

Intralymfatisk allergenspecifik immunterapi

Sara Haunstrup Næraa¹, Niels-Erik Harbo Schollert², Peter Nytofte Flader Skov² & Preben Homøe^{3,4}

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Sjællands Universitets-hospital, Roskilde

2) Ørelægerne Fredericia

3) Øre-, Næse-, Hals- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitets-hospital, Køge

4) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V09170695

Allergisk rinitis plager hver fjerde voksen i Danmark [1, 2]. Patofysiologien for allergiudvikling er kompleks [3, 4]. Allergener trænger ind gennem hud, konjunktiva, luftveje og fordøjelsessystemet og optages af makrofager. Disse præsenterer allergenet til naive T-celler, som differentieres til Th2-celler, som interagerer med B-celler mhp. start af antigen-specifik immunglobulin (Ig)E-produktion. Ved følgende allergeneksponering binder IgE-antistoffer på overfladen af mastceller og basofile granulocytter til allergenet, hvorefter cellerne udtømmer deres histaminrige granulae. Vævsreaktionen (type 1-hypersensibilitetsreaktion) er hurtig og karakteriseret ved udvidelse af blodkar, cytokinmedieret rekruttering af leukocytter og kontraktion af glatte muskler. Klinisk manifesterer dette sig som allergisk rinoconjunktivitis, astma og atopisk eksem.

Allergenspecifik immunterapi er karakteriseret ved fire konsekutive mekanismer [4, 5]. 1) Først reduceres aktiviteten af mastceller og basofile granulocytter, 2) dernæst opreguleres regulatoriske T-celler, som undertrykker Th2-celler, 3) siden ses en påvirkning af B-cellernes antistofproduktion: specifik IgE-produktion falder efter en kortvarig initial stigning, mens specifik IgG4-produktion stiger i takt med faldet i IgE, og 4) på længere sigt ses et fald i antallet af mastceller og eosinofile granulocytter samt i koncentrationen af immunmediatorer. Med andre ord er der tale om at fremme immunsystemet til at reagere på det specifikke allergen vha. et IgG-medieret system frem for en IgE-medieret type 1-hypersensibilitetsreaktion [6].

Guldstandarden for allergenspecifik immunterapi er subkutan eller sublingval administrationsvej [7]. Fælles for begge administrationsformer er behandlinger gennem mange år og risiko for bivirkninger af både

mild (f.eks. granulomdannelse) og voldsom (f.eks. anafylaktisk shock) karakter efter hver behandlingssession [8, 9]. Dette udfordrer kompliance og gør, at behandlingen ikke kan gives til alle patienter med behov for hyposensibilisering [9]. Derfor er der særlig fokus på nye metoder, som kan optimere behandlingsalgoritmen [9]. En sådan ny metode er intralymfatisk allergenspecifik immunterapi. Fordi lymfesystemet har en høj koncentration af lymfocytter, er teorien, at immunterapi kan udføres mere effektivt og med en mindre dosis antigen end ved de øvrige administrationsformer [9]. I litteraturen antydes det, at få intralymfatiske injektioner over en relativt kort tidsperiode kan være nok til at opnå resultater, som er sammenlignelige med guldstandard [10]. I denne artikel gennemgår vi status på intralymfatisk allergenspecifik immunterapi med fokus på anvendt procedure, sikkerhed samt biologisk og klinisk effekt.

PROCEDURE

Kontraindikationer er alvorlige systemiske sygdomme, kroniske infektioner, svær astma, kardiovaskulær sygdom, kronisk obstruktiv eller restriktiv lungesygdom, kræft eller behandling med midler med kendt eller potentiel interaktion [10-13]. Til intralymfatisk allergenspecifik immunterapi behøves: et opslemmet allergen, en sprøjte, en nål, en ultralyd (UL)-skanner samt mestrings af teknik i UL-vejledt punkturt [8, 10-15]. Beredskabet består i behandling af anafylaksi med bl.a. adrenalin [16]. Primært stiles der efter en overfladisk lymfeknude i lysken. Efter injektionen observeres patienten i 1-2 timer [11, 13-15]. Sammenlignet med subkutan administration kan meget lavere allergendosis (ned til 0,1%) være tilstrækkeligt for at opnå effekt [7]. I kliniske studier rapporteres om minimalt ubehag – injektionen scorer omkring 1 på en visuel analog skala (0: ingen smerte; 10: værst tænkelige smerte) [10, 13]. Behandlingen består af tre intralymfatiske allergeninjektioner givet med fire ugers interval [8, 10-15].

