

PRAKTISK VEILEDER I ALLERGIVAKSINASJON

2. utgave 2011

Norsk kvalitetssikringsdokument
for Hyposensibilisering – Allergenspesifikk
immunterapi – Allergivaksinasjon

Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi

Revidert av:

Roald Bolle, Aud Berstad, Erik Florvaag, Sverre Steinsvåg

Skriftserie for leger:

Utdanning og kvalitetsutvikling

INNHOOLD

Forord	5
Bakgrunn	6
Indikasjoner	8
Bi- og vepseallergi	8
Luftveisallergi	8
Kontraindikasjoner	9
Utredning før start av SIT	10
Allergidiagnostikk	10
Astmadiagnostikk	10
Andre forhold	11
Organisering av behandlingen	12
Virksomhetsplan	12
Hvem utfører behandlingen	12
Opplæring	12
Lokaler og miljø	13
Samarbeid med primærhelsetjenesten	13
Samarbeid mellom spesialister og faglig nettverk	13
Informasjon til pasient før behandlingen starter	14
Praktisk gjennomføring av SCIT	15
Allergenekstrakter	15
Injeksjonsteknikk	17
Oppdoseringsregimer	18
Hurtigregime (rush-hyposensibilisering)	18
Klusterregimer	20
Tidspunkt for oppdosering	20
Sikkerhetsprosedyrer	20
Fastsettelse av dagens dose	22
– ved overskredet intervall	23
– ved reaksjoner etter foregående injeksjon	23
Vedlikeholdsbehandling	25
Dosemodifisering	25
Avslutning av behandling	29
Dokumentasjon	30
Sublingual allergivaksinasjon (SLIT)	31
Referanser	33

Vedlegg	34
1. Allergivaksinasjonsprotokoll.	34
2. Effektkontroll: Årskontroller, oversikt	36
3. Effektkontroll: Legens vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad	37
4. Effektkontroll: Pasientens egenvurdering av symptomenes alvorlighetsgrad	38
5. Oppdoseringsskjema – Modifisert kluster 8 uker	39
6. Informasjon til pasienter som ønsker spesifikk allergivaksinasjon (SIT)	40

FORORD TIL 2. UTGAVE

Første utgave av Praktisk veileder i allergivaksinasjon ble utgitt i 2002. Veilederen var utarbeidet av Sten Dreborg, Erik Florvaag, Sverre Steinsvåg og Roald Bolle på vegne av Subgruppen for pediatrik allergologi og lungesykdommer og Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi.

Det norske kvalitetssikringsdokumentet har som målsetting å beskrive rutiner og prosedyrer for sikker og effektiv gjennomføring av allergenspesifikk immunterapi (SIT). Metoden omtales også ofte som hyposensibilisering, desensibilisering og allergivaksinasjon. Ved siden av å redusere symptomer og medikamentbruk samt å forbedre livskvalitet, er dette den eneste behandlingsmetode som på riktig indikasjon også kan påvirke den allergiske sykdomsutvikling i gunstig retning. I praksis består metoden i subkutan injeksjon eller sublingual applikasjon av allergenekstrakt. I engelskspråklig litteratur betegnes administrasjonsmetodene som henholdsvis «subcutaneous immunotherapy» og «sublingual immunotherapy» forkortet SCIT og SLIT, forkortelser som vi har valgt å benytte i dette dokumentet.

2. utgave av veilederen, utgitt mens vi feirer at metoden er 100 år, tar ikke mål av seg til å gi en egen, bred og utfyllende vurdering eller metaanalyse av den omfattende forskningslitteratur som er publisert om metodene i løpet av de siste ti årene. Det gis kun en kort oppsummert faglig bakgrunn. For den som ønsker å sette seg nærmere inn i virkemekanismer, behandlingseffekt, sikkerhet og kostnadsnyttevurderinger, henvises det til sentrale utvalgte publikasjoner i referansekapittelet (2–8).

Dokumentet følger «Retningslinjer for Retningslinjer» (1) utarbeidet bl.a. av Statens helsetilsyn, Den norske legeförening og Norsk Sykepleierforbund. I størst mulig utstrekning gis dokumentasjon på grad Ia- og Ib-nivå (2–7). I tillegg kan nevnes at alle forfatterne av dokumentet og mange andre som har gitt innspill, har mangeårig personlig erfaring med behandlingsformen.

