
Hjälper hyposensibilisering vid allergi och astma?

Erkka Valovirta

Hyposensibilisering är en specifik behandling av IgE-medierad allergi. Med behandlingen minskar man känsligheten för de faktorer mot vilka patienten konstaterats vara allergisk och som förorsakar kliniskt påtagliga symtom. Denna antiinflammatorisk behandling minskar generellt den specifika IgE-medierade allergiska inflammationsreaktionen i målorganen: näsans slemhinna, ögats bindhinna och bronkialträdet.

Allergener spelar en uppenbar roll som orsak till och förvärrande av astma. Astma definieras som en kronisk allergisk inflammations-sjukdom i luftvägarna, ofta i kombination med förträngning av dessa. För vissa utvalda patienter är hyposensibilisering i dag en del av ett väl planerat behandlingsprogram av astma som i övrigt omfattar miljösanering, läkemedel och rehabilitering. (Här används termen hyposensibilisering, eng. desensitization fi. siedäytyshoito, även om termen allergenspecifik immunterapi nu rekommenderas.)

Under de senaste åren har det publicerats omfattande översikter av hyposensibilisering. I Finland följer man de rekommendationer [1] som Europeiska akademien för allergi och klinisk immunologi (EAACI) gav 1993. Världshälsoorganisationen gav 1998 ut internationella anvisningar för hyposensibilisering [2]. År 1999 publicerades en omfattande engelskspråkig lärobok om hyposensibilisering vid astma [3]. I Finland har heltäckande översikter och behandlingsföreskrifter publicerats under 1990-talet [4–7]. Finlands allergologi- och immunologiförening har tillsatt en kommitté som leds av författaren till denna artikel och vars uppdrag är att publicera en översikt av hyposensibilisering för Duodecims serie Käypä hoito (Relevant behandling). Den blir klar i

slutet av år 2000. Syftet med såväl de inhemska som de internationella rekommendationerna är att förenhetliga bruket av hyposensibilisering, så att man genom ett riktigt urval av patienter och en adekvat genomförd behandling kan garantera trygghet och effektivitet. Målet är att för hela landet skapa ett vårdnätverk för hyposensibilisering, så att allt fler patienter som uppfyller kriterierna för denna behandling också skall få den möjligheten. Den regionala organisationen, med vårdinstanser som fungerar smidigt samt personalutbildning, skall garantera att behandlingen är framgångsrik för utvalda patienter vars motivation och ordinationsföljsamhet är god tack vare ändamålsenlig patientinformation och undervisning. Målet är att påbörja hyposensibiliseringen i ett tidigt skede av den allergiska sjukdomen; det är ingen nytta av den vid långt gången

FÖRFATTAREN

Erkka Valovirta är specialist i pediatrik och i allergiska sjukdomar hos barn. Han är ansvarig läkare vid Turunseudun allergiakeskus och forskare vid barnkliniken vid Åbo universitetscentralsjukhus.

allergisk sjukdom som möjligen redan har lett till irreversibla vävnadsskador.

Trots att hyposensibilisering användes redan i början av 1900-talet, inledningsvis som empirisk behandling [8] och sedan 1940-talet utifrån av vetenskapliga undersökningar [9], har det gjorts endast få analyser av förhållandet mellan kostnaderna för och nyttan av hyposensibilisering [10] eller undersökningar av hur behandlingen påverkar patientens livskvalitet [11]. I WHO:s anvisningar uppmärksammas speciellt den IgE-medierade inflammationen vid allergiska sjukdomar och den verkan hyposensibilisering kan ha för att lindra denna inflammation [2].

Det har publicerats en stor mängd undersökningar som påvisat effekten av och säkerheten vid hyposensibilisering. Fortfarande efterlyser läkare och forskare ändå sådana undersökningar som rapporterar utebliven effekt eller oväntade biverkningar. En noggrann analys av sådana resultat kunde ge viktig kunskap om vilka patienter och vilka allergener man skall välja och om hur behandlingen skall genomföras.

