

Legemidler i praksis

Allergivaksinasjon – hvorfor og hvordan

Allergivaksinasjon, hyposensibilisering og allergenspesifikk immunterapi er betegnelser som brukes på en allergologisk behandlingsmetode som består av subkutan injeksjon av allergenekstrakt. Ved dette tilstreber man en endret immunologisk respons på et sykdomsfremkallende allergen slik at symptomene reduseres. Behandlingsformen har vært omdiskutert. Dette kan skyldes at en del allergener har vært dårlig karakterisert, at virkningsmekanismene er ufullstendig klarlagt, at varigheten på behandlingen er omdiskutert, at behandlingen innebærer risiko for alvorlige bivirkninger og at kostnadsaspektet har vært uavklart.

Allergivaksinasjon er i dag den eneste behandlingsformen som kan påvirke det naturlige forløpet av allergisk sykdom. Allergener med godt dokumentert effekt er godt karakterisert, og virkningsmekanismene begynner å bli bedre kartlagt. Kliniske erfaringer hva gjelder effekt, sikkerhet og kostnad-nytte-forholdet blir stadig bedre dokumentert.

Trygg og effektiv behandling forutsetter allergologisk kompetanse og erfaring samt en riktig organisert virksomhet. Sammenliknet med andre land er det i Norge langt frem før behandlingsskapiteten for allergivaksinasjon er tilfredsstillende.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Allergivaksinasjon er per i dag den eneste behandlingen vi kjenner til som kan redusere eller kurere en allergisk sykdom (1). Den kliniske effekten vises gjennom mindre følsomhet for allergener i hud, øyne, nese og bronkier, mindre spesifikk og uspesifikk hyperreaktivitet i luftveiene og mindre sene astmatiske reaksjoner (2, 3). Det er også holddepunkter for at allergivaksinasjon har en forebyggende effekt i forhold til det å bli sensibilisert for nye allergener og i forhold til at barn med høysnue skal utvikle astma (4). Effekten ser ut til å vare i minst seks år etter avsluttet behandling. Undersøkelser tyder på at allergivaksinasjon er mest effektivt dersom den startes tidlig i forløpet av den allergiske sykdommen, før det er oppstått irreversible strukturelle forandringer i luftveiene. Anbefalt behandlingstid er tre år ved pollen- og dyrealergi og fem år ved insektsallergi (5–8).

Den biologiske effekten vises gjennom redusert bronkial, nasal, okkuler og kutan reaktivitet. Dette innebære at mengde allergen nødvendig for å utløse en allergisk reaksjon øker, frigjøringen av allergiske mediatorsubstanser reduseres og tilstrømningen av betennesceller går ned. Celler og vev blir dermed mindre følsomme for allergenet. Effektene er allergenspesifikke og skyldes sannsynligvis flere forhold. Blokkerende IgG4-antistoffer ser ut til å kunne binde antigenene før de når IgE-molekylene på overflaten av mastceller og basofile granulocytter. Dermed blokkeres den allergiske reaksjonen. Allergivaksinasjon ser ut til å gi en forskyvning i balansen mellom CD4-positive Th1- og Th2-celler til fordel for de førstnevnte. Th1-celler hemmer syntese av IgE-molekyler gjennom danning av interferon- γ og interleukin-2, -3 og -12. Det dannes IgE-modulerende CD8-positive T-celler. Antall mastceller og eosinofile granulocytter reduseres. Det samme gjør deres frigjøring av mediatorsustanser.

En toleranseutvikling i perifere T-celler ser også ut til å være et sentralt element i vellykket allergivaksinasjon. Dette innebærer en hemmet respons i form av redusert celledeling og redusert cytokinrespons som følge av kontakt med hovedallergenet. I den forbindelse er en T-cellesubtype, ulik Th1 og Th2, påvist. Den har fått benevnelsen T_{reg} -celler. Disse er, sammen med Th1-celler, i stand til å hemme en allergisk Th2-cellerespons. Økt produksjon av interleukin-10 og transformerende vekstfaktor- β (TGF- β) i antigenspesifikke T-celler er sentralt (9).

Når er allergivaksinasjon aktuelt?

