respirasjon og/eller sirkulasjon, samt positiv allergitest.

Initialreaksjon ble vurdert i henhold til retningslinjene, og siste prikktest og spesifikk IgE-måling i serum før behandlingsstart ble registrert. Prikktest var utført med gift fra ALK og Pharmacia. Positiv prikktest ved konsentrasjon lik eller lavere enn henholdsvis 300 og 100 µg/ml ble regnet som diagnostisk for vepseallergi. Hudreaksjon tilsvarende $\frac{2}{3}$ eller mer av histaminkontroll på 1 mg/ml ble klassifisert som positiv, $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ av kontrollen som usikkert positiv og mindre enn dette negativ. Spesifikk IgE var målt med Pharmacia CAP- eller RAST-metode. IgE klasse 2 eller over ble klassifisert som positiv, klasse 1 usikkert positiv og klasse 0 negativ.

Gjennomføring av vaksinasjon

Behandlingen bestod av subkutane injeksjoner i overarmen av vespulagift, som er den aktuelle vepsegift i Norge (18). Startdosen var 10 SQ-U vepsegift, økende ukentlig i 20–22 uker til vedlikeholdsdose på 100 000 SQ-U, som er dokumentert effektiv (19). To pasienter fikk høyere startdose på grunn av tidligere vaksinasjon mot vepseallergi. Vedlikeholdsdosen ble injisert hver 6. uke. Etter eventuell dosereduksjon i vedlikeholdsfasen ble dosen i henhold til vaksinasjonsprotokollen gradvis økt til vedlikeholdsdose igjen. Vedlikeholdsfase ble regnet fra nådd vedlikeholdsdose til avsluttet behandling.

I oppdosingsfasen ble det registrert om dosen ble økt, forble uendret eller redusert. Uendret eller redusert dose ble definert som avvik. I vedlikeholdsfasen ble også alle avvik fra vaksinasjonsprotokollen registrert. Årsak til avvik ble kategorisert som langt opphold mellom to injeksjoner (> 7 dager

økt intervall), bivirkning ved foregående injeksjon, interkurrent sykdom, restikk, feilinjeksjon eller ukjent. Årsak til behandlingsavslutning ble registrert.

Bivirkninger

Pasientene ble overvåket i 30 minutter etter hver injeksjon og ved neste anledning spurt om senreaksjoner. Alle reaksjoner på behandlingen ble registrert som enten lokale eller systemiske bivirkninger (symptomer utenfor injeksjonsstedet). Systemiske bivirkninger ble klassifisert etter et etablert graderingssystem (20). Behandlingsinstruksen angav at infiltrat på injeksjonsstedet over 8 cm eller systemiske bivirkninger skulle medføre endring av neste dose. Pasientens oppfatning om bivirkninger ble registrert.

Effekt

Vepsestikkepisoder etter behandlingsstart (restikk) ble registrert fra spørreskjemaer utfyllt av pasientene. Allergitester etter behandlingsavslutning ble sammenliknet med resultatet før oppstart. Pasientens følelse av trykkghe og tilfredshet med behandlingen ble registrert. Forskrivning, opplæring i bruk, bærerfrekvens og bruk av adrenalin ved restikk ble registrert.

Statistikk

Alle tall er gitt som median med spredning i parentes. Khikvadrat ble beregnet for 2×2 tabell med tilhørende p-verdi for statistisk signifikans mellom grupper. P-verdier $< 0,05$ ble regnet som signifikante.

Resultater

Ved behandlingsstart var median alder for kvinner og menn henholdsvis 49 år (19–68 år) og 42 år (14–78 år).

Alle pasientene hadde anamnestic hatt systemisk reaksjon på vepsestikk. 37 pasienter hadde hatt påvirkning av respirasjon og/eller sirkulasjon, og to generell urticaria og følt seg uvel. 36 av 39 hadde positiv prikktest og/eller spesifikk IgE i serum, tre hadde usikkert positive allergitester.

