

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Anafylaksi er en akut allergisk tilstand, som kræver uopsættelig behandling

Anafylaksi udløses hyppigst af lægemidler, fødevarer og insektgifte

Anafylaksi behandles med adrenalin givet intramuskulært, sikring af centralt blodvolumen og ilt for at modvirke hypoksi

cedurer, der indebærer øget risiko for udvikling af anafylaktiske reaktioner (allergenspecifik immunterapi, allergitest og indgift af lægemidler til risikopatienter), bør adrenalin altid være optrukket og klar til brug, og akutberedskabet bør omfatte ilt og andre essentielle lægemidler. Patienter, der tidligere har haft anafylaktisk reaktion, bør henvises til en allergologisk vurdering, så man kan identificere den udløsende årsag [1].

Korrespondance: *Hans-Jørgen Malling*, Allergi-klinik 4222, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: all-unit@rh.dk

Antaget: 11. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
2. James JM. Anaphylaxis: multiple etiologies-focused therapy. *J Ark Med Soc* 1996;93:281-7.
3. Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:829-34.
4. Sheffer A, Austen K. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:699-703.
5. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
6. Terr AI. Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy* 1985;3:3-23.
7. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:76-83.
8. Schwartz HJ. Anaphylaxis: issues in diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:357-9.
9. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.
10. Ellis MD, Day JH. The role of epinephrine in the management of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma* 2003;3:11-4.

Allergenspecifik immunterapi

1. reservelæge Tine K. Hansen & overlæge Ulrik Gerner Svendsen

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen, og
H:S Bispebjerg Hospital, Medicinsk Klinik I

Resumé

Allergenspecifik immunterapi indebærer subkutan injektion af allergenekstrakt med henblik på at reducere symptomer forårsaget af det pågældende allergen. Behandlingen er indiceret ved klinisk relevant påvist allergi med behov for betydelig medicinsk behandling eller bivirkninger heraf, og hvis allergenet ikke kan undgås eller sanering ikke er tilstrækkelig effektiv. Klinisk effekt ses ved systemisk allergisk reaktion på insektstik, ved allergisk rhinokonjunctivitis og/eller astma udløst af pollen, dyrehår (kat) eller husstøvmide. En signifikant reduktion i symptomer, medicinforbrug og bronkial hyperreaktivitet er dokumenteret. Behandlingen kan reducere risikoen for udvikling af astma hos patienter med allergisk rhinitis, og nogle studier indikerer reduceret risiko for udvikling af nye sensibiliseringer. Bivirkningerne er primært lokale reaktioner, men med risiko for systemisk allergisk reaktion. En høj standard for sikkerhed og kvalitet i ethvert trin af behandlingen skal sikres og retningslinjer vedr. sikkerhedsudstyr og procedurer er publicerede.

Immunterapi (hyposensibilisering) blev introduceret i 1911 som behandling af »pollinosis« eller allergisk rhinitis [1] og siden har allergenspecifik immunterapi været anvendt i behandlingen af patienter med allergisk rhinitis/conjunctivitis, allergisk astma og systemisk allergisk reaktion på insektstik.

Princippet ved allergenspecifik immunterapi er, gennem subkutan injektion af det relevante allergenekstrakt, at mindske allergikerens symptomer ved eksposition for det pågældende allergen. Behandlingen påvirker de basale allergiske mekanismer og derved forløbet af sygdommen.

Den optimale behandling af inhalationsallergi omfatter sanering af sygdomsfremkaldende allergener, symptomatisk medicinsk behandling, allergenspecifik immunterapi, og ikke mindst uddannelse af patienten [2, 3]. Allergensanering og allergenspecifik immunterapi er de eneste interventioner, som medfører langtids-reduktion af symptomer.