Ved tre- og gresspollenallergi er allergivaksinasjon i første rekke aktuelt dersom pasienten har utilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak og optimal medikamentell behandling. Utvikling av bronkial hyperreaktivitet eller astma styrker indikasjonen.

Ved hunde-, katte- og middallergi er allergivaksinasjon aktuelt ved utilstrekkelig symptomlindring av eksponeringsreducerende tiltak og ved behov for regelmessig systemisk steroidbehandling.

Ved bi- og vepseallergi skal allergivaksinasjon tilbys barn og voksne med generelle insektsstikkreaksjoner som omfatter respirasjons- og sirkulasjonsorganene. Behandlingen kan tilbys voksne med generell reaksjon på insektsstikk i form av urticaria, særlig ved kjent eller mistenkt hjertesykdom.

Allergivaksinasjon skal generelt ikke gis ved alvorlig hjerte- eller karsykdom. Slike pasienter har økt mortalitet ved anafylaksi. Man må imidlertid vurdere om en mulig ukontrollerbar reaksjon på for eksempel insektsstikk kan være en større trussel enn en mer kontrollerbar reaksjon i forbindelse med allergivaksinasjon. Behandlingen skal heller ikke gis ved alvorlig atopisk dermatitt eller astma som ikke er under regelmessig kontroll, ved mangeårig astma med irreversible forandringer i bronkiene, ved andre alvorlige lungesykdommer eller ved andre immunologiske sykdommer. Maligne sykdommer er i utgangspunktet også en kontraindikasjon. I tilfeller der kreftsykdommen ikke er livstruende, kan allergivaksinasjon likevel overveies.

Behandlingen skal ikke gis til barn under fem år, fordi allergi- og astmadiagnostikk hos småbarn kan være vanskelig, og det naturlige forløpet av tilstanden uforutsigbart. Allergivaksinasjon skal heller ikke startes under svangerskap, men vedlikeholdsbehandling kan opprettholdes. Behandling

! Hovedbudskap

- Allergivaksinasjon kan redusere, eventuelt kurere allergi
- Allergivaksinasjon forutsetter høy allergologisk kompetanse hos behandler og motiverte pasienter
- Behandlingskapasiteten for allergivaksinasjon er ikke tilfredsstillende

Sverre K. Steinsvåg

sverre.steinsvag@sshf.no
Øre-nese-halsavdelingen
Sørlandet Sykehus
4604 Kristiansand
og
Øre-nese-halsavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus

Erik Florvaag

Seksjon for klinisk spesialallergologi
Yrkesmedisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Ramme 1

Forslag til behandlingsforløp ved allergivaksinasjon

Primærlegen

- Stå for klinisk allergidiagnostikk og påvisning av spesifikt IgE (serologisk eller ved prikktest)
- Sørge for optimal lokal og systemisk antiallergibehandling
- Informere om saneringstiltak

Ved manglende effekt eller ved manglende pasientfredshet og rhinokonjunktivitt, eventuelt med begynnende bronkial reaktivitet, henvises pasienten til spesialist med kompetanse i allergivaksinasjon.

Spesialist med kompetanse i allergivaksinasjon etter mottatt henvisning

- Verifisere allergidiagnosen
- Besørge lungefunksjonsvurdering
- Informere om allergivaksinasjon
- Oppdosere og starte vedlikeholdsbehandlingen
- Informere og instruere primærlegen

Ved ukomplisert behandlingsforløp hos motivert pasient overtar primærlege med interesse for og kompetanse i allergivaksinasjon vedlikeholdsbehandlingen, men med årlige kontroller hos spesialist

med β -reseptorblokkere og dårlig pasientetterlevelse (compliance) er også kontraindikasjoner, førstnevnte fordi slike medikamenter kan redusere effekten av adrenalin i tilfeller der anafylaktiske reaksjoner oppstår.

Hvordan allergivaksinasjon skal gis

Lege med interesse, erfaring og kompetanse innen allergologi, allergivaksinasjon, overvåking og behandling av komplikasjoner skal ha det formelle ansvaret og bør være til stede der behandlingen gis (ramme 1) (10). Den praktiske gjennomføringen kan eventuelt delegeres til sykepleier med tilsvarende interesse, erfaring og kompetanse. Når det er hensiktsmessig og faglig forsvarlig, kan vedlikeholdsbehandlingen gjennomføres av primærlege. I slike tilfeller må nødvendig opplæring organiseres. Det må etableres sikre rutiner for rask kontakt mellom spesialist og primærlege ved problemer.

