

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Specifik immunterapi til børn med luftvejsallergi

Af Susanne Halken*

Forkortelser

SIT	Specifik immunterapi
SCIT	Subkutan immunterapi
SLIT	Sublingual immunterapi
OAS	Oralt allergisyndrom
SMD	Standardized mean difference

Astma og »høfeber« forekommer hyppigt blandt børn, og der er en høj grad af komorbiditet, således at børn med astma ofte også har høfeber og omvendt. Imidlertid har mange børn med allergisk rinit også en ikke erkendt astma. Således har en nyere australsk prospektiv undersøgelse vist, at børn med allergisk rinit havde en tre gange højere risiko for også at få astma.

Størstedelen af børn med astma og/eller rinit har også allergi. I Danmark har børn med allergisk astma hyppigst allergi over for husstøvmider og pelsdyr, medens børn med allergisk rinit oftest har allergi over for birkepollen og græspollen.

Børn med allergi over for husstøvmider og pelsdyr har ofte også allergisk rinit med helårssymptomer.

* Hans Christian Andersen Børne-hospital, Odense Universitetshospital

Det er i de senere år erkendt, at både astma og allergisk rinit ofte er forbundet med nedsat livskvalitet og nedsat indlæringssevne – også trods farmakologisk behandling.

Farmakologisk behandling af allergiske luftvejssygdomme hos børn

Størstedelen af børn med allergisk rinit kan behandles sufficient med non-sederende antihistaminer og nasalsteroid, men der er ofte problemer med compliance, og en del børn med allergisk rinit er ikke velbehandlede.

Børn med astma er som regel velbehandlede med daglig lavdosis inhalationssteroid og β_2 -agonist ved behov. Effekten af inhaleret steroid til både næse og lunger ophører ved behandlingsophør, og der er ikke forebyggende effekt med hensyn til udvikling af astma.

Specifik immunterapi (SIT) = hyposensibilisering = allergivaccination

Ved SIT induceres forandringer i T-celle- og antistof-reaktionerne ved eksposition for allergenet, og der induceres dermed tolerans over for det pågældende allergen.

SIT er den eneste behandling, som er vist at have potentiale til at modificere det naturlige forløb af allergisk

sygdom. SIT har i ca. 100 år været anvendt som subkutan behandling (SCIT), og der er udviklet standardiserede produkter af høj kvalitet.

I de sidste årtier er der også udviklet produkter til oral behandling. Der er talrige undersøgelser med oral immunterapi, som især i starten var administreret som dråber i meget varierende koncentrationer og først senere som sublinguale tabletter (SLIT) med tilstrækkeligt højt indhold af major allergener.

De første undersøgelser af oral immunterapi har derfor også vist meget varierende resultater uden overbevisende effekt. Indtil for nylig har niveauet af evidensen for SLIT til børn været lavt; men i de senere år er der i en del store randomiserede, blindede undersøgelser af høj kvalitet med SLIT-tabletter med standardiseret og højt allergenindhold fundet overbevisende effekt.

World Allergy Organization (WAO) har i 2007 publiceret anbefalinger for standardisering af kliniske undersøgelser med SIT ved luftvejsallergi, hvilket har medført en bedre kvalitet af de senere undersøgelser. Da patienterne i disse studier samtidig får symptomatisk behandling med både antihistamin og nasalsteroid, er den fundne effekt også tilsvarende bedre

end optimal symptomatisk behandling.

Der har været uenighed om værdien af SIT, hvilket utvivlsomt har kunnet tilskrives:

- forskellige holdninger til betydningen af allergi for astma og rinit
- varierende kvalitet af allergenekstrakterne
- varierende kvalitet af ældre studier
- ressourceforbruget til behandlingen
- risikoen for alvorlige bivirkninger

Imidlertid er der er i dag ikke tvivl om værdien af SIT, når behandlingen anvendes korrekt.

Forudsætninger for SIT

SIT kan være et behandlingstilbud til børn med allergisk astma/rinit, hvor hovedparten af symptomerne kan tilskrives et eller få allergener, og hvor symptomatisk behandling med inhalationssteroid/nasal steroid i lav-moderat dosis og antihistamin ikke er tilstrækkelig eller acceptabel.

Af sikkerhedsmæssige årsager kan behandlingen kun gennemføres, hvis eventuel astma er velbehandlet og stabil med normal lungefunktion.

SCIT anbefales ikke til børn under 5 år, og der mangler undersøgelser og erfaring med SLIT til børn under 5 år.

Virker SIT på allergisk rinit og astma?