Immunterapi indebærer en risiko for systemiske allergiske reaktioner. Denne risiko må afvejes i forhold til forventet effekt. Et optimalt behandlingsforløb med reduceret risiko for systemiske bivirkninger er betinget af kendskab til behandlingsprincipper og praktiske procedurer inkl. etableret sikkerhedsberedskab [2-5].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Adskillige publikationer har beskrevet sammenhæng mellem allergisk rhinitis og astma [3, 6-8]. Op mod 80-100% af astmapatienter har samtidig nasale symptomer [9, 10]. Allergisk rhinitis er en risikofaktor for senere udvikling af astma [7-13], oftere hvis forekomst af samtidig øget bronkial reaktivitet, hvilket ses hos op mod halvdelen af rhinitispatienter i selve pollensæsonen [14]. Oversigten er baseret på systematisk literaturgennemgang efter søgning på PubMed (MEDLINE) samt manuel søgning. Blandt artiklerne er et Cochrane-review og endvidere er flere internationale reviews, metaanalyser og referencer derfra gennemgået og anvendt.

I denne artikel omtales kun subkutan immunterapi.

Hvad er allergenspecifik immunterapi?

Ved allergenspecifik immunterapi gives stigende mængder specifikt allergen subkutan med korte intervaller (opdose-ringsfase med ugentlig injektion i 8 eller 15 uger, henholdsvis clustered og konventionelt regime) til patienter med dokumenteret IgE-medieret allergi indtil den maksimalt tålte dosis inden for anbefalede doseringsmuligheder er opnået. Herefter øges doseringsintervallerne til vedligeholdelsesbehandling ca. hver 8. uge og behandling fortsættes i alt 3-5 år [3]. Behandlingen bør individualiseres afhængig af forløbet (bl.a. reaktioner, tidsinterval mellem injektioner, allergensæson). Der er en positiv dosis-respons-sammenhæng, således at en lavere topdosis medfører en mindsket klinisk effekt. Den anbefalede optimale topdosis allergenekstrakt (defineret dosis, der medfører klinisk relevant effekt hos flest patienter uden betydende bivirkninger) er mellem 5 og 20 µg major-allergen pr. injektion [3]. Et nyt behandlingstilbud kan gives, hvis symptomerne recidiverer efter nogle år. Hyppigst anvendes i Danmark ekstrakter med depotvirkning (bundet til aluminiumhydroxid) [2]. Det er under særlige omstændigheder muligt at reducere opdose-ringsfasen til 2-4 dage med et hurtigt regime (med vandigt ekstrakt uden depotvirkning) under indlæggelse.

Formålet med behandlingen er at reducere reaktionen på allergener på kort sigt og at nedsætte det inflammatoriske respons samt forebygge udvikling af vedvarende sygdom på langt sigt. Behandlingen har vist sig effektiv ved inseksti-ks-allergi, allergisk rhinitis/conjunctivitis og allergisk astma. Der er ikke påvist effekt ved atopisk dermatitis og urticaria.

Allergenspecifik immunterapi udgør et supplement til og ikke et alternativ til den farmakologiske behandling [2, 3].

Flere kliniske studier har beskrevet effekt af sublingval immunterapi ved allergisk rhinitis og astma, og yderligere undersøgelser pågår [15]. Sublingval allergenspecifik immunterapi anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark og beskrives ikke yderligere i denne oversigt.

Mekanisme

Den allergiske inflammation skyldes en aktivering af en undertype af T-hjælperlymfocytter (T_{H2}-celler) [16]. T_{H2}-celler producerer interleukiner (IL-3, IL-4, IL-5), som har betydning

for rekruttering og aktivering af eosinofile celler, mastceller og IgE-producerende B-celler. IgE-allergen-aktiveringen medfører frigørelse af allergiske mediatorer fra mastceller, som sammen med cytokinaktiverende inflammatoriske celler (bl.a. eosinofile celler) inducerer både en straks- og en senreaktion.