SIKKERHED

I et pilotstudium med syv patienter forekom der kun uønskede bivirkninger efter første injektion, hvor en patient havde lokaliseret hævelse, en anden havde lokaliseret kløen, og en tredje havde et kortvarigt fald i *peak flow* på 19% [8]. I et andet pilotstudium med 11

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Allergenspecifik immunterapi er en virksom hyposensibiliseringsbehandling, men behandlingen tager flere år med mange behandlinger sublingvalt eller ved subkutane injektioner.
- ▶ Intralymfatisk administration af allergenet er en relativt ny behandlingsform, som kun kræver få behandlinger over en kort periode.
- ▶ Resultaterne af de få eksisterende studier tyder på, at intralymfatisk allergenspecifik immunterapi er sikker, smertefri og virksom, men det er fortsat uklart, om metoden er et ligeværdigt alternativ til den aktuelle guldstandard.

patienter oplevede svær gener omkring injektionsstedet og milde luftvejssymptomer, fire fik svære bivirkninger i form af generaliseret kløe, urticaria, diarré eller hovedpine, og to fik anafylaktisk shock [14]. I et studium randomiserede man patienter til intralymfatiske injektioner med enten allergen eller placebo og umiddelbart efter injektionen rapporterede to af syv patienter i aktiv behandling kløe ved injektionsstedet og milde luftvejssymptomer, hvor en af otte i placebogruppen oplevede noget tilsvarende [13]. Milde luftvejssymptomer inden for 24 timer efter injektionen observeredes hos fem af syv patienter i aktiv behandling og hos en af otte patienter i placebogruppen [13]. I et større randomiseret klinisk studium med 63 patienter fandt *Hylander et al* en tilsvarende mild bivirkningsprofil [11]. I andre placebo-kontrollerede studier har man ikke fundet en association mellem behandlingen og svære bivirkninger [12, 15, 17]. I et randomiseret studium sammenlignede *Senti et al* intralymfatisk med subkutan administrationsform og fandt, at blandt intralymfatisk behandlede havde 90% ingen bivirkninger, og de resterende 10% havde milde symptomer (defineret som urticaria, angioødem og hedeture), hvorimod 63% blandt subkutan behandlede ingen bivirkninger havde, 33% havde milde symptomer, og 4% havde svære symptomer (defineret som hospitalskrævende astma) [10]. Ingen fik anafylaktisk shock [10].

BIOLOGISK OG KLINISK EFFEKT

Den biologiske effekt har været undersøgt i flere studier [8, 10-14, 17, 18]. Studierne er i flere tilfælde baseret på små grupper (< 10 deltagere) og er udført uden kontrolgrupper. Det er herunder vigtigt at huske, at allergeneksponering i sig selv medfører målbare immunologiske ændringer.

Opregulering og aktiviteten af T-celler er en vigtig del af behandlingens biologiske mekanisme [4, 5, 20, 21] og har derfor været et fokusområde i flere studier. *Senti et al* isolerede T-celler og fandt højere produktion af interleukin-10, som korrelerede med patienternes IgG4-koncentration [12]. *Hylander et al* fandt ingen ændringer i antallet af CD4+ T-celler eller i produktionen af interleukin-10, men fandt en øget ekspression af CD69 og CD98 hos CD4+ T-celler, som er associeret med T-celleproliferation og Th1-celleforskydning [13, 19]. *Witten et al* fandt en tendens til højere interleukin-10-niveau efter behandling [17]. *Zaleska et al* fandt, at interleukin-10-koncentrationen steg ni uger efter sidste behandling, mens antallet af allergenspecifikke CD4+ T-celler faldt [18].

Fald i allergenspecifik IgE- og stigning i allergenspecifik IgG4-niveau er en anden vigtig faktor i behandlingen [4-6]. *Schmid et al* undersøgte patienterne en uge efter hver injektion og fandt, at koncentrationen af allergenspecifikke IgE-positive plasmaceller forblev uændret,



Allergisk rinitis er hyppig og påvirker livskvaliteten hos mange danskere.

dret, mens koncentrationen af allergenspecifikke IgE-negative plasmaceller steg [8]. *Senti et al* fandt, at 36 måneder efter behandlingen havde patienterne signifikant lavere serum IgE-niveau, og at dette var sammenligneligt med kontrolgruppen, som havde fået subkutan behandling [10]. I et andet studium fandt *Senti et al* en faktor 5,6 højere IgG4-niveau fem uger efter sidste behandling, hvorimod IgE forblev uændret [12, 22]. *Hylander et al* fandt i deres pilotstudium, at allergenspecifik IgE-niveauet steg umiddelbart efter behandling, mens IgG4-niveauet forblev uændret [13]. I et større studium fandt *Hylander et al*, at patienter med symptomforbedring havde et højere IgG4-niveau efter den følgende pollensæson [11]. *Lee et al* fandt, at allergenspecifik IgE-niveau steg fire måneder efter sidste behandling, men faldt et år efter, og at samme tendens gjorde sig gældende for IgG4 [14]. *Witten et al* fandt, at både IgE- og IgG4-niveau steg efter behandling [17].

