

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

bedre evidens i form af protokollerede randomiserede multicenterundersøgelser. Etablering af prospektiv kontinuerlig infektionsregistrering ved anlæggelse af *shunts* og eksterne dræn på alle deltagende centre er en uundgåelig forudsætning for videre undersøgelser. Af Tabel 1 ses, at dette grundlag i øjeblikket mangler i udstrakt grad.

De primære og sekundære effektmål skal defineres koncist. Effekten af profylaktiske interventioner bør opgøres for eksterne og interne dræn hver for sig; dels må man baseret på kliniske erfaringer forvente en højere basisinfektionsrate ved eksterne dræn, som danner forbindelse mellem hudens bakterieflora og CSF, og dels er der betydelige forskelle på de to indgreb vedrørende indikation, operationsvarighed og omfang af vævstraumet.

Relevante spørgsmål for danske eller skandinaviske multicenterundersøgelser kunne være sammenligning af forskellige antibiotikaregimener – herunder antibiotikaimprægnerede dræn – i stedet for blot at sammenligne med placebo. Sekundært kunne effekten af varigheden af systemisk postoperativ antibiotikaproylaxse evalueres.

Metaanalysen giver et godt grundlag for planlægning af nye studier omhandlende antibiotikaproylaxse ved neurokirurgiske indgreb. Det er essentielt for fremtidige multicen-

terundersøgelser, at der afsættes de nødvendige resurser til oprettelsen af et dansk *shunt*-register.

Korrespondance: Tina Nørgaard Munch, Neurokirurgisk Afdeling 2092, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: doktormunch@hotmail.com

Antaget: 29. april 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Claus BC. Shunt Infection. I: Winn HR. Youmans Neurological Surgery. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2004:3419-25.
2. Ratalil B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art No: CD005365.
3. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ et al. Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. Acta Neurochir (Wien) 1995;136:1-7.
4. Cerca N, Pier GB, Vilanova M et al. Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. Res Microbiol 2005;156:506-14.
5. Hampf J, Schierholz J, Jansen B et al. In vitro and in vivo efficacy of a rifampin-loaded silicone catheter for the prevention of CSF shunt infections. Acta Neurochir (Wien) 1995;133:147-52.
6. Aryan HE, Meltzer HS et al. Initial experience with antibiotic-impregnated silicone catheters for shunting of cerebrospinal fluid in children. Childs Nerv Syst 2005;21:56-61.
7. Langley JM, LeBlanc JC, Drake J et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. Clin Infect Dis 1993;17:98-103.
8. Haines SJ, Walters BC. Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a metaanalysis. Neurosurgery 1994;34:87-92.

Grazax – tabletten mod græspollenallergi

Overlæge Ulrik Gerner Svendsen

Bispebjerg Hospital, Lungemedicinsk Klinik L

Resume

Grazax er godkendt i 27 europæiske lande til behandling af græspolleninducet høfeber hos voksne, der har klinisk relevante symptomer og diagnose. Grazax er en smeltetablet, der lægges under tungen, hvor den opløses umiddelbart. Behandlingen startes minimum 8-16 uger før pollensæsonen og fortsættes som al anden immunterapi i tre år. Anbefalet dosis er en tablet dagligt. I denne lægemiddelinformation opridses den kliniske dokumentation. Den påviste behandlingseffekt er klinisk relevant, og bivirkningsprofilen er acceptabel. Langtidseffekten er dog endnu ikke fuldt dokumenteret.

Græspollenallergi er almindeligt forekommende og vil i svære tilfælde medføre markante begrænsninger for patienterne i græspollensæsonen på trods af optimal behandling med antihistaminer og næsespray med kortikosteroid. Specifik immunterapi er en velrenommeret og evidensbaseret behandlingsform, der øger toleransen over for et specifikt allergen og

derved reducerer de allergiske symptomer samt forbruget af symptomatisk behandling. Som den eneste behandling for græspollenallergi er der for treårig, injektionsbaseret, specifik immunterapi dokumenteret langtidseffekt i form af symptomreduktion i op til tre år efter endt behandling [1]. På grund af risikoen for alvorlige systemiske bivirkninger har injektionsbaseret immunterapi dog været anvendt af speciallæger med særligt kendskab til allergi.

Grazax er det første godkendte perorale lægemiddel til specifik immunterapi. Den terapeutiske indikation er: behandling af græspolleninducet rinitis og konjunktivitis hos voksne, der har klinisk relevante symptomer og er diagnosticeret med en positiv hudprøvetest og/eller en specifik immunglobulin (Ig)E-test over for græspollen. Grazax er en smeltetablet, der lægges under tungen, hvorefter den opløses umiddelbart. Med den enkle, sublinguale administrationsform er tabletten et nyt alternativ inden for immunterapi.