Specifik immunterapi påvirker immunglobuliner og basale patofysiologiske mekanismer i den allergiske sygdom. Dette omfatter øgning af allergenspecifikt IgG i serum (blokerende antistoffer, hvis niveau ikke kan korreleres til klinisk effekt) og modificering af T-lymfocyt-responsen i perifert blod og slimhinder. Ændring af det cellulære T_{H2}/T_{H1}-respons tilbage mod den normale balance (aktivering af T_{H1}-respons), induktion af IL-10-producerende T-celler (mulige regulatoriske T-celler) og samtidig nedregulering af aktiveringen af eosinofile celler, reduktion af antallet af eosinofile celler og mastceller i vævet er komponenter forbundet med »hæmning« af allergisk reaktion og dermed klinisk effekt af behandlingen [17-19].

Mekanismen ved immunterapis immunmodulerende effekt synes at være kompleks og forståelsen heraf samt af behandlingens forebyggende effekt er endnu mangelfuld.

Dokumenteret effekt af subkutan allergenspecifik immunterapi

Flere oversigter [20, 21], metaanalyser [22, 23] og nylig et Cochrane-review [24] er publicerede vedr. den kliniske effekt af allergenspecifik immunterapi ved astma. I sidstnævnte opgørelse er inkluderet 75 studier (primært dobbeltblindede undersøgelser, men også enkelte åbne og enkeltblindede) publiceret fra 1954 til 2001 baseret på randomiserede kontrollerede undersøgelser med mindst én klinisk effektparameter (i alt 3.506 patienter, 3.188 med astma), 166 studier blev ekskluderet bl.a. fordi de ikke var randomiserede eller kontrollerede eller omhandlede rhinitis frem for astma. Der var 36 studier med husstøvmide-, 20 med pollen-, 10 med dyrehårs- og 2 med skimmelsvampeallergenekstrakt, 1 med latex og 6 med blandingsekstrakter (ikke alle anvendes i DK). Samlet fandtes en signifikant reduktion i astmasymptomer. Der var bedst symptombedring efter immunterapi med pollen, dyrehår og husstøvmide. Behandling med immunterapi medførte også signifikant reduktion i behov for astmamedicin, signifikant reduktion i allergenspecifik bronkial hyperreaktivitet, og samtidig en mindre reduktion i uspecifik bronkial hyperreaktivitet [24].

En opgørelse over den kliniske effekt af allergenspecifik immunterapi [20] baseret på dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (børn og voksne) fra 1980-97 i peer-reviewed engelsksprogede tidsskrifter med oplysning om symptommedicin-score har vist en gennemsnitlig reduktion i symptommedicin-score/sygdomssværhedsgrad af astma på 40% i forhold til placebo. I en publikation omhandlende evidensbaseret behandlingsstrategi for allergisk rhinitis [8] konkluderedes i relation til immunterapi, baseret på dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, at den kliniske effekt af specifik immunterapi ved allergisk rhinitis er veldokumenteret.

Indikationer*Allergisk rhinoconjunctivitis og astma*

Behandlingskrævende øjen-næse-symptomer (evt. desuden astma i sæsonen), og/eller mild til moderat astma, med betydning for sygdoms-specifik helbredsrelateret livskvalitet [39] (hvor resultatet af andre behandlingsmetoder er utilfredsstillende eller medfører uacceptable bivirkninger, og ved utilstrækkelig symptomkontrol efter relevant allergensanering). Allergenspecifik immunterapi har vist god klinisk effekt ved rhinoconjunctivitis og astma udløst af især pollen (birk, græs), husstøvmider (ved dokumenteret eksponering) og kattehår (symptomer ved indirekte kontakt). Anamnestic relevant sammenhæng mellem allergeneksposition og symptomer bekræftes med hudprøvetest og/eller allergenspecifik IgE i serum, og i uklare tilfælde organspecifik allergenprovokation.

Alvorlig insektstiksallergi (bi, hveps)

Svær systemisk reaktion (ud over urticaria) med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer samt IgE-sensibilisering, dvs. positiv hudprøvetest og/eller allergenspecifikt IgE i serum.