Klinisk er effekten målt i rinokonjunktivitisrelateret livskvalitet [8, 12, 14, 15], allergenprovokationstest [10, 12, 13, 14], scoringssystemer af symptomer [10, 11, 13, 14], medicinforbrug [10, 11] eller en kombination af disse [8, 15, 17].

Lee et al undersøgte respons efter behandling hos patienter med katte-, hunde- og husstøvmideallergi i et pilotstudium uden en kontrolgruppe og fandt, at patienterne oplevede en bedring i allergisymptomer og rinokonjunktivitisrelateret livskvalitet efter fire måneder og igen efter et år [14]. *Senti et al* randomiserede patienter med katteallergi til enten intralymfatisk administration af allergenekstrakt eller placebo [12]. Gruppen i aktiv behandling oplevede mindre respons ved nasal provokationstest og med priktest end gruppen, der fik placebo [12]. Efter tre år fandt forfatterne ikke signifikant ændring i rapporteret livskvalitet, men en svag

tendens til bedring i symptomer fra næse og øjne [12].

Schmid et al undersøgte respons efter behandling af patienter med græspollenallergi i et pilotstudium uden en kontrolgruppe og opfølgning i den følgende pollen-sæson [8] og fandt, at patienterne oplevede bedring i symptomer og mindre medicinforbrug, mens livskvaliteten forblev uændret [8]. I et mindre pilotstudium af intralymfatisk allergenimmunoterapi randomiserede *Hylander et al* patienter med græs- og birkepollenallergi til enten allergen- eller placeboinjektioner [13]. I den efterfølgende pollensæson oplevede patienterne i aktiv terapi en bedring i symptomer, mindre medicinforbrug og reduceret respons ved nasal provokationstest [13]. Senere undersøgte *Hylander et al* patienter med græs- og birkepollenallergi i et større randomiseret studium med intralymfatisk injektioner med enten allergen eller placebo og fandt en overordnet tendens mod symptomlindring og reduceret respons i allergenprovokationstest [11]. Det primære *outcome* bedømtes vha. visuel analog skala (0 var uændrede symptomer, og 10 var komplet symptomfrihed). Tolv ud af 20 (60%) patienter i aktiv behandling scorede 5 eller derover, mens tre ud af 15 (20%) patienter i placebogruppen scorede tilsvarende [11]. *Number needed to treat* beregnedes til 2,5, hvilket omtrent er sammenligneligt med resultaterne efter subkutan og sublingval allergenimmunoterapi på 3,7-4,7 [23, 24]. I et mindre studium randomiserede *Patterson et al* patienter med græspollenallergi til intralymfatisk injektioner med enten allergen eller placebo [15] og fandt en tendens mod bedring i symptomer og mindre medicinforbrug [15]. *Witten et al* undersøgte patienter med græspollenallergi i et randomiseret studium, hvor patienterne fik seks intralymfatisk injektioner med enten allergen, skiftevis allergen og placebo (dvs. 3 × allergeninjektioner i alt) eller placebo [17]. Forfatterne fandt ingen bedring i symptomer, medicinforbrug eller livskvalitet, og bedringen i allergenprovokationstest hos patienterne i aktiv behandling var ikke signifikant forskellig fra bedringen hos patienterne i placebogruppen [17]. *Senti et al* randomiserede patienter med græspollenallergi til enten intralymfatisk eller subkutan allergeninjektion [10]. Fire måneder efter behandlingen opnåede de patienter, som var allokert til intralymfatisk behandling, et hurtigere respons målt ved allergenprovokationstest og et mindre medicinforbrug, som på længere sigt (> 1 år) blev sammenligneligt med effekten af den subkutane behandling [10]. Symptomscoren forbedredes i løbet af studietiden, men var ikke signifikant forskellig mellem grupperne [10].