Dosis

Den dagligt anbefalede dosis er en tablet (75.000 SQ-T). I første behandlingssæson startes minimum to måneder før græspollensæsonen, og behandlingen fortsættes derefter i 3-5 år, som det er gængs praksis inden for al immunterapi. Smeltetabletten

Faktaboks

Behandlingen bør startes minimum 8-16 uger før pollensæsonen

Tabletten bør tages dagligt

Den forventede langtidseffekt er endnu ikke fuldt dokumenteret – yderligere studier er i gang

Såfremt der kan dokumenteres langtidseffekt, er behandlingen sundhedsøkonomisk favorabel sammenlignet med symptomatisk behandling

Behandlingen bør overvejes ved utilstrækkelig effekt af symptomatisk behandling

indeholder samme aktive substans som Alutard SQ-græs fra samme producent. Begge lægemidler bygger på standardiseret allergenekstrakt af græspollen fra engrottehaler (*Phleum pratense*). For at sikre at behandlingen kun igangsættes ved korrekt indikation, bør Grazax kun udskrives af allergologer eller læger med særlig erfaring i behandling af allergiske sygdomme.

Farmakokinetik

Den overvejende del af allergenerne i Grazax er polypeptider og proteiner, som forventes at blive nedbrudt til aminosyrer og små polypeptider i tarmslimhinden og i vævet. Allergenerne forventes ikke absorberet i det vaskulære system i nogen signifikant mængde, og der er derfor ikke foretaget farmakokinetiske studier.

Virkningsmekanisme

Om end de præcise virkningsmekanismer stadig er ukendte, er der konsensus i de videnskabelige kredse og i litteraturen om, at både subkutan og sublingval immunterapi virker gennem en modulation af immunsystemet. Virkningsmekanismerne er sammenfaldende ved: 1) induktion af blokerende antistoffer, 2) et skift i T-celle-balancen fra Th2 mod regulatoriske T-celler og 3) hæmning af faciliterende antigenpræsentation af de specifikke T-celler. For Grazax er det dokumenteret, at mængden af antistof målt i serum er dosisafhængigt, og at Grazax og Alutard SQ *Phleum pratense* giver et tydeligt og kvalitativt ensartet antistofsvar [2].

Interaktioner

Der foreligger ingen data om mulige risici i forbindelse med samtidig immunterapi med andre allergener under behandling med Grazax. Samtidig behandling med symptomatisk behandling kan øge patientens toleransniveau over for immunterapi.

Kliniske studier

Der er publiceret resultater fra i alt seks kliniske afprøvninger

af Grazax. Tre fase I-studier, et fase II-dosis-respons-studie, et fase II/III-studie og et fase III-studie. Doser fra 2.500 til 1.000.000 SQ-T er blevet testet af græsallergikere. Patienterne indtog doserne i minimum 28 dage, og der var ingen opdoser selv på den højeste dosis, der svarede til 13 gange den nu godkendte dosis. Selv i de højeste doser blev tabletten tålt med hovedsagligt lokale bivirkninger og uden voldsomme systemiske reaktioner [3].

Den godkendte indikation i relation til effekt er baseret på fase III-studiet med 634 patienter [4]. I studiet, der omfattede græspollenallergikere, der havde og ikke havde mild til moderat astma og var 18-65 år gamle, blev Grazaxbehandling afprøvet over for placebo. Patienterne var blevet inkluderet på baggrund af minimum to års græspollenallergi med symptomer på trods af antiallergisk behandling med minimum antihistamin. Patienterne startede behandlingen minimum 16 uger før pollensæsonen. Effekten blev målt i overensstemmelse med de nyeste anbefalinger fra World Allergy Organisation [5]. Seks allergiske symptomer (nasal kløe, nysen, tilstoppet næse, løbende næse, kløende/røde øjne og tåreflåd) scoredes dagligt fra 0 til 3, hvor 0 = ingen symptomer og 3 = svære symptomer. Maksimal scoring på samtlige symptomer ville således give en score på 18. Begge behandlingsgrupper havde adgang til symptomatisk behandling i form af antihistamintabletter, nasal steroidspray og systemisk steroid i form af tabletter ved behov. Forbruget af symptomatisk behandling blev ligeledes registreret dagligt og scoret i henhold til mængden af indtaget. Ved maksimalt anbefalet indtag af alle tre behandlinger i henhold til produkternes godkendte *summary of product characteristics* fås en score på 30. Et sådant indtag vil dog ikke afspejle den typiske græsallergiker. For både symptom- og medicinscore må det antages, at kun enkelte patienter på enkelte dage vil nå de maksimale værdier i løbet af en græspollensæson. Typisk vil symptomerne følge mængden af græspollen i luften, og symptomerne fluktuerer derfor henover sæsonen afhængigt af vind og vejr, samt hvor patienten befinder sig.