God behandling av allergiske pasienter baserer seg på grundig allergidiagnostikk og god opplæring av pasienter og pårørende. Det bør videre utarbeides en individuell behandlingsplan der følgende alternativer/elementer bør vurderes:

- Allergensanering
- Farmakoterapi
- SIT

Ansvar for indikasjonsstilling og oppdosering ved SIT bør ligge hos lege med bred allergologisk kompetanse og erfaring generelt og omfattende kunnskap og erfaring med SIT spesielt. Den praktiske gjennomføringen kan utføres av sykepleier etter nødvendig opplæring. Vedlikeholdsbehandlingen kan delegeres til annen lege dersom dokumentets retningslinjer følges.

Kvalitetssikringsutvalget i Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi (NFAI) har påtatt seg ansvar for å følge opp dokumentet og foreta endringer når nødvendig. Forslag til forbedringer kan derfor rettes dit.

Tromsø, Bergen, Kristiansand S. september 2011.

Redaksjonskomité
Roald Bolle, Aud Berstad, Erik Florvaag og Sverre Steinsvåg

BAKGRUNN

Sensibilisering skjer hos arvelig disponerte individer som ved kontakt med allergener danner IgE-antistoffer mot disse allergenene. Allergisk sykdom oppstår ved fornyet kontakt med samme eller kryssreagerende allergen ved at det bindes til IgE-molekyler på mastcellers og andre proinflammatoriske cellers overflate. Histamin, leukotriener og andre mediatorer frigjøres fra cellene og fører til straksfasen i den allergiske inflammasjon. Senere kan eosinofile granulocytter og andre betennelsesceller rekrutteres til vevet med utvikling av en allergisk senreaksjon.

Inhalering av lave allergendoser over tid kan utløse kronisk allergisk inflammasjon og hyperaktivitet med symptomer i form av kronisk astma og/eller rinitt. Langvarig eksponering innebærer risiko for strukturelle og irreversible skader i luftveisslimhinnen som konsekvens av løpende destruksjons- og reparasjonsprosesser.

Høyere allergendoser kan forårsake akutte allergiske symptomer i form av akutt rinitt, astma eller anafylaksi.

Spesielle forhold hos barn

Allergisk rinitt hos barn medfører høy risiko for utvikling av flere allergier og astma (9, 10). Det er gode holdepunkt for at SIT kan forhindre denne progresjonen. Det er derfor spesielt viktig å vurdere om denne behandlingen skal tilbys barn (10, 11).

Virkningsmekanismer

SCIT og SLIT reduserer frigjøringen av inflammatoriske mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Dermed dempes inflammasjonsresponsen, pasientens følsomhet for allergen målt med hudtest, provokasjonsforsøk og histaminfrigjøringstest reduseres og pasienten blir klinisk bedre (12).

Videre ser man at differensiering av allergen-spesifikke T celler med regulatorisk funksjon stimuleres. Dette reduserer både IgE-produksjon fra B celler direkte, og indirekte via redusert nivå av Th2-celler. Allergen-spesifikt IgG₄ stiger gradvis, eventuelt også IgG₁ og IgA, mens IgE faller. Effektiv allergivaksinasjon er avhengig av en balanse mellom alle disse parametrene, uten at det per i dag er påvist en direkte sammenheng mellom noen av disse enkeltparametre og klinisk effekt.

Klinisk effekt

SCIT

Det er publisert flere metaanalyser av SCIT (2, 4, 10), både hos voksne og barn. Analysene viser en sammenfallende god effekt på symptomer, medikamentbruk og bronkial reaktivitet. Det er dokumentert at SCIT reduserer:

- Følsomhet for allergener i hud, øyne, nese og bronkier
- Spesifikk og uspesifikk bronkial hyperaktivitet
- Den sene astmatiske reaksjonen
- Symptomer i minst 6 år etter avsluttet behandling (14)

Det er også holdpunkter for at SCIT reduserer:

- Risiko for sensibilisering mot andre allergener
- Risiko for utvikling av astma hos barn med rino-konjunktival pollenallergi (11)

Tidspunkt for oppnådd behandlingseffekt er avhengig av allergendose:

- Høy toppdose kan ved pollenallergi gi full effekt allerede første sesong
- Lavere toppdose gir effekt først etter lengre tids behandling
- Full og langvarig effekt oppnås etter 3 års behandling med pollen- og dyrehårsekstrakter, og 5 års behandling med insektgifttekstrakter

Effekt av SCIT på astmasymptomer hos voksne kan være mindre dersom det foreligger irreversible forandringer i luftveier på forhånd.