Børn, som kun udvikler lokalreaktion og/eller urticaria – også universel urticaria – uden almene symptomer, skal ikke behandles med allergenspecifik immunterapi. Børn med milde systemiske reaktioner i form af let angioødem og urticaria har god prognose med lignende lette symptomer ved nye stik, og allergenspecifik immunterapi er ikke nødvendig.

Kontraindikationer*Allergenspecifik immunterapi er absolut kontraindikeret ved*

- Svære systemiske sygdomme (immunologiske sygdomme, betydende kardiovaskulær sygdom (undtagen ved svær insektstiksallergi), cancer, kroniske infektioner)
- Behandling med beta-blokker (også lokalt)
- Alvorlige psykiske sygdomme, manglende kompliance

Allergenspecifik immunterapi er relativt kontraindikeret ved

- Graviditet på grund af risiko for anafylaktiske reaktioner og dermed beskadigelse af fosteret. Immunterapi startes ikke under eller ved planlagt graviditet. Optræder graviditet under ukompliceret vedligeholdelsesbehandling kan der fortsættes efter grundig information og accept fra patienten, men bør ophøre ved komplikationer eller usikkerhed hos patienten
- Svær atopisk dermatitis
- Svær kronisk allergisk sygdom (især astma med konstant nedsat lungefunktion i form af FEV₁ <80% af forventet trods optimal farmakologisk behandling)

Allergenspecifik immunterapi med pollen har ikke terapeutisk effekt på det orale allergisyndrom (symptomer i mund og svælg efter indtagelse af friske nødder, frugter eller grøntsager på baggrund af krydsreaktivitet mellem disse og pollen) [40].

Figur 1. Allergenspecifik immunterapi – indikationer og kontraindikationer.

Blandt patienter med svær græspollenrhinitis, som ikke kunne opnå effekt af almindelig medicinsk behandling, registreredes en reduktion i symptomer og medicinbehov på mere end 60% efter mindre end et års græspollenimmunterapi sammenlignet med placebo-behandling [25]. Studier af varigheden af effekten efter behandlingsophør er begrænsede, men i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studium er vist persisterende effekt mindst 3 år efter afsluttet 3-4 års immunterapi med græspollen [26]. Andre studier har vist klinisk effekt i op til seks år efter ophørt behandling (for græs, birk, kat, husstøvmide) [27-30], og varigheden af den efterfølgende kliniske effekt er relateret til selve behandlingsvarigheden [29].

Forebyggelse af progression af sygdom (fra rhinit til astma) og af nye sensibiliseringer

Tidligere studier har indikeret potentiel præventiv effekt af allergenspecifik immunterapi på udviklingen af astma hos rhinitispatienter [28, 31].

The Preventive Allergy Treatment Study [32] er en multicenterundersøgelse med det formål at undersøge, om tre års specifik immunterapi af børn med allergisk rhinoconjunctivitis har forebyggende effekt på udvikling af astma. I alt 208 børn, 6-14 år (mean 10,7 år) med moderat til svær rhinoconjunctivitis (birk og/eller græs) uden rapporteret astma blev randomiseret til enten immunterapi eller optimal farmakologisk behandling. Før start af immunterapi blev det påvist, at 20% af børnene havde mild astma i løbet af deres relevante pollensæson, og at mere end 1/3 havde signifikant sæsonel uspecifik bronkial hyperreaktivitet målt med metakolinprovokation. Blandt børn uden astma før immunterapien, havde de aktivt behandlede børn signifikant mindre astma efter tre år sammenlignet med kontrolgruppen evalueret klinisk (odds ratio 2,52; p<0,05), hvilket indikerer, at specifik immunterapi af patienter med sæsonel rhinoconjunctivitis reducerer risikoen for udvikling af astma. Symptomer på rhinitis og følsomhed i conjunctiva forbedredes signifikant i den aktivt behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgruppen.