Allergivaksinasjon forutsetter påvist IgE-mediert allergisk sykdom mot det aktuelle allergen. Påvisning av allergi baseres på en grundig sykehistorie som dokumenterer sammenheng mellom eksponering og sykdom, positiv prikktest for den aktuelle allergenektstrakt og/eller målbart spesifikt IgE mot det aktuelle allergen i serum.

Det må alltid dokumenteres om det forligger bronkial astma og/eller bronkial hyperaktivitet. I tillegg til klinisk undersøkelse gjøres lungefunksjonsundersøkelse før og etter bruk av β -2-agonist. I tillegg bør det, hvis nødvendig, utføres bronkial reaktivitetstest med histamin eller metakolin eller indirekte bronkial reaktivitetstest på tredemølle, med eller uten samtidig kuldeprovokasjon.

Eksponeringsreducerende tiltak skal være gjennomført så langt som praktisk mulig før oppstart. Under behandlingen må eksponering mot det aktuelle allergen og andre allergener pasienten eventuelt måtte være sensibilisert mot, forhindres eller begrenses i størst mulig grad. Grundig informasjon om formål, gjennomføring og sikkerhetstiltak er nødvendig for å sikre best mulig pasientetterlevelse (e-ramme 2).

Allergivaksinasjon skal utføres i lokaler der pasientene kan overvåkes. Det må være umiddelbar tilgang til akuttrom med adrenalin til subkutan (1 mg/ml = 0,1 %) og intravenøs (0,1 mg/ml = 0,01 %) injeksjon, β -2-agonister på forstøverapparat, dosespray med spacer eller pulverinhalator, glukokortikosteroider til peroral og/eller intravenøs administrasjon og antihistaminer til peroral og/eller intravenøs administrasjon. Det må også finnes utstyr til intubasjon, oksygen på maske og kanyler og sprøyter for injeksjon av legemidler.

Såkalt clusterregime anbefales som standard oppdoseringsmetode. Dette innebærer injeksjoner med halvtimes intervaller ved ukentlige polikliniske konsultasjoner. Oppdoseringstiden er sju uker. Alutard SQ-ekstrakt benyttes. Hurtigregime kan benyttes dersom lang reiseavstand eller nær forestående pollen- eller insektssesong tilsier dette. Dette består av injeksjoner med timers mellomrom. Oppdoseringstiden er fire dager. Pasienten bør være innlagt i spesialavdeling (10). Overgang fra oppdoseringsbehandling til vedlikeholdsbehandling skjer ved at vedlikeholdsdosen gis med gradvis økende intervall – to, fire og åtte uker. Deretter gis vedlikeholdsdosen hver åttende uke (\pm 2 uker).

Det finnes situasjoner der ny dose ikke skal gis, eventuelt justeres. Det dreier seg om overskredet intervall, ustabil/uavklart astma, allergeneksponering, infeksjonssykdommer og/eller manglende bruk av antiallergisk og antiastmatisk medikasjon (10).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har mottatt forelesningshonorar og deltatt på faglige møter sponset av ALK.

e-ramme 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Bousquet J, Demoly P, Michel F. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 38–42.
2. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969–74.
3. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). Oxford: Cochrane Library, 2000.
4. Möller C, Dreborg S, Ferdousi H et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–6.
5. Des Roches A, Paradis L, Knani J et al. Immunotherapy with standardised Dermatophagoides pteronyssimus extract. V. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430–4.
6. Des Roches A, Paradis L, Menardo J-L et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssimus extract, VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450–3.
7. Durham S, Walker S, Varga E et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–75.
8. Møller C, Hahn G, Poulsen L et al. Safety of allergen specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side effects during induction treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 30: 1423–9.
9. Akdis C, Blasser K, Akdis M. Genes of tolerance. *Allergy* 2004; 59: 897–913.
10. Dreborg S, Florvaag E, Steinsvåg S et al. Norsk kvalitetsdokument for hyposensibilisering. Oslo: Den norske lægeforening, 2002.