SLIT

I Norge finnes per i dag registrert ett preparat for sublingual applikasjon ved gresspollenindusert rinitt og konjunktivitt. Klinisk effekt og sikkerhet sammenlignet med placebo er godt dokumentert hos voksne og barn (5, 15). Klinisk effekt sammenlignet med SCIT er ikke dokumentert i gode, sammenlignende studier. Sikkerheten er imidlertid klart bedre ved SLIT ettersom bivirkninger vesentlig er lokale (munnhule/svelg) og oftest forbigående, mens SCIT medfører risiko for alvorlige systemiske bivirkninger.

Se også side 31.

INDIKASJONER

Bi- og vepseallergi

Hovedreglene ved påviste IgE-medierte reaksjoner på insektstikk er:

SCIT skal tilbys

- Barn og voksne med generelle reaksjoner som omfatter respirasjons- og sirkulasjonsorganene.

SCIT kan tilbys

- Voksne med generell reaksjon i form av urtikaria, særlig ved kjent eller mistenkt hjertesykdom.

Luftveisallergi

Hovedreglene ved påviste IgE-medierte reaksjoner på luftveisallergener er:

SCIT bør tilbys ved:

a. Pollenallergi

- Pasienten oppnår ikke tilfredsstillende symptomlindring ved optimal farmakoterapi
- Pasienter med rino-konjunktivitt begynner å få et innslag av bronkial hyperreaktivitet/astma
- Redusere risiko for utvikling av astma hos barn med rino-konjunktivitt
- Redusere risiko for sensibilisering mot flere allergener

b. Katte-, hunde- og middallergi

- Pasienten oppnår ikke tilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak og optimal farmakoterapi.

Andre allergier

I sjeldne tilfeller kan det være indikasjon for SIT ved andre allergier, f. eks. i jordbruk og dyrehold, veterinærtjeneste mm.

KONTRAINDIKASJONER

Følgende tilstander og situasjoner kan representere forskjellige grader av kontraindikasjon mot SIT og må vurderes nøye i det enkelte tilfellet:

- Alvorlige hjerte- karsykdommer
- Alvorlig atopisk dermatitt
- Astma som ikke er under kontroll
- Mangeårig astma med irreversible forandringer i bronkiene
- Andre alvorlige lungesykdommer
- Immunologiske sykdommer
- Malignitet
- Barn under 5 år
- Svangerskap
- Behandling med β -receptorblokker
- Dårlig pasientcompliance

Kommentarer:

Risikovurdering: En må alltid også ta hensyn til konsekvensene av ikke å gi SIT, f. eks. til birøkteres ektefelle eller barn dersom sannsynligheten for stikk ikke kan reduseres.

Hjerte-karsykdom: Pasienter med arteriosklerose og annen alvorlig hjerte-karsykdom har økt mortalitet ved anafylaksi og høyere arytmirisiko ved adrenalinbehandling. Hos slike pasienter vil imidlertid reaksjonen på et insektstikk vanligvis representere en større og mer ukontrollerbar trussel enn en reaksjon i tilslutning til SCIT.

Malignitet: Ved maligne sykdommer som ikke er livstruende, kan man overveie å gi SIT.

Barn: Før 5 års alder kan det være vanskelig å vurdere klinisk betydning av sensibilisering. Dessuten er det naturlige forløpet av en påvist allergi usikkert. Effekt av SIT hos barn under 5 år er mindre godt dokumentert.

Svangerskap: SIT skal ikke startes, men vedlikeholdsbehandling kan kontinueres dersom særlig hensyn tas til risiko for generelle reaksjoner.

UTREDNING FØR START AV SIT

Allergidiagnostikk

Riktig indikasjonsstilling til SIT tas på grunnlag av grundig allergidiagnostikk.

Bi- og vepsegiftallergi

Diagnostiske kriterier:

- God klinisk sykehistorie som dokumenterer en direkte sammenheng mellom insektstikk og sykdom. Sikker identifisering av insekt kan være vanskelig. Bibrodden med giftsekk sitter ofte fast, mens vepsebrodden vanligvis trekkes ut etter stikket.
- Positiv prikktest med bi- og/eller vepsegiftestrakt opp til 300 µg/ml (≥ 3 mm middel vablediameter).
- Målbart spesifikt IgE mot bi- og/eller vepsegiftestrakt i serum, eventuelt spesifikke komponenter av disse.

Kommentar:

Bare pasienter med spesifikke IgE-antistoffer i serum og/eller positiv prikktest skal tilbys SIT. Høyeste IgE-antistoffnivå har man 1–6 måneder etter stikket, senere kan det i noen tilfeller normaliseres.