Nogle undersøgelser indikerer, at allergenspecifik immunterapi kan have forebyggende effekt på udviklingen af nye sensibiliseringer [33-36]. I et tidligt studium fandtes, at ingen børn udviklede nye IgE-allergier efter fire års immunterapi, sammenlignet med 26% i kontrolgruppen og 22% i en lavdosis-behandlingsgruppe [33]. Den kliniske effekt og i øvrigt forebyggelse af astmatiske symptomer er vist at være dosisrelaterede (bedste virkning ved behandling med høje doser allergen) [33, 37].

Senere studier tyder på signifikant reduceret risiko for opståen af nye sensibiliseringer efter 3-4 års specifik immunterapi og ved opfølgning efter afsluttet behandling [34-36], men langtidsfollowup af prospektive, randomiserede studier er nødvendig.

Indikationer for allergenspecifik immunterapi i Danmark

Indikationer for specifik immunterapi bør følge europæiske retningslinjer [2, 3]. Subkutan immunterapi anbefales normalt først efter 5-årsalderen. Symptomerne skal med sikkerhed kunne tilskrives et eller få allergener, og der skal være allergiske symptomer trods relevant behandling og ikke blot en sensibilisering i hud eller blod (positiv priktest eller specifik IgE). Kandidater til behandlingen er patienter med klinisk reaktion på et eller få allergener og bl.a. uden kroniske irreversible forandringer i luftvejene. **Figur 1** beskriver indikationer og kontraindikationer [2, 3, 5].

Hvor foregår allergenspecifik immunterapi?

Allergenspecifik immunterapi bør udføres af læger med viden om og erfaring med denne behandling [2-5]. På baggrund af en øget risiko for systemiske reaktioner under opdoseringsfasen, vurderer den læge, som stiller indikationen, hvor opdoseringsfasen skal foregå, evt. i samarbejde med klinikker/afdelinger med særlig ekspertise og resurser til specifik immunterapi og anafylaksibehandling. Uanset hvor opdoseringsfasen foregår,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Sikkerhedsprocedurer

- Kontrol af nødvendigt akutudstyr og farmaka (specielt ilt og adrenalin)
- Identifikation af patienten og vurdering af dennes kliniske tilstand (de sidste tre dage før injektion)**
- Reaktion ved forudgående injektion registreres, tidsintervallet fra denne og aktuelt peak-flow kontrolleres, og der tages konsekvens deraf**.
- Peak-flow måles igen 30 minutter efter injektion
- Allergenekstraktets art, opbevaring i køleskab, koncentration og udløbsdato kontrolleres før hver injektion

Personale

- Injektion gives af læge eller under dennes supervision
- Der skal altid være to sundhedspersonaler til stede

Injektion

- Langsom subkutan injektion
- Aspiration før injektion og for hver 0,2 ml
- Injektionssted er midterste dorsale tredjedel af underarme, eller laterale tredjedel af overarme, og der skiftes lokalisering for injektion fra gang til gang

Observation

- Rutinemæssigt 30 minutters observationsperiode efter hver enkelt injektion

Allergensæson

- Opdosering foretages ikke i relevant allergensæson
- Under vedligeholdelsesbehandling udelades injektion, hvis patienten har kliniske symptomer, og disse behandles til symptomfrihed og allergendosis reduceres resten af sæsonen

Flere allergenekstrakter

- Behandling med flere allergener kan gives parallelt, dog sædvanligvis ikke flere end to forskellige ekstrakter, som anbefales givet separat med 30 minutters observationsperiode efter hver injektion***

*) Udvalgte punkter baseret på: »Akutberedskab ved procedurer med øget risiko for anafylaksi. Specielt med henblik på allergenspecifik immunterapi« (omhandlende retningslinjer ved allergenspecifik immunterapi i primærsektoren; [4] udmeldt af Sundhedsstyrelsen juni 2004) og »Standarder for allergenspecifik immunterapi« [5].