Der foreligger flere gode metaanalyser af dobbeltblindede, randomiserede studier, som også inkluderede en del børnestudier, som har vist, at SCIT har en signifikant og klinisk relevant effekt på både allergisk rinit og allergisk astma med hensyn til symptomreduktion og behov for symptomatisk behandling.

For astma er det desuden fundet, at SCIT reducerede risikoen for svære astmaanfald og nedsatte den bronkiale hyperreaktivitet, mens der ikke er fundet konsistent effekt på lungefunktionen. Denne effekt er primært vist for SIT med husstøvmide og pollenal-

Box 1. Indikationer for SIT.

Allergisk rinokonjunktivitis og eller let til moderat astma og påvist symptomgivende allergi over for græs, birk, husstøvmider eller evt. kat, hvis:

- symptomerne med sikkerhed kan tilskrives allergi over for et eller få allergener
- der er dokumenteret effekt af allergivaccination med det/de relevante allergen(er), og der findes relevante allergenekstrakter af høj kvalitet
- der er utilstrækkelig symptomkontrol efter farmakologisk behandling og evt. allergensanering
- der er bivirkninger af farmakologisk behandling

lergener (birk og græs), men ikke konsistent med dyrehårsallergener, hvilket dog også afspejler, at de fleste studier er lavet med husstøvmider og pollen. Der findes enkelte studier, som også har vist effekt ved allergi over for kat.

Talrige undersøgelser og flere meta-analyser også på børn har vist, at SLIT er effektiv til både allergisk rinit og allergisk astma. Især et par nyere store studier med græstablet SLIT til børn med allergisk rinit, har vist signifikant og klinisk relevant effekt.

Der er påvist effekt af SLIT med husstøvmideallergenekstrakt til børn med allergisk astma, men ikke allergisk rinit.

I en ublindt, randomiseret undersøgelse af børn med husstøvmideallergi fandtes både SCIT og SLIT mere effektive end farmakologisk behandling.

Effekten af SLIT synes at være lige så god hos børn som hos voksne med allergisk rinit.

Der er få gode studier på voksne, som har sammenlignet SLIT med SCIT, og i disse fandt man, at SLIT var ligeså effektivt som SCIT. Desuden tyder mange indirekte sammenligninger på, at effekten af SLIT er på højde med effekten af SCIT. Et enkelt ublindt, randomiseret børnestudie tydede på, at effekten af SLIT med husstøvmideallergen til børn med allergisk astma/rinit og husstøvmideallergi var ligeså god som af SCIT.

I et nyt kritisk review er det vurderet, at der ved allergisk rinit og græspollenallergi er bedre evidens for

SLIT end for SCIT. Undersøgelser af effekten af SLIT var af en bedre kvalitet end de tidligere undersøgelser af SCIT.

Hvor stor er effekten af SIT?

Da de forskellige studier ikke har anvendt samme effektmål og anvender forskellige scoringssystemer, er det vanskeligt at give absolutte tal for effekten af SIT.

I de seneste metaanalyser har man derfor valgt at anvende standardized mean difference (SMD), som giver effektstørrelsen i standard deviations-enheder, og denne værdi er uafhængig af den anvendte måleskala.

Bortset fra effekten af SLIT til børn med astma er disse oplysninger fra metaanalyser med både børn og voksne, men undergruppeanalyser tyder på, at effekten hos børn svarer til effekten hos voksne.

Ved vurdering af effekten målt ved SMD betegnes med nogen usikkerhed et resultat på 0,2-0,3 som ringe, omkring 0,5 som middel og >0,8 som god effekt. Ved SCIT til allergisk rinit er SMD -0,73, -1,59 og -0,57 for henholdsvis de kombinerede symptom-score, nasal symptom-score og medicinscore. Ved SCIT til allergisk astma er SMD [95 %CI] -0,72 [-0,99; -0,44] og -0,80 [-1,13; -0,48] for henholdsvis de kombinerede symptom-score og medicinscore og bedst for husstøvmider (SMD: 0,78) og pollen (SMD: 0,66) hvorimod der ikke var signifikant effekt for pelsdyr og multiple allergener.

I ovenstående metaanalyser er

medtaget studier med både sublinguale dråber og tabletter med forskellige doser og forskellig behandlingsvarighed. Det er kendt, at SLIT med tabletter med høj dosis og behandling i mindst et år er mest effektiv, hvorfor værdierne for SMD har betydelige sikkerhedsintervaller og derfor er usikre og må betragtes som minimumsværdier. Det er vist, at SLIT med græspollenallergener til børn med allergisk rinit reducerede både symptomer og behov for medicin signifikant i en størrelsesorden, som er klinisk relevant – med en reduktion på ca. 40 % mere end symptomatisk behandling med nasalsteroid og antihistamin.