Luftveisallergi

Diagnostiske kriterier:

- God klinisk sykehistorie som dokumenterer sammenheng mellom eksponering og sykdom.
- Positiv prikktest med aktuelt allergenekstrakt (≥ 3 mm middel vablediameter).
- Målbart spesifikt IgE mot aktuelt inhalasjonsallergen i serum.

Kommentar:

Prikktest har generelt sett høyere sensitivitet enn spesifikt IgE i serum mot samme allergen. Spesifikk IgE-test har høyere spesifisitet sammenlignet med prikktest.

Astmadiagnostikk

Det må alltid dokumenteres om det foreligger bronkial astma og/eller bronkial hyperreaktivitet. Ved siden av klinisk undersøkelse gjøres:

- Lungefunksjonsundersøkelse før og etter β -2-agonist. Hvis nødvendig og mulig i tillegg:
- Bronkial reaktivitetstest med metakolin eller histamin, eller
- Indirekte bronkial reaktivitetstest på tredemølle.

Anbefaling:

Flow-volume-kurve med reversibilitets- og/eller hyperreaktivitetstest før start av SIT og senere årlig på samme årstid. Dessuten bør man komplettere med ny test i løpet av sesongen dersom behandlingen opprettholdes.

Påvist astma må behandles farmakologisk og stabiliseres optimalt før SIT startes.

Andre forhold

Andre medisinske tilstander bør være tilfredsstillende utredet og eventuelt behandlet før SIT. Blodtrykk, puls og hjerterytme bør være registrert.

Sanering av allergener

Før en tar endelig stilling til SIT, skal eksponeringsreducerende tiltak være gjennomført så langt som praktisk mulig.

Under pågående SIT er det dessuten viktig å hindre/reducere eksponering for alle øvrige allergener som pasienten måtte være sensibilisert mot.

Allergener i pasientens miljø kan måles, både for å evaluere effekt av saneringstiltak, og sikre at SIT utføres med klinisk relevante allergener: Støv samles etter instruks fra analyselaboratoriet fra for eksempel pasientens madrass/pute, og analyseres for innhold av allergener fra katt, hund og husstøvmidd.

Fravær fra behandling (dårlig compliance)

Før oppstart må lege og pasient/barnets foreldre ha avklart alle gjensidige forpliktelser som må overholdes for å oppnå en effektiv og sikker behandling. Uteblir pasienten fra avtalt time, skal sykepleier/lege ta kontakt for å avklare årsaken til fraværet og avtale ny tid. Ved gjentatte uteblivelser og andre avtalebrudd må det vurderes om behandlingen skal avsluttes.

ORGANISERING AV BEHANDLINGEN

Organiseringen av SIT er et viktig ledd i kvalitetssikringen og bør nedfelles skriftlig i en plan for virksomheten.

Virksomhetsplan

Virksomhetsplanen bør utarbeides for hvert enkelt sted og ta hensyn til lokale forhold. Den må beskrive følgende punkter:

Ansvarsforhold og kompetanse

Avdelingsoverlege/seksjonsoverlege/privatpraktiserende spesialist har det overordnede ansvaret for virksomheten. Ansvaret kan delegeres til annen kompetent lege, dvs. lege med spesialistkvalifikasjoner som i tillegg har fått tilstrekkelig opplæring i og erfaring med SIT. Ansvarlig lege skal videre sørge for at:

- kunnskapen om SIT holdes ved like og at arbeidsoppgaver og ansvarsforhold for øvrig skal være klart definerte
- kompetent lege alltid er til stede når SIT foregår
- sykepleier som deltar i SIT, får nødvendig opplæring og veiledning
- en person har fått definert ansvar for beredskapen ved anafylaksi, og sørger for at nødvendig akuttutstyr finnes lett tilgjengelig og løpende oppgradert
- det finnes et organisert samarbeid med primærhelsetjenesten slik at denne kan overta vedlikeholdsbehandlingen under faglig veiledning når det er hensiktsmessig
- virksomhetsplanen er oppdatert

Hvem utfører behandlingen

Behandlingen utføres av:

- Lege
eller
- sykepleier med tilstrekkelige kunnskaper og erfaring som gir injeksjoner og overvåker pasienten i samarbeid med ansvarlig lege som må være tilstede.

Opplæring

Alt personale som er involvert i SIT, må ha tilstrekkelige kunnskaper om behandlingsformen og om rutineene ved anafylaksi.