Denna artikel koncentrerar sig på användningen av hyposensibilisering med injektioner vid behandlingen av astma, där symptomen hänför sig till en IgE-medierad allergi. I boken *Siedätyshoito — tehokas apu allergiaan* [4] finns en utmärkt översikt av hyposensibiliseringens immunologiska verkningar. Beträffande det praktiska utförandet av hyposensibiliseringen hänvisas till tidigare finländska artiklar [4–7].

Astma är en allergisk sjukdom

Det har konstaterats att allergi är en betydande riskfaktor vid astma. Vid expositions-tester där atopiska allergiker utsätts för inhaleda specifika allergener ser man en bifasisk respons, där en omedelbar reaktion inom några timmar följs av en fördröjd reaktion. Den distinkta kliniska bilden är under bägge faserna en reversibel förträngning av luftvägarna, som förmodas vara en direkt följd av inflammationen i deras slemhinnor [12]. Betydelsen av allergener vid orsaken till eller exacerbationen av astma varierar med åldern. Av astmatiska barn är 60 upp till 80 procent allergiska. Också hos unga vuxna har allergener stor betydelse vid astma. I fråga om vuxna anses allergener ha betydelse hos 50 procent. Det är omöjligt att undvika expositionen för många allergener och situationen kan inte heller alltid bemästras med sym-

tomatisk behandling. Under sådana omständigheter lönar det sig att på allvar överväga hyposensibilisering som en del av astmabehandlingen.

Verkan av hyposensibilisering vid astma

Man har visat att hyposensibilisering lindrar den omedelbara reaktionen när luftvägarna exponeras för allergener från katt eller *Ambrosia* (eng. ragweed, fi. tuoksukki) [13, 14]. Den fördröjda reaktionen vid allergenexpositionen avtar ännu mera än den omedelbara reaktionen, åtminstone hos barn som är överkänsliga för husdammskvalster [15]. Kliniskt var behandlingens resultat bättre hos de barn vars fördröjda reaktion avklingade än hos dem där detta inte skedde. Hos astmatiker som var överkänsliga för mögelsvampen *Alternaria* försvagades den omedelbara reaktionen inte alls, medan den fördröjda reaktionen avtog med 70 procent [16]. Mängden mediatorer i bronkskölningsvätskan har inte bestämts, och inte heller finns det uppgifter om biopsier av andningsvägarnas slemhinna i samband med hyposensibilisering.

Hyperreaktiviteten i luftrören hos astmatiker är förknippad med en eosinofil inflammation. Vid säsongbetingad allergisk astma ökar hyperreaktiviteten på grund av den intensiva expositionen under pollenperioden och avtar så småningom då den går över [17]. Flera undersökningar visar att hyposensibilisering inte enbart dämpar den allergiska reaktionen utan också leder till en minskning av den ospecifika hyperreaktiviteten. Efter tre års hyposensibilisering av astmatiker som var allergiska mot katt minskade bronkernas känslighet för inhaledat histamin signifikant. Sex år efter hyposensibiliseringen kunde detta fortfarande konstateras [18]. Hos patienter med allergisk snuva och överkänslighet för *Ambrosia* minskade hyperreaktivitet som utlöses av koksaltlösning [19]. Hos astmapatienter med björkallergi minskade känsligheten för histaminexposition signifikant efter två års behandling [20]. I denna undersökningen fann man en minskning av mängden eosinofilt basiskt protein (ECP) i serum hos hyposensibiliserade patienter signifikant i jämförelse med icke-behandlade patienter. Man undersökte också mängden ECP och ECA (eosinofil kemotaktisk aktivitet) i bronkskölningsvätskan, som var signifikant lägre under hyposensibiliseringens gång.

Målet med hyposensibilisering vid astma

Det omedelbara målet vid hyposensibilisering är att minska den reaktion som förorsakas av allergener dvs. lindra eller hejda allergisk snuva, konjunktivit och astma samt anafylaxi (vid överkänslighet för bi- och getinggift). Det långsiktiga målet är att hindra att en allergisk sjukdom breder ut sig så, att till exempel en patient med allergisk snuva också får astma eller att astman förvärras.