SIT og OAS

Der er enkelte studier på voksne, som indikerer, at SCIT kan have en begrænset effekt på symptomerne ved pollenrelaterede krydsreaktioner med oralt allergisyndrom (OAS), mens andre undersøgelser ikke har fundet en sådan effekt på OAS. Der er ingen konklusive data, ingen data på børn og ingen data vedrørende SLIT.

Langtidseffekt?

Der er tidligere demonstreret langtidseffekt af SCIT i op til 7 år efter endt behandling, og nye undersøgelser tyder på, at der også er langtidseffekt af SLIT. Det er foreløbigt vist i op til 1 år efter 3 års behandling med græspollenallergener og husstøvmideallergener hos voksne. Der er endnu

sparsom dokumentation for langtids-effekt hos børn.

Forebyggende effekt?

Der er en del undersøgelser, der tyder på, at SIT har potentiale til at ændre det naturlige forløb af allergisk rinit og nedsætte risikoen for, at børn med allergisk rinit udvikler astma.

Det er i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie vist, at SCIT i 2 år reducerede udviklingen af den bronkiale hyperreaktivitet og astma hos børn og unge voksne med husstøvmideallergi. I et andet stort randomiseret, kontrolleret, ublindt studie fandtes, at SCIT i 3 år reducerede udviklingen af astma med 45 % i op til 10 år efter behandlingsophør hos børn med allergisk rinit og græspollenallergi. Tilsvarende tyder randomiserede, ublindede undersøgelser på, at også SLIT har potentiale til at reducere den bronkiale hyperreaktivitet og udviklingen af astma hos børn med allergisk rinit og græspollenallergi, men der er ingen langtidsopfølgning. Aktuelt pågår der i Europa en stor randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret undersøgelse med 5 års opfølgning, som skal afklare, om SLIT i 3 år med græspollenallergen kan forbygge udviklingen af astma hos børn med allergisk rinit og græspollenallergi.

Nogle undersøgelser tyder på, at SCIT og SLIT også har potentiale til at forebygge udviklingen af nye allergier,

men ingen af disse undersøgelser er gode nok til, at der kan konkluderes noget sikkert.

Bivirkninger

Den alvorligste risiko ved SCIT er akut astma og anafylaksi. Svære systemiske anafylaktiske reaktioner er beskrevet ved behandling med SCIT, oftest hos patienter med svær astma og dårlig lungefunktion. Hyppigheden af anafylaksi er i en metaanalyse angivet hos op til 0,9 % af patienterne. Svære systemiske reaktioner er beskrevet hos op til 5,2 % af patienter og 0,1 % af givne doser. I en oversigt er der observeret bivirkninger hos 37 % af patienterne, langt hovedparten lette uden eller med minimalt behandlingsbehov.

Ved SLIT er de hyppigste bivirkninger forbigående, lette og lokale med især kløe i mundslimhinden, hvilket er observeret hos op til 75 % af behandlede patienter især i de første uger af behandlingen.

Der er også beskrevet kløe i næse, øjne og ører samt i sjældne tilfælde systemisk effekt med astma eller gastrointestinale symptomer. Der er imidlertid også beskrevet enkelte tilfælde af anafylaksi ved behandling med SLIT; overvejende ved behandling med høj dosis, flere allergener og ikke standardiserede allergener.

SCIT er en behandling med risiko for anafylaksi, hvorfor behandlingen skal udføres under overholdelse af internationale retningslinjer og med et optimalt akutberedskab. Ved SLIT er der beskrevet færre systemiske bivirkninger; men anafylaksi kan ikke udelukkes.

Indikationer for SIT

Hos børn med allergisk rinit eller astma og sikker allergi over for græs, birk, husstøvmider eller evt. kat kan SCIT overvejes, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af optimal symptomatisk behandling.

I tilfælde af astma er der dog kun sikker effekt ved let til moderat astma, ligesom risikoen for alvorlige

Box 2. Kontraindikationer ved SIT.

Absolutte kontraindikationer:

- Svære systemsygdomme, som immunologiske sygdomme, maligne sygdomme, betydende kardiovaskulære sygdomme og kroniske infektioner
- Behandling med beta-blokkere
- Alvorlige psykiske sygdomme

Relative kontraindikationer:

- Svær atopisk dermatitis
- Svær astma med vedvarende nedsat lungefunktion ($FEV_1 < 80$ % af forventet)
- Alder < 5 år

bivirkninger er størst ved svær/ustabil astma.

Aktuelt findes kun indikation for SLIT ved allergisk rinit og græspollenallergi; men der pågår talrige undersøgelser og indikationsområdet for SLIT vil utvivlsomt ændres hurtigt.