29 pasienter nådde definert vedlikeholdsdose. Median oppdoseringstid var sju måneder (1–12 måneder). Tre pasienter ble oppdosert til vedlikeholdsdose uten avvik. Median tid i vedlikeholdsfase var 42 måneder (8–86 måneder). 22 pasienter var i vedlikeholdsfasen over tre år, hvorav to over fem år. På grunn av avvik og påfølgende ny oppdosering ble 28 % av injeksjonene i vedlikeholdsfasen ikke gitt med høyeste dose. Ti pasienter nådde aldri definert vedlikeholdsdose og hadde median behandlingsslengde 13 måneder (1–96 måneder).

Tabell 1 viser årsakene til avslutning av behandling. 11 pasienter hadde ikke journalført årsak til avslutning. Sju av disse returnerte spørreskjemaet, seks oppgav praktiske problemer som årsak til behandlingsavslutning.

Av totalt 2 254 gitte injeksjoner var det registrert avvik i 462 (20 %). Pasienter som

Tabell 1 Årsak til behandlingsavslutning registrert i journal, antall pasienter

Ferdigbehandlet	23
Sykdom/svangerskap	2
Praktiske problemer	2
Bivirkninger	1
Ukjent	11
Sum	39

ikke ble ferdigbehandlet, hadde flere avvik som skyldtes for langt opphold mellom injeksjonene enn ferdigbehandlede pasienter ($p = 0,016$).

Det ble oppdaget seks feilinjeksjoner. To reaksjoner ble registrert, én lokal og én uspesifikk systemisk.

Bivirkninger

Det ble registrert bivirkninger ved 107 av totalt 2 254 injeksjoner (4,7 %). Det var færre systemiske bivirkninger i vedlikeholdsfasen enn i oppdoseringsfasen ($p < 0,005$). 23 av 39 pasienter hadde systemisk bivirkning minst én gang, men bivirkningene var stort sett milde (tab 2). Det var to sykehusinnleggelser, én på grunn av respirasjonsbesvær og én på grunn av generell urticaria. På spørreskjemaet rapporterte 14 av 30 pasienter å ha hatt bivirkninger.

Effekt

Fra spørreskjemaene registrerte vi opplysninger om 26 restikk under og etter behandling fordelt på 20 pasienter. Ferdigbehandlede fikk fem restikk, to med systemisk reaksjon, hvorav én med mulig påvirkning av respirasjon og/eller sirkulasjon. Pasienter under pågående behandling, eller som hadde avbrutt behandlingen, fikk de resterende 21 restikkene, hvorav åtte gav systemisk reaksjon, to med mulig respirasjons- og/eller sirkulasjonspåvirkning. Ved alle bortsett fra ett restikk var det svakere reaksjon enn før behandling, én hadde liknende reaksjon. Tre av ti med systemisk reaksjon kontaktet lege.

Tabell 2 Antall injeksjoner som gav systemiske bivirkninger (20)

<i>Grad 1. Uspesifikke symptomer</i> Sannsynligvis ikke IgE-medierte, f.eks. ubehag, hodepine, leddsmerter	20
<i>Grad 2. Milde systemiske</i> Mild rhinitt eller astma som svarer adekvat på antihistaminer eller beta 2-agonist spray	16
<i>Grad 3. Ikke-livstruende systemiske</i> Urticaria, angioødem eller alvorlig astma som svarer godt på behandling	1
<i>Grad 4. Anafylaktiske</i> Umiddelbar reaksjon med kløe, rødme, luftveisobstruksjon osv. som krever intensiv behandling	1
Sum systemiske bivirkninger	38

11 pasienter ble allergitestet etter behandlingsavslutning, én pasient hadde gått fra positiv til negativ reaksjon på prikktest.

21 av 30 pasienter svarte at behandlingen gjorde dem mindre redd for vepsestikk. 29 av 30 var fornøyd med behandlingen totalt sett, én var usikker.

Akuttberedskap

Alle pasientene fikk skrevet ut adrenalin som akuttberedskap. Sju av 30 (23 %) oppgav at de ikke hadde fått opplæring i bruk av adrenalinsprøyte. 25 pasienter (83 %) svarte at de i behandlingsperioden alltid bar adrenalin med seg i vepsesesongen. For vepsesesongen 2000 oppgav 22 av 30 pasienter alltid å ha båret adrenalin.

Etter restikk satte tre av ti pasienter med systemisk reaksjon adrenalin. Adrenalin ble i tillegg satt av én pasient uten reaksjon og én med lokalreaksjon.