Man bör komma ihåg att i de allra flesta fall av astma hos både barn och vuxna är sjukdomen lindrig och kan hållas i schack med mediciner. Målet vid hyposensibilisering är en bättre lungfunktion, men i lindriga fall av astma kan de spirometriska förändringarna vara blygsamma, och man kan knappast förvänta sig någon betydelsefull effekt. Målet är också att minska symtomen och behovet av symptomatisk läkemedelsbehandling. I framtiden vore det önskvärt att göra undersökningar där hyposensibilisering utökar behandlingen av astma med etablerad medicinering och där effekten bedöms med hjälp av lungfunktionstester eller poänggraderade symtom. Ett annat tillvägagångssätt vore att påbörja hyposensibiliseringen som ett tillägg till vedertagen behandling, vilken därefter trappas ned och man utreder huruvida lungfunktionen och symtomens svårhetsgrad förblir på tidigare nivå. Sådana undersökningar har inte gjorts, men de är verkligen nödvändiga för att man skall kunna bedöma kostnadseffektiviteten av denna behandling i jämförelse med andra. I det skärpta ekonomiska läge som hälsovården befinner sig i är det allt viktigare att man vid bedömningen av nya behandlingsformer vetenskapligt kan påvisa att de har en positiv verkan och att man har en ordentlig utredning av förhållandet mellan kostnader och nytta [21].

Forskningsrön vid hyposensibilisering vid astma

Diskussionen om effekten av hyposensibilisering vid astma tog ny fart när Creticos och medarbetare [22] publicerade en undersökning där resultaten av hyposensibilisering mot Ambrosia vid astma hos vuxna var tämligen dåliga. En ansedd medicinsk journal hade en ledare om frågan [23]. Man ifrågasatte användningen av hyposensibilise-

ring vid astma och efterlyste undersökningar där effekten av hyposensibilisering jämförs med astmabehandling med inhaleda steroider eller som komplement till denna, så att man kan utröna ytterligare effekter av hyposensibilisering. Dessförinnan hade man emellertid publicerat en metaanalys av effekten av hyposensibilisering vid astma [24]. I denna sammanställning av resultaten från flera undersökningar konstaterades det att hyposensibilisering är effektiv vid behandling av allergisk astma. Samma grupp publicerade några år senare en Cochrane-översikt [25] och uppdaterade dessutom metaanalysen [26] 1999. I det senaste arbetet användes undersökningar som fyllde vissa kriterier, och de sammanlagda materialen analyserades med enhetliga metoder. Av totalt 187 undersökningar uppfyllde 54 urvalskriterierna. Den senare metaanalysen [25] verifierade resultatet från den tidigare [24]. De patienter som behandlats med hyposensibilisering hade färre astmasymtom och behövde färre astmamediciner. Såväl den ospecifika som den allergenspecifika hyperreaktiviteten i luftvägarna var lindrigare än i jämförelsegruppen, som behandlats med placebo. Effekten hade påvisats med allergener från husdammskvalster, hö, Ambrosia, katt, hund och mögelsvampen *Cladosporium*. Det betydelsefulla var att resultaten i de olika undersökningarna var mycket likartade, homogena. Det har gjorts en metaanalys också av undersökningar av hyposensibilisering hos barn [27]. Där fann man att man i åtta undersökningar kunde påvisa en effekt av hyposensibilisering med allergener från hö, husdammskvalster, katt, hund och *Cladosporium*. Resultaten var dock rätt heterogena.

Många problem saknar fortfarande en lösning:

- 1) Vilka är de kliniskt betydelsefulla allergenerna?
- 2) Vem är den idealiska patienten för hyposensibilisering?
- 3) Är resultatet bättre om patienten är överkänslig endast för ett allergen än om flera allergener har orsakat allergin?
- 4) Är behandling med ett enda allergenextrakt mer effektivt än samtidig behandling med flera allergener som patienten reagerar mot?
- 5) Vilken är den optimala längden för behandlingen?
- 6) Hur länge består effekten av behandlingen?
- 7) Vilket är förhållandet mellan kostnaderna och nyttan i jämförelse med andra behandlingsformer?