Det primære mål i undersøgelse var reduktion i gennemsnitlig symptom- og medicinscore over hele græspollensæsonen i 2005. Gennemsnitsscore for symptomer var 2,4 i Grazaxgruppen og 3,4 i placebogruppen. Forskellen på 30% var statistisk højsignifikant, $p < 0,0001$. Eftersom der er tale om et gennemsnit over hele sæsonen, var det forventeligt, at scoren lå langt under den maksimalt dagligt opnåelige score. At resultatet er robust, understreges af, at forskellen mellem grupperne var signifikant for alle seks scorede symptomer [6]. Gennemsnitsscoren for medicinforbrug var 1,5 i Grazaxgruppen og 2,4 i placebogruppen – en statistisk signifikant reduktion af medicinscoren på 38%, $p < 0,0001$. Både symptomerne og medicinforbruget blev altså reduceret signifikant i Grazaxgruppen sammenlignet med i placebogruppen. En række sekundære mål blev ligeledes testet, heriblandt blev rinokonjunktivitislivskvalitet målt ud fra det validerede *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*. En statistisk signifikant for-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

bedring på 23% er rapporteret. At behandlingen er klinisk relevant, støttes af, at 82% af de aktivt behandlede rapporterede, at de fik det bedre eller meget bedre af behandlingen [4]. Det skal dog bemærkes, at 55% af placebogruppen ligeledes rapporterede om bedring. En høj placeboeffekt kan delvist forklares ved, at patienterne ud over placebobehandlingen anvendte mere symptomatisk behandling, end den aktive behandlingsgruppe gjorde.

Patienterne fik efter første behandlingssæson tilbudt at fortsætte behandlingen dobbeltblindet i endnu to år. I skrivende stund er kun resultater vedrørende behandlingseffekten i det første behandlingsår publiceret, men data for det andet behandlingsår er indsendt til et videnskabeligt tidsskrift og forventes publiceret senere på året. Ifølge producenten er der en numerisk højere klinisk effekt i det andet behandlingsår, men den er dog ikke signifikant højere end i det første behandlingsår. Imidlertid er der i det andet behandlingsår signifikante stigninger i mængden af blokerende antistoffer i forhold til i det første år.

Bivirkninger

Bivirkninger af allergisk natur hovedsagligt fra mund og svælg er hyppige. Bivirkningerne forekommer oftest umiddelbart efter tabletindtag og varer fra nogle minutter op til få timer. Langt hovedparten af bivirkningerne er milde og forsvinder spontant efter 1-7 dages behandling. Langt de hyppigste bivirkninger er mundkløe, mundødem, halsirritation og ørekløe. Enkeltstående tilfælde af angioødem og urticaria er rapporteret, men ingen tilfælde af anafylaksi [3, 4, 7-9].

Pris

En 30 stk. pakning koster 1.061,15 kr., og en 100 stk. pakning koster 3.172 kr. Hvis Grazax har samme langtidseffekt som injektionsbaseret immunterapi, er der i henhold til publiceret materiale tale om en omkostningseffektiv behandling i forhold til symptomatisk behandling [10].

I forhold til injektionsbaseret immunterapi er der langt færre lægebesøg forbundet med behandling med Grazax. Lægebesøgene reduceres fra ca. 39 til ca. seks, hvilket betyder, at Grazax også må formodes at være omkostningseffektiv i forhold til injektionsbaseret immunterapi - under antagelse af, at behandlingen er lige så effektiv.

Risk-benefit-analyse

I henhold til Public Assessment Report fra EMEA [2], er den behandlingseffekt, der er påvist i fase III-studier, klinisk relevant. Bivirkningsprofilen er acceptabel også for græspollen-allergikere med mild til moderat astma. På den baggrund er Grazax godkendt i 27 europæiske lande.

Antaget: 11. juni 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
2. European Medicines Agency & Läkemedelsverket. Public Assessment Report. Scientific discussion. Grazax/grazura allergen extract from *Phleum pratense*. 2006 Sep 25. Report No.: SE/H/612/MR./ www.lakemedelsverket.se/upload/spc_pil/pdf/par/grazax%20grazura%20oral%20lyophilisate.pdf/ juli 2007.
3. Kleine-Tebbe J, Ribell M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61:181-4.
4. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
5. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) task-force. *Allergy* 2007;62:317-24.
6. Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy* 2007;62:954-7.
7. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
8. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR et al. Sublingual once-daily grass-pollen immunotherapy: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
9. Malling H-J, Lund L, Ipsen H et al. Safety and immunological changes during specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:162-8.
10. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J et al. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007;37:772-9.