**) For yderligere vedr. dosismodifikationer henvises til [5].

***) Sikkerhedshensyn: For at minimere risiko for systemisk bivirkning, og give mulighed for vurdering af, hvilket ekstrakt der har medført bivirkning i tilfælde deraf [4]. Hovedparten af anafylaktiske reaktioner debuterer inden for 30 minutter efter injektion [2, 3].

Figur 2. Væsentlige praktiske retningslinjer for allergenspecifik immunterapi*.

kan vedligeholdelsesbehandling foregå i almen praksis under forudsætning af, at der haves erfaring i immunterapi og rådes over relevant akutberedskab [4, 5]. Der skal foreligge retningslinjer for behandlingen og med fordel medgives »vandrejournale« med registrering af injektioner og bivirkninger ved overførsel af behandling. Det kliniske resultat og sikkerheden ved behandlingen er betinget af kendskab til behandlingsprincipper og i særdeleshed til den praktiske udførelse/erfaring [2-5].

Hvordan skal allergenspecifik immunterapi foretages?

For nylig har Dansk selskab for almen medicin (DSAM), Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DSAIM) samt Dansk Selskab for Allergologi (DSA) udarbejdet en samlet rapport om: »Akutberedskab ved procedurer med øget risiko for anafylaksi – specielt med henblik på allergenspecifik immunterapi« inkl. retningslinjer i primærsektoren [4], som er udmeldt af Sundhedsstyrelsen juni 2004. I klaringsrapporten præciseres det nødvendige udstyr og medikamenter, som skal være tilgængelige ved udførelse af behandlingen, foruden retningslinjer for

Store lokalreaktioner

- Der skelnes mellem straks- og senreaktion på injektionsstedet*.
- Sen-lokalreaktion ved forudgående injektion er ikke risikorelateret, men kan være generende for patienten [3, 5]
- Ved anvendelse af depotpræparat indeholdende bl.a. aluminium, kan der på indstiksstedet optræde subkutane noduli, som hyppigst forsvinder

Systemiske reaktioner

- Generaliserede symptomer og/eller symptomer, der opstår uden for injektionsstedet, oftest startende med kløe i håndflader, fødsåler, behårede kroppsdele, erythem, rhinitis, astma eller urticaria med progression til anafylaksi inden for minutter (og sjældent mere end 30 minutter) efter injektion* [2-5]
- Gradering af systemiske allergiske reaktioner, som foreslået i EAACI Immunotherapy Position Paper [2]:**

Grad 1

Uspecifikke symptomer: Reaktioner, som ikke er sandsynligt IgE-medierede, såsom lettere sygdomsfølelse, hovedpine, ledsmerter, etc.

Grad 2

Mild systemisk reaktion: Mild rhinitis og/eller astma

Grad 3

Ikkelivstruende systemisk reaktion: urticaria, angioødem eller svær astma

Grad 4

Anafylaktisk shock, livstruende systemisk reaktion: hurtigt udviklet reaktion med hudkløe, flushing, erythem, bronkial obstruktion, blodtryksfald etc.

- Den samlede sværhedsgrad er relateret til, hvor hurtigt symptomerne udvikles efter injektionen
- De alvorlige bivirkninger indberettes

*) For yderligere vedr. dosismodifikationer henvises til [5].

**) Et mere operationelt dansk graderingssystem er ved at blive opdateret [5].

Figur 3. Bivirkninger.

praktiske procedurer og vurderinger inkl. fokus på sikkerhedsprocedurer med henblik på at reducere risikoen for systemiske bivirkninger, optimere observation og akut behandling. Desuden findes »Standarder for allergenspecifik immunterapi«, retningslinjer udgivet af DSA [5]. Det er væsentligt, at doseringsregimet tilpasses den enkeltes forløb (bl.a. reaktioner, tidsinterval mellem injektioner, sæson) [4, 5]. **Figur 2** angiver udvalgte punkter fra disse retningslinjer, dvs. uddybning og yderligere emner som f.eks. dosisændringer (undladelse, gentagelse, reduktion) eller information af patienten skal findes i vejledninger, som er tilgængelige på www.dsa.suite.dk