Tabell 1. Förutsättningarna för hyposensibilisering

Symtomgivande IgE-medierad allergi
Diagnosen är säkerställd
Behandlingen inleds av en specialistläkare som är förtrogen med behandling av allergiska sjukdomar
Patienten och föräldrarna till barnpatienter är motiverade för en behandling som räcker 3–5 år
Den allergiska sjukdomen befinner sig på ett tidigt stadium
Behandlingen genomförs och uppföljs med erforderlig sakkunskap
Patienten är minst fem år
Inga kontraindikationer föreligger

Indikationerna för hyposensibilisering vid astma

De allmänna förutsättningarna som krävs för hyposensibilisering anges i Tabell 1 och kontraindikationerna i Tabell 2. Hyposensibilisering kan komma i fråga vid allergiska astma som en del av den antiinflammatoriska behandlingen när allergenexposition inte kan undvikas. Tills vidare är det bäst att begränsa användningen av hyposensibilisering till astmapatienter som lider av pollenallergi eller till astmatiker med allergi mot djur, om astmasymtomen uppträder vid indirekt exposition eller i situationer där patienten i sitt arbete utsätts för damm från djur trots att nödvändiga skyddsåtgärder har tillgripits. Innan behandlingen inleds bör man försäkra sig om att astman är i god balans med adekvat behandling och att det med spirometri inte går att påvisa en bestående sänkning av ensekundsvärdet vid forcerad utandning (FEV_1). De skadliga biverkningarna är betydligt vanligare om ensekundsvärdet är lägre än 70 procent av referensvärdet [28]. Medan hyposensibiliseringen pågår bör man hela tiden se till att antiinflammatorisk och annan medicinerings är tillräckligt effektiv.

Bedömning av effekten

Avsikten med hyposensibilisering är att minska astmasymtomen, minska användningen av läkemedel och att förbättra livskvaliteten. Då man bedömer behandlingseffekten bör man främst beakta hur svåra al-

Tabell 2. Kontraindikationer för hyposensibilisering

<i>Absoluta</i>
Patientens ordinationsföljksamhet är dålig
Svår astma med talrika symtom
Svår astma som är i dålig balans
Svåra immunologiska sjukdomar såsom immunbrist eller malignitet
Autoimmun sjukdom
Behandling med betablockerare
Svår kardiovaskulär sjukdom
Svåra mentala störningar
Symtom som förorsakas av mat
Desensibilisering med extrakt från rumsdamm, bakterier eller mögelsvampar
Symtom som förorsakats av svamp pga. av fuktskador
Patienten får över 10 mg prednisolon/dygn oralt eller motsvarande dos av andra steroider
Graviditet
Amning
<i>Relativa</i>
Omfattande atopiskt eksem som förvärras av inhalede allergener

lergin och astman är. Inga laboratorietest kan mätta detta. I klinisk praxis är mängden mediciner som behövs ett mått på hur svår sjukdomen är och vilken effekt hyposensibiliseringen har haft. En patient som får vedertagen behandling befinner sig i ett optimalt tillstånd när lungfunktionen är god, behovet av bronkdilaterande medel är litet, anfall inte uppträder, sjukhusvård inte behövs, när han tål ansträngning väl och inte drabbas av nattliga attacker. Om den symptomatiska medicinerings minskar under dessa omständigheter medan hyposensibiliseringen pågår, är det ett tecken på att behandlingen har effekt.

För vetenskaplig registrering använder man arbetskrävande journaler för medicinerings och symtom. En användbar metod för uppföljning är den sk. visuella analoga skalan (VAS), som är en 10 cm lång linje där patienten med ögonmått bedömer behandlingens effekt och användningen av mediciner. Man kan använda särskilda skalor för olika symtom eller mediciner. Metoden kunde användas även innan hyposensibilisering påbörjas och därefter med bestämda intervall under

behandlingens gång. I Finland används en blankett, som gjorts upp av en tillverkare av allergenextrakt, där en VAS-skala för uppföljning av hyposensibilisering finns med [4, 6].