Diskusjon

Allergivaksinasjon er en krevende behandling med potensielt alvorlige bivirkninger. Indikasjonsstillingen for behandlingsstart ved Ullevål universitetssykehus var hovedsakelig i tråd med internasjonale anbefalinger (21). Hos noen få pasienter ble behandling igangsatt uten at kriteriene var oppfylt. Årsaken til dette var gjentatte kraftige urtikarielle reaksjoner eller «klinisk sikker anafylaksi» og grenseverdier ved allergitester.

Labil astma, graviditet, immunopatii, malignitet og hjerte- og karsykdom er relative kontraindikasjoner og må veies opp mot risiko for ny, alvorlig vepsestikkreaksjon. Dårlig motivasjon eller etterlevelse hos pasienten er en absolutt kontraindikasjon (20).

Undersøkelsen er gjort på voksne og har ikke sikker relevans for barn.

Ved allergivaksinasjon kan man skille mellom rask (rush), langsom og cluster oppdosering (21). I vårt materiale var oppdoseringen langsommere enn i mange andre studier (9, 11, 13, 16, 22–24). Rask oppdosering gir raskere beskyttelse, mens langsom oppdosering vanligvis er bedre tolerert (21). I annen litteratur når nesten alle pasienter vedlikeholdsdose (13, 22–26). Dette var ikke tilfelle i vår undersøkelse. Tre firedeler av pasientene som nådde vedlikeholdsfase, ble vedlikeholdsbehandlet i over tre år. Internasjonalt har det vært diskusjon om behandlingsslengden. Nå anbefales minst fem års vedlikeholdsbehandling dersom pasientene har hatt en alvorlig anafylaktisk reaksjon på vepsestikk (14, 27, 28).

I de fleste internasjonale studier (13, 22, 23, 29) blir en større andel pasienter ferdigbehandlet enn i vår studie, men noen undersøkelser er på linje med det vi fant (5, 26). Bortsett fra bivirkninger gjøres det ikke rede for andre årsaker til behandlingsavbrudd i disse studiene. Vår undersøkelse tyder på at praktiske problemer var en viktig årsak til at pasienter ikke ble ferdigbehandlet.

Vi fant signifikant flere bivirkninger i oppdoseringsfasen enn i vedlikeholdsfasen. Dette samsvarer med andre arbeider (21). Imidlertid rapporterer mange en lavere andel systemiske bivirkninger enn det vi fant (9, 12, 13, 16, 21–26).

En mulig årsak kan være at vi har registrert alle journalførte uregelmessigheter. Antall som avbrøt behandling på grunn av bivirkninger og alvorlighetsgraden av registrerte bivirkninger tilsvarer tall i andre studier (16, 22, 29).

I vår undersøkelse oppgav flere enn forventet en systemisk reaksjon ved restikk, men disse synes å ha vært mindre alvorlige enn initialreaksjonen.

I og med at undersøkelsen er retrospektiv er effektdataene imidlertid beheftet med stor usikkerhet.

Pasientene oppgav å være fornøyd med behandlingen, og mange var blitt mindre redd for nye vepsestikk.

Imidlertid kan oppfølgingsstudier tyde på at beskyttelsen avtar fem år etter avsluttet behandling (14, 27). Dette understreker betydningen av at pasienten alltid har adrenalin tilgjengelig.

I vår studie oppgav tre av fire at de alltid hadde med seg adrenalin i vepsesesongen. Dette er flere enn angitt i en annen studie (30). Imidlertid satte flertallet med systemisk reaksjon ikke adrenalin, og enkelte pasienter gjorde det på feil indikasjon. Dette tyder på at det er behov for bedre opplæring om adrenalinberedskap.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

4. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579–87.
5. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 735–40.
6. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J, WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 555–62.
8. Hunt KJ, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299: 157–61.
14. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385–90.
20. Malling HJ, Weeke B. Position paper on immunotherapy. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 9–35.
21. Müller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 37–46.
22. 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: 775–80.
27. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 298–305.
28. Graft DF, Golden DBK, Reisman RE, Valentine MD, Yunginger JW. (Committee on Insects) Position statement. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 573–5.