Derfor bør:

- nytt personell gjennomgå et standardisert opplæringsprogram og følge en erfaren kollega
- det holdes regelmessige fellesmøter for gjennomgang av pasienter
- det norske kvalitetssikringsdokumentet benyttes som ledd i opplæringen

Lokaler og miljø

SIT må foregå i egnede lokaler og i et miljø der det legges til rette for en god og åpen kommunikasjon mellom pasient og behandlingspersonale. Det anbefales at SIT organiseres adskilt fra annen pasientvirksomhet i tid og/eller sted dersom den har et visst omfang. Som minimumskrav skal pasientene overvåkes separat. Det må være umiddelbar tilgang til akuttrom med følgende minimumsutrustning:

1. akuttbrett med:
 - adrenalin til intramuskulær (1 mg/ml = 0,1 %) og intravenøs (0,1 mg/ml = 0,01 %) injeksjon
 - β -2-agonister administrert ved forstøverapparat, dosespray med spacer eller pulverinhalator
 - glukokortikosteroider til peroral og/eller intravenøs administrasjon
 - antihistaminer til peroral og/eller intravenøs administrasjon
 - intravenøs væske til infusjon (Saltvann/Ringer)
 - eventuelt også leukotrienreceptorantagonister til peroral administrasjon
 - kanyler og sprøyter for injeksjon av legemidler
2. tilgang på personell som kan behandle anafylaktiske reaksjoner

Samarbeid med primærhelsetjenesten

Primærleger bør kunne velge ut pasienter som egner seg for SIT.

Ved SCIT:

- Primærlege henviser til spesialist for endelig vurdering av indikasjonsstilling og oppdosering
- Vedlikeholdsbehandling kan gjennomføres av primærlege når det er hensiktsmessig. I slike tilfeller må man avtale:
 - nødvendig opplæring av primærlege
 - årlig oppfølging ved poliklinikk/spesialist som startet behandlingen
 - kontakt med spesialist ved problemer.

Ved SLIT:

- Primærlege henviser til spesialist for endelig indikasjonsstilling og administrering av første tablett.
- Primærlege bør tilegne seg kunnskap om alle praktiske aspekter ved SLIT. Dette omfatter selve behandlingen og vurdering av pasienter under behandling. Det bør legges spesiell vekt på hvordan en skal oppdage og behandle lokale og systemiske bivirkninger.
- Det bør etableres et samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten (leger, sykepleiere og andre) slik at sistnevnte kan følge opp behandlingen (kontrollerer minst hver 6. måned) og at de sammen tar beslutningen om eventuelt å avslutte.

Samarbeide mellom spesialister og faglig nettverk

Det kan være hensiktsmessig at spesialister i et geografisk område blir enige om å la allergivaksinasjon utføres noen steder hvor forholdene ligger praktisk godt til rette, og hvor det er faglig interesse for behandlingsmetoden. Ved å samle et større antall pasienter oppnår man mer erfaring, og det vil være lettere å få til en optimal organisering. Ytterligere kvalitetssikring kan oppnås om spesialistene inngår i faglige nettverk med andre kolleger som utfører allergivaksinasjon.

Informasjon til pasient før behandlingen starter

Vanligvis foregår SIT i 3–5 år. Det er derfor nødvendig på forhånd å avklare om pasienten vil være i stand til å følge behandlingsopplegget (pasientcompliance). Informasjon om formål, gjennomføring og sikkerhetstiltak skal gis muntlig og skriftlig. Pasienten/barnets foreldre gis en grundig gjennomgang av hele prosedyren og prinsippet for behandlingen. Dette kan med fordel skje i gruppe hvis flere pasienter starter behandling samtidig.

I samarbeid med pasienten tilpasses SCIT mest mulig individuelt til pasientens yrkes- og fritidsaktiviteter, utdanning og sosiale relasjoner. Ved å involvere pasienten i behandlingen øker ikke bare motivasjonen, men også sikkerheten.

Informasjonen bør omfatte følgende punkter alt etter hvilken behandlingsform som velges:

- Hvor ofte han/hun skal møte under oppdosering og vedlikeholdsbehandling
- Hvor lang tid hvert besøk beregnes å ta
- Astmasykdom skal være godt regulert
- Unngå eksponering for kjente/sensibiliserende allergener dagene før injeksjon
- Injeksjon gis ikke ved infeksjonssykdom
- Forordnet antiallergisk/antiastmatisk medikasjon skal opprettholdes
- Hvordan bivirkninger/allergiske reaksjoner ytrer seg og hvordan de behandles
- Melde fra umiddelbart hvis symptomer på allergisk sykdom opptrer
- Observasjon i minimum en halv time etter hver injeksjon
- Kontroll av injeksjonssted og lungefunksjon før pasienten forlater poliklinikken
- Unngå større fysiske anstrengelser injeksjonsdagen
- Notere senreaksjoner etter injeksjonen
- Kontakte ansvarlig lege eller nærmeste legevakt ved alvorlige senreaksjoner