Bivirkninger

Allergenspecifik immunterapi er en behandling med risiko for anafylaksi, hvorfor behandlingen skal udføres under overholdelse af internationale retningslinjer og med et optimalt akutberedskab. Hyppigheden af anafylaksi er tidligere opgjort med en forekomst på 0,001% af injektionerne eller 0,01% af patienterne [2], og i en nyere metaanalyse op til 0,9% af patienterne [22]. En nylig opgørelse af ca. 17.500 injektioner til 488 patienter rapporterer ingen tilfælde af anafylaksi [38].

I en oversigt [20] er der beskrevet observerede bivirkninger i 67% af studierne og hos 37% af patienterne, langt hovedparten milde uden eller med minimalt behandlingsbehov.

Figur 3 viser bivirkninger i form af store lokalreaktioner og systemiske reaktioner.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Der er i 2003 rapporteret et stigende antal anafylaktiske reaktioner udløst af specifik immunterapi med græs i Danmark. I det følgende angives status for problemstillingen på tidspunktet for udarbejdelsen af denne artikel. Allergenekstraktets sammensætning har været uændret i perioden og lignende er ikke set ved anvendelse af samme ekstrakt i andre lande. Hændelserne har imidlertid medført en anbefaling fra Lægemedelstyrelsen og producenten om reduktion i topdosis til 10%. Dette har været og er fortsat omdiskuteret, idet der ikke foreligger tilstrækkelig videnskabelig dokumentation af klinisk behandlingseffekt, langtids- og forebyggende effekt med denne topdosis. Tilsyneladende er en stor del af de rapporterede bivirkninger optrådt umiddelbart efter injektionen (og på en tidligere tålt dosis), hvilket tyder på mulig intravasal indgift, hvorved der altid vil være risiko for anafylaktisk reaktion ved enhver dosis. Der mangler data, som kan belyse de aktuelle problemer suffiecient og i den forbindelse pågår etablering af en database under DSA. Desuden er der øget fokus på uddannelse, og Sundhedsstyrelsen har netop præciseret retningslinjerne for allergenspecifik immunterapi baseret på klaringsrapporten om akutberedskab [4]. Det kan ikke udelukkes, at den øgede bivirkningsforekomst kunne skyldes brug af ikke-rekommanderede procedurer, dvs. manglende overholdelse af EAACI's retningslinjer for subkutan immunterapi [2,5].

Konklusion

Allergenspecifik immunterapi er indiceret ved klinisk relevant påvist allergi med behov for betydelig medicinsk behandling eller bivirkninger heraf, og hvis allergenet ikke kan undgås eller allergensanering ikke er tilstrækkelig effektiv. Der er dokumenteret klinisk langtidseffekt af behandlingen ved insektsallergi, allergisk rhinoconjunctivitis og allergisk astma udløst af inhalationsallergener. Behandling med højdosis subkutan allergenadministration kan reducere risikoen for udvikling af astma hos rhinitispatienter, og synes også at reducere risiko for opståen af nye sensibiliseringer.

Behandlingen indebærer en risiko for systemiske allergiske reaktioner. Dette må altid afvejes i forhold til den forventede effekt. Det er absolut nødvendigt, at sikre en høj standard for sikkerhed og kvalitet i hele behandlingsforløbet, hvorfor retningslinjer vedr. relevant sikkerhedsudstyr og procedurer skal overholdes ved allergenspecifik immunterapi.