KONKLUSION

Intralymfatisk allergenimmunoterapi er en relativt simpel og sikker metode med potentiale til at give god behandlingseffekt. En vigtig fordel er de langt færre be-

handling end ved sædvanlig immunterapi. UL-vejledt adgang til lymfeknuder kræver UL-kyndig personale og kan betragtes som en ulempe og en begrænsende faktor, selvom UL anvendes stadig hyppigere, særligt i speciallægesektoren. Den biologiske effekt er sammenlignelig med effekten af subkutan allergenimmunoterapi. Klinisk oplevede patienterne både symptomlindring og mindre medicinforbrug, men resultaterne er ikke entydige, og der er uklarhed mht. behandlingsalgoritmen [17, 25, 26]. Samlet set kan det konkluderes, at selvom behandlingen synes at være lovende, er evidensen sparsom og baseret på mindre fase 1-2-studier. Kun i ét studium sammenligner man intralymfatisk terapi med guldstandard. De forskellige allergener og populationer, som er anvendt i de forskellige studier, er en begrænsende faktor for sammenligneligheden. Således er flere studier fortsat nødvendige for at afklare, hvilken behandling der er optimal, og hvilken behandling der kan tilbydes til hvilke patienter. Resultaterne af igangværende fase 3-studier kan forhåbentlig skabe større klarhed om behandlingseffekten [27-29].

SUMMARY

Sara Haunstrup Næraa, Niels-Erik Harbo Schollert, Peter Nytofte Flader Skov & Preben Homøe:
Intralymphatic allergen-specific immunotherapy
Ugeskr Læger 2018;180:V09170695

An emerging method for allergen-specific immunotherapy is intralymphatic placement, which only requires three injections with intervals of four weeks. In this review, we summarise available evidence on clinical safety, biological efficacy and therapeutic outcomes. The treatment appears to be safe with only few and mild adverse reactions. The immunological activation profile is comparable to that known for subcutaneous therapy. Clinically, patients experienced fewer symptoms with less medication use with intralymphatic allergen-specific immunotherapy than with other types of immunotherapy. The number of studies is limited, and the studies have important limitations. More phase 3 studies are needed in order to make a conclusion.

KORRESPONDANCE: Sara Haunstrup Næraa.
E-mail: saranaeraa@gmail.com

ANTAGET: 15. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lægehåndbogen. Allergisk rinitis (høfeber). <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/allergisk-rinitis-hoefeber/> (11. jul 2017).
2. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
3. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18:693-704.
4. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:621-31.
5. Stylianou E, Ueland T, Borchsenius F et al. Specific allergen immuno-

- therapy: effect on IgE, IgG4 and chemokines in patients with allergic rhinitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:118-27.
6. Hoffmann HJ, Valovirta E, Pfaar O et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy* 2017;72:1022-34.
 7. Senti G, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *World Allergy Organ J* 2015;8:9.
 8. Schmid JM, Nezam H, Madsen HH et al. Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study. *Clin Transl Allergy* 2016;6:19.
 9. Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:25-37.
 10. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17908-12.
 11. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res* 2016;17:10.
 12. Senti G, Cramer R, Kuster D et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290-6.
 13. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:412-20.
 14. Lee SP, Choi SJ, Joe E et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:272-7.
 15. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE 2nd et al. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116: 168-70.
 16. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
 17. Witten M, Malling HJ, Blom L et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1248-52.e5.
 18. Zaleska A, Eiwegger T, Soyer O et al. Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine. *Allergy* 2014;69:1162-70.
 19. Dorfman DM, Shahsafaei A. CD69 expression correlates with expression of other markers of Th1 T cell differentiation in peripheral T cell lymphomas. *Hum Pathol* 2002;33:330-4.
 20. Catherine M, Hawrylowicz. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med* 2005;202:1459-63.
 21. Böhm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H et al. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J Immunol* 2015;194:887-97.
 22. Freiburger SN, Zehnder M, Gafvelin G et al. IgG4 but no IgG1 antibody production after intralymphatic immunotherapy with recombinant MAT-Feld 1 in human. *Allergy* 2016;71:1366-70.
 23. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378:2112-22.
 24. Incorvaia C, Riaro-Sforza GG, Incorvaia S et al. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: current evidence and needs to meet. *Ann Thorac Med* 2010;5:128-32.
 25. Kündig TM, Johansen P, Bachmann MF et al. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:930-1.
 26. Malling HJ, Witten M, Poulsen LK. Reply: To PMID 24035151. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:931-2.
 27. ClinicalTrials.gov. Intralymphatic immunotherapy in increasing doses, after subcutaneous immunotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679105> (12. aug 2017).
 28. ClinicalTrials.gov. Intralymphatic immunotherapy in increasing doses, substudy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975479> (12. aug 2017).
 29. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy study of intralymphatic allergen-specific immunotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02423707> (12. aug 2017).