PRAKTISK GJENNOMFØRING AV SCIT

Allergenekstrakter

Kvalitetssikringsdokumentet omfatter behandlingsregimer hvor følgende to ekstrakttyper benyttes:

- Vannløselig ekstrakt (Aquagen-SQ®, ALK Abelló, Hørsholm, Danmark): Frysetørket ekstrakt av standardiserte inhalasjonsallergener og av gift fra bi og veps for hurtige oppdoseringsregimer.
- Depotekstrakt (Alutard SQ® ALK Abelló): Aluminiumhydroksid-presipiterte ekstrakter av inhalasjonsallergener og bi- og vepsegift for klusterregimer.

Dette er de to eneste kommersielt tilgjengelige ekstrakttyper som per i dag markedsføres i Norge, men produktene er godt kvalitetssikret. Ekstrakter fra andre produsenter kan innføres på registreringsfritak, og lege er da selv ansvarlig for bruken. Produsentens retningslinjer for oppdosering og vedlikehold må følges.

Bi- og vepsegift

Det er stor grad av kryssreaktivitet mellom bi- og vepsegift, men ekstrakt for behandling skal fortrinnsvis velges ut fra hva pasienten har reagert på. Dersom det foreligger usikkerhet om dette, kan IgE-komponentdiagnostikk brukes til å skille mellom veps- og bi-reaktivitet. Vedlikeholdsdose 100 µg (dvs. 100.000 SQ). Birøktene og birøkteres familiemedlemmer bør imidlertid gis 200 µg (dvs. 200.000 SQ) på grunn av deres risiko for å få flere stikk samtidig.

Humlegift kryssreagerer delvis med gift fra bie. Det finnes ikke giftekstrakt fra humle kommersielt tilgjengelig. Bigift kan benyttes i de meget sjeldne tilfellene av uttalt humlegiftallergi.

Pollen

Benytt bjørk som representant for de viktigste trepollen (bjørk, or, hassel).

Benytt timotei som representant for gressartene.

Av andre pollen kan burot være aktuell.

Hustøvmidd

Benytt *Dermatophagoides pteronyssinus* eller en blanding av *D. pteronyssinus* og *D. farinae*.

Dyr

Benytt katte- og hundeallergenekstrakter. Andre dyreallergenekstrakter er ikke standardiserte.

Øvrige:

Muggsopper

Standardiserte muggsoppekstrakt for behandling finnes ikke på markedet i dag. De ustandardiserte ekstrakter som er tilgjengelige, anbefales ikke brukt til SIT.

Matvarer

Dokumentert effekt av SIT med matvarer og matvareekstrakter er per i dag ufullstendig, og bruk av slike ekstrakter kan derfor ikke anbefales utenom i kontrollerte forskningsprosjekter.

Standardisering av allergenekstrakter

Vannløselige (Aquagen SQ®) og depot-ekstrakter (Alutard SQ®) er standardiserte i arbitrære «Standardiserte kvalitets (quality)-enheter» (SQ-E).

Oppbevaring av allergenekstrakter

Allergenekstrakter oppbevares i kjøleskap (+4 – +8°C) på legekantor/poliklinikk.

Viktig:

Aluminiumhydroksid-presipiterte ekstrakter må ikke fryses (ikke stå mot kjøleskapets kjølevegg) fordi det kan øke mengden fritt allergen!

Behandling med flere allergenekstrakt

Dersom man ønsker å oppdosere med to allergenekstrakter samtidig, gis injeksjonene med minst 30 minutters intervall og på forskjellige ekstremiteter. Alternativet er å oppdosere med ett allergen om gangen.

Bruk av allergenekstrakter

Allergenekstraktet klargjøres av sykepleier etter legens ordinasjon og trekkes opp med pasienten til stede. Sykepleier/lege og pasient/barnets foreldre kontrollerer prosedyren.