Korrespondance: *Tine K. Hansen*, Børneafdelingen, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: tinekh@dadlnet.dk

Antaget: 18. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
- Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:9-35.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, eds. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 (Suppl 44):1-42.
- Dansk selskab for almen medicin, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Selskab for Allergologi. Akutberedskab ved procedurer med øget risiko for anafylaksi. Specielt med henblik på allergen-specifik immunterapi. Klaringsrapport 2004. www.dsa.suite.dk
- Dansk Selskab for Allergologi. Standarder for allergen-specifik immunterapi. DSA 2004, under opdatering. www.dsa.suite.dk
- Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54: Suppl 57, 94-105.
- Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. The Aria Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5):S147-333. (Lommeguide oversat til dansk af H-J Malling: Allergisk Rhinitis og Indvirkningen på Astma, ARIA).
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: (5 Suppl), S201-5.
- Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048-52.
- Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983;38:25-9.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15:21-5.
- Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:100-2.
- Madonini E, Briatico Vangosa G, Pappacoda A et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:358-63.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
- Ricci M, Rossi O, Bertoni M et al. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993;23: 360-9.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K et al. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
- Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR et al. Grass pollen immunotherapy for hay fever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology* 2002;105:56-62.
- Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
- Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:329-41.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ et al. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988;43:523-9.
- Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Wihl JA et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914-20.
- Des Roches A, Paradis L, Knani J et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
- Hedlin G, Heilborn H, Lilja G et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(6 Pt 1):879-85.
- Grembale RD, Camporota L, Naty S et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA 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.
- Johnstone DE, Crump L. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics* 1961;27:39-44.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL et al. Immunotherapy with a stan-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

- andardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
35. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or nor. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302
 36. Pajno GB, Barberio G, de Luca Fr et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
 37. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics* 1968;42:793-802.
 38. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L et al. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
 39. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, et al. Development and validation of the Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2000;30:132-40.
 40. Møller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989;62:343-5.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Cand.phil. Lars Ole Andersen:

Før placeboeffekten: Indbildningskraftens virkning i 1800-tallets medicin

Ph.d.-afhandlingen, som udgår fra Medicinsk Museion, bidrager til en forståelse af den betydning, diskussioner af indbildningskraften havde inden for medicinen i 1800-tallet. Indbildningskraften havde bl.a. betydning i diskussioner af moderens indflydelse på fosteret og i diskussioner af resultaterne af de første blind- og dobbeltblindforsøg med brug af ikke-virkende behandlinger (placebo) i 1784, 1799 og 1835. Indbildningskraft var et begreb, som havde været brugt inden for filosofien siden antikken, og som inden for medicinen fik stigende betydning fra renæssancen og frem til 1700-tallet. I afhandlingen sættes diskussionerne om indbildningskraften i 1800-tallets medicin i perspektiv i forhold til tre historiske skrivelser: Indbildningskraftens historie, placeboeffektens historie og det kontrollerede forsøgs historie. I afhandlingen er der fokuseret på diskussioner om indbildningskraft inden for fire emner: Moderens påvirkning af fosteret og virkningerne af behandlingsformerne mesmerisme, *Perkins' tractors* og homøopati. Indbildningskraften blev i stigende grad i 1800-tallet vurderet som en negativ kraft, som kunne være sygdomsfremkaldende. Gennem 1800-tallet var der forskellige forsøg på at gøre indbildningskraftens positive sider anvendelige i den kliniske praksis, men gennemslaget var ikke stort. I et afsluttende afsnit sammenkædes nogle af de historiske diskussioner om indbildningskraft med nutidens diskussioner om placeboeffekt.

Forf.s adresse: Medicinsk Museion, Fredericiagade 18, DK-1310 København K.
E-mail: la@mm.ku.dk

Forsvaret finder sted den 11. februar 2005 kl. 14.00, i auditoriet i Medicinsk Museion, Bredgade 62, København K.

Bedømmere: *Birgit Petersson*, historiker *Anne Hardy*, England, lektor *Jan Ifversen*.
Vejledere: Professor *Thomas Söderqvist* og *Peter Elsass*.

Afhandlingen er tilgængelig på Medicinsk Museions hjemmeside:
www.museion.ku.dk