Før SIT skal der som minimum være overensstemmelse mellem en overbevisende sygehistorie og en positiv priktest eller specifikt IgE over for det pågældende allergen. Ved græs- eller birkepollenallergi er der sjældent tvivl om diagnosen; men man skal dog være opmærksom på andre mulige allergier, fx kan symptomer i sensommeren også skyldes skimmelsvampeallergi. Ved allergi over for pelsdyr er dokumentationen for effekt beskedent, og der er sjældent indikation for SIT – og slet ikke som alternativ til at undgå eksposition for pelsdyr i hjemmet.

Hvordan og hvor længe?

Ved SCIT startes med en opdoseringsfase med ugentlige, subkutane injektioner af det relevante allergen-ekstrakt i stigende doser i 15-20 uger, indtil vedligeholdelsesdosis er nået. Herefter gives vedligeholdelsesdosis hver 4.-8. uge til i alt 3 års behandling. Behandlingen skal udføres under anafylaksiberedskab af læger med speciel viden og erfaring med denne behandling til børn.

Dansk Selskab for Allergologi har udarbejdet »Standarder for allergenspecifik immunterapi«, som findes på selskabets hjemmeside (www.dansk-allergi.dk), ligesom der er udarbejdet en rapport »Akutberedskab ved procedurer med øget risiko for anafylaksi – specielt med henblik på allergenspecifik immunterapi«, som er udmeldt af Sundhedsstyrelsen, og som også findes på ovenstående hjemmeside.

Ved SLIT anbefales som regel ingen eller en kort opdoseringsfase (1-2 dage), hvor den/de første tabletter gives under observation og herefter behandles med en tablet dagligt. Tabletten placeres og holdes under tungen i 1 minut, hvorved tabletten opløses og herefter synkes.

Ved græspollenallergi anbefales, at behandlingen startes mindst 16 uger før sæsonen. Vedligeholdelsesbehandlingen med SLIT foregår hjemme. Behandlingsvarigheden for SLIT er ikke veldokumenteret, men nyere undersøgelser tyder på, at der er bedst effekt, hvis behandlingen varer mindst et år, og for græstabletten anbefales aktuelt 3 års behandling. Ved blodige indgreb, sår i mundhulen eller tab af en tand anbefales en uges pause med SLIT.

Praktiske anbefalinger ved anvendelse af allergenspecifik immunterapi er beskrevet og publiceret i en »pocket guide« udarbejde af GA2LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*) og EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).

Konklusion

Der er veldokumenteret effekt af SCIT hos børn med allergisk høfeber og mild/moderat astma og allergi over for græs, birk og husstøvmide.

Enkelte gode studier har også vist effekt ved allergi over for pelsdyr, især kat.

Der er stigende evidens for tilsvarende effekt af SLIT, især ved allergisk rinit og græspollenallergi, hvor evidensen nu er bedre end for SCIT. Der er også nu evidens for effekt af SLIT ved allergisk astma og husstøvmideallergi, men denne behandling er endnu ikke tilgængelig i Danmark.

Desuden tyder en del undersøgel-

ser på, at SIT har potentiale til at ændre det naturlige forløb af allergisk rinit og dermed nedsætte risikoen for, at børn med allergisk rinit udvikler astma, men der mangler flere gode langtidsstudier til at belyse denne effekt.

Ved behandling med SIT er der risiko for bivirkninger, som oftest er lokale og lette, men alvorlige systemiske bivirkninger inklusive anafylaksi kan også forekomme, især ved SCIT.

Ved SLIT forekommer hyppigt lette, lokale, forbigående bivirkninger og kun sjældent systemiske bivirkninger.

SIT bør overvejes som supplement til behandlingen af allergisk høfeber og let/moderat astma ved allergi over for græs, birk og birkepollenallergi hos børn, hvor en væsentlig del af symptomerne kan tilskrives allergi over for et eller få allergener, og hvor der ikke er tilfredsstillende effekt af optimal farmakologisk behandling i acceptable doser.

Ved svær græspollenallergi må SLIT overvejes, idet effekten er veldokumenteret, bivirkningerne færre og mindre alvorlige og administrationsmåden mere acceptabel og mindre ressourcekrævende både for familierne og sundhedssystemet.

På nuværende tidspunkt sætter medicintilskudsordningen dog en begrænsning, idet der kun er klausuleret tilskud til SLIT; men der kan søges enkelttilskud på bestemte indikationer.

I fremtiden er det muligt, at behandling med SLIT skal overvejes tidligere i sygdomsforløbet på grund af den mulige forebyggende effekt på sygdommens naturlige forløb.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.