For å redusere risiko for forveksling og feildosering, bør hver pasient ha eget ekstrakt merket med navn. I oppdoseringsfasen kan en om nødvendig bruke samme ekstrakt til ulike pasienter. Benytt følgende fremgangsmåte når ekstraktet trekkes opp:

- Kontroller at det er tatt frem rett allergenekstrakt med riktig styrke og batchnummer. La pasient/barnets foreldre dobbeltkontrollere.
- Benytt steril engangssprøyte (1 ml) gradert med 0,01 ml trinn og opptrekkskanyle.
- Før Alutard®-ekstrakter trekkes opp i sprøyten, vendes hetteglasset forsiktig opp ned 5–10 ganger.
- Trekk først opp luft i sprøyten omtrent tilsvarende den mengde ekstrakt som skal doseres.
- Perforér membranen, vend hetteglasset opp ned og injiser luften.
- Trekk ekstraktet opp med litt høyere volum enn det som skal injiseres og se til at det ikke finnes luft i sprøyten.
- Trekk sprøyte/kanyle ut og ta kanylen av.
- Sett på ny kanyle (25 G) for subkutan injeksjon og fyll kanylen med ekstrakt. Kontroller at sluttvolumet er riktig.

Anbefaling:

Ved injeksjon av små mengder allergenekstrakt kan man trekke opp albumin-diluent etter allergenekstraktet, slik at totalmengden blir 0,5 ml eller mer. Dette for å forhindre relativt sett stort tap av allergen fra små volumer dersom en dråpe går tapt.

Injeksjonsteknikk (se Figur 1)

Av sikkerhets- og tolkningsmessige grunner er det viktig med god og standardisert injeksjonsteknikk. Den skal sikre at ekstraktet settes dypt subkutant og hindre intravaskulær deponering:

- Lag en hudfold på overarmens utside mellom tommel og pekefinger (eventuell langfinger)
- Kanylens vinkel mot hudoverflaten skal være ca. 45° med spissens skråplan vendt nedover
- Før kanylen inn sentralt i hudfoldens lengderetning så langt den går (1–1,5 cm)
- Slipp grepet om huden og hold nålen i posisjon
- Aspirér for å dokumentere ekstravaskulær posisjon
- Injisér allergenekstraktet langsomt (ca. 1 ml/min.)
- Aspirér for ca. hver 0,2 ml som injiseres for å sikre at injeksjonen fortsatt går ekstravasalt

Anbefaling

Dyp subcutan injeksjon er viktig fordi det reduserer lokale straksreaksjoner.

Størrelsen på lokalreaksjonen skal måles og noteres, benyttes som risikoindikator ved neste injeksjon (se side 23, 24).

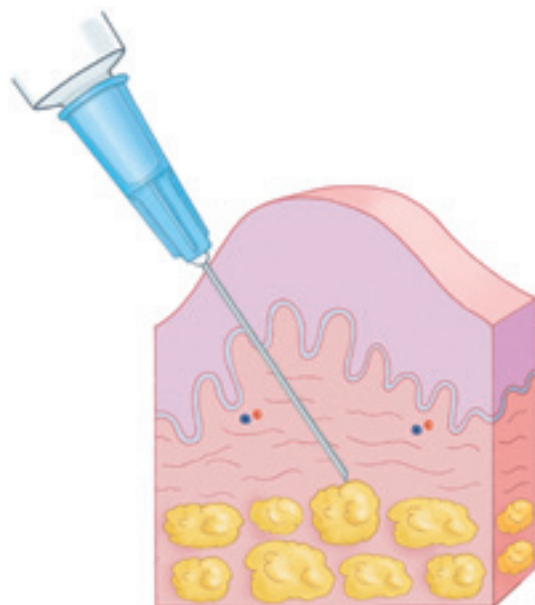
Injeksjonene gis på forskjellige steder slik at eventuelle lokalreaksjoner kan vurderes individuelt.

Avmerk hvis flere injeksjoner gis på samme arm.

For å redusere risiko for subkutane noduli ved bruk av aluminiumhydroksidpresipitert ekstrakt: Variér injeksjonssted fra gang til gang (se bivirkninger).

Dersom man får blod i sprøyten ved aspirasjon, avbryt injeksjonen, notér gitt volum, kassér sprøyten og observér pasienten i 30 min. Hvis pasienten ikke har reagert, trekk opp og gi den resterende del av dosen.

Figur 1



Kari C. Toverud CMI (sertifisert medisinsk illustratør)

Praktisk behandling

Behandlingen består av repeterte subkutane injeksjoner med aktuelt allergenekstrakt, og det skilles mellom en oppdoserings- og en vedlikeholdsfase.

Oppdoseringsregimer

Prinsippet for oppdoseringsfasen er å titrere seg gjennom en sikkerhetssone som har to faser. En første fase uten registrerbare reaksjoner og en påfølgende fase hvor pasienten reagerer lokalt. Målet er på en sikker måte å nå en høyest mulig tolerabel dose, vanligvis tilsvarende 100 000 SQ-E eller 100 µg allergen.