Möjligheterna till prevention genom hyposensibilisering

Det är sannolikt att hyposensibilisering påverkar det naturliga förloppet vid allergiska sjukdomar, även om det vetenskapliga beviset härför blygsamt [29]. Man har förmodat att hyposensibilisering som påbörjas på ett tidigt stadium av allergisk sjukdom kan resultera i en modifierad sjukdomsbild. Det är känt att 38 procent av dem som lider av allergisk snuva också senare får astma [30]. Det skall bli intressant att se om uppkomsten av sådan astma går att förebygga med hyposensibilisering. Preliminära resultat tyder på detta [31], men det krävs många ytterligare undersökningar innan det kan bli en indikation för hyposensibilisering. Ett problem är de allergiska sjukdomarnas komplexitet och den kliniska bildens mångfald. Det är därför svårt att välja den rätta patienten. I en undersökning av effekten av hyposensibilisering vid behandling av astma hos barn fann man ingen effekt. Det gick emellertid att särskilja en subgrupp, hos vilken behandlingen var effektiv. Till den hörde yngre barn, som hade en stark genetisk disposition för astma. I framtiden borde antalet patienter vara synnerligen stort för att man skall kunna analysera av undergrupper, vilket kan ge information om hos vilka patienter god behandlingsrespons kan förväntas vid hyposensibilisering.

MKD Erkkä Valovirta
Turunseudun allergiakeskus
Kotkagatan 2
20610 Åbo
erkka.valovirta@allergiakeskus.net

Referenser

1. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48, Suppl 14:9–35.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 Suppl 44:1–42.
3. Bousquet J, Yssel H, red. *Immunotherapy in Asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999.
4. Vesterinen E, Terho EO, red. *Siedätyshoito – tehokas apu allergiaan*. Tammerfors: Kirjayhtymä; 1998.
5. Valovirta E. *Siedätyshoito*. *Duodecim* 1998; 114:1739–1745.
6. Valovirta E, Heinonen A. *Allergian siedätyshoito*. Käsikirja. Helsingfors: ALK-Abello; 1998.
7. Terho EO, Haahtela T, Valovirta E, Helin T. *Siedätyshoito*. I boken: Haahtela T, Hannuksela M, Terho EO, red. *Allergologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim; 1999. p. 464–475.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;I:1572–3.
9. Bruun E. Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol* 1949;2:122–8.
10. Buchner K, Siepe M. Nutzen der Hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen Aspekten. *Allergo J* 1995;4:156–63.
11. Kumar K. Quality of life during allergen specific immunotherapy. *ACI International* 1995; 9:133–5.
12. Holt P, Macaubas C, Stumbles P, Sly P. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402 Suppl:12–7.
13. Creticos PS, Reed CE, Norma PS. The NIAID cooperative study of the role of immunotherapy in seasonal ragweed-induced adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:226–37.
14. Taylor WW, Ohman JL, Lowell FC. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:283–7.
15. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;II:912–6.
16. Metzger JW, Donnelly BA, Richerson HB. Modification of late asthmatic responses (LAR) during immunotherapy for *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:119–25.
17. Cartier A, Bandouvakis J, Ryan G et al. Asthma and increased nonallergic bronchial responsiveness to methacholine during natural exposure to ragweed pollen. *Am Rev Respir Dis* 1980;121 Suppl:61–7.
18. Hedlin G, Graft-Lonnevig V, Heilborn H ym. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955–64.
19. Majchel AM, Proud D, Friedhoff L et al. The nasal response to histamine challenge- effect of the pollen season and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:85–91.
20. Rak S. effects of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy* 1993;48:125–8.
21. Frew AJ. Objectives of Immunotherapy in Asthma. I boken: Bousquet J, Yssel H, red. *Immunotherapy in Asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 199–206.
22. Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501–6.
23. Barnes PJ. Editorial: Is immunotherapy for asthma worthwhile? *N Engl J Med* 1996;334:531–2.
24. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;351:969–74.
25. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen specific immunotherapy for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Issue 3.1998.Oxford: Update Software; 1998.
26. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022–41.
27. Valovirta E. Meta-analyses of specific allergy vaccination. *Allergy* 1999;54 Suppl 54: 7–8.
28. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H et al. Immunotherapy with standardized *dermatophagoides pteronyssinus* extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;83:797–802.
29. Creticos P S. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 559–74.
30. Corren J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis, and nasal polyps. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2000;20:445–60.
31. Valovirta E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma in children: the preventive allergy treatment study (PAT). *J Invest Clin Immunol* 1997;7:369–70.
32. Adkinson N, Eggleston P, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336:324–31.