Kvalitetssikringsdokumentet beskriver 2 metoder for oppdosering:

1. **Hurtigoppdosering** skjer over 4 dager (tabell 1). Det gis flere injeksjoner daglig med vannløselige *Aquagen SQ®-ekstrakter*. Pasienten skal være innlagt på avdeling med allergologisk spesialkompetanse under oppdoseringen. Metoden er svært tidsbesparende. Hvis pasienten ikke har tegn på bronkial hyperreaktivitet eller inflammasjon, er det liten risiko for alvorlige bivirkninger.
2. **Klusteroppdosering** gjennomføres vanligvis i løpet av 7 uker og består av ukentlige injeksjoner med aluminiumspresipitert *Alutard SQ®-ekstrakt* med 30 minutters intervaller (tabell 2). Dette alternativet er ressurs- og tidsbesparende ved at det skjer poliklinisk. Det innebærer dessuten liten risiko for generelle reaksjoner.

Anbefalinger:

- Klusteroppdosering bør være standardmetode for SIT i Norge.
- Hurtigoppdosering benyttes hvor reiseavstanden gjør det vanskelig å gjennomføre klusteroppdosering, eller når det er ønskelig å oppnå størst mulig grad av beskyttelse før nært forestående sesong.

1. Hurtigregime (rush-hyposensibilisering)

Benytt Aquagen SQ® for både inhalasjonsallergener og for bi- og vepseallergi.

Hovedretningslinjer:

Pasienten behandles hospitalisert ved spesialenhet med nødvendig allergologisk kompetanse, overvåkingsressurser og anafylaksiberedskap.

Første dag gis minimum fire doser med minst 30 minutters intervaller, for å titrere gjennom den oftest ikke-reaktive delen av doseskjema.

De følgende to til fire dagene gis fire injeksjoner daglig med minst to timers intervall. Se tabell 1.

Tabell 1. Hurtigregime

Fire dagers protokoll med vannløslige allergenekstrakter (Aquagen SQ®), men siste dag gis med fordel depotekstrakt.

Hetteglass Nr	Biologisk styrke SQ-E/ml	Injeksjon nr	Dag nr	Volum ml	Dose SQ-E	Døgndose SQ-E
«0»	10	1	1	0,1	1	
1	100	2	1	0,1	10	
2	1 000	3	1	0,1	100	
3	10 000	4	1	0,1	1 000	1 111
3	10 000	5	2	0,2	2 000	
3	10 000	6	2	0,3	3 000	
3	10 000	7	2	0,5	5 000	
4	100 000	8	2	0,1	10 000	20 000
4	100 000	9	3	0,2	20 000	
4	100 000	10	3	0,4	40 000	
4	100 000	11	3	0,6	60 000	120 000
4*	100 000	12	4	0,5	50 000	
4*	100 000	13	4	0,5	50 000	100 000

«0» – Hetteglass nr. 1 (100 SQ-E/ml) fortynnet 1/10 til 10 SQ-E/ml.

* – Alutard SQ® depotvaksine 100 000 SQ-E/ml.

2. Klusterregimer

Protokoll for poliklinisk behandling. Syv behandlingsseanser for depotekstrakt av inhalasjonsallergener og insektgift. Dette regimet er veldokumentert med få bivirkninger. Gis flere injeksjoner samme dag, må det gå minst 30 min. mellom injeksjonene.

Tabell 2. Klusterregime

Hetteglass nr	Biologisk styrke SQ-E/ml	Injeksjon nr	Dag nr	Uke nr	Volum ml	Dose SQ-E
1	100	1	1	1	0,1	10
2	1000	2	1	1	0,1	100
3	10 000	3	1	1	0,1	1 000
3	10 000	4	8	2	0,2	2 000
3	10 000	5	8	2	0,2	2 000
3	10 000	6	15	3	0,5	5 000
4	10 000	7	15	3	0,5	5 000
4	100 000	8	22	4	0,2	20 000
4	100 000	9	29	5	0,4	40 000
4	100 000	10	36	6	0,6	60 000
4	100 000	11	43	7	1,0	100 000

Kommentar: Modifisert klusterregime over 8 uker kan brukes for Alutard timotei (se vedlegg); lavere tendens til bivirkninger er rapportert (HJ Malling, pers. medd.).

Tidspunkt for oppdosering

I prinsippet kan man oppdosere året rundt, såfremt pasienten er symptomfri. Generelt anbefales det dog at pasienter med sesongbundet allergi skal være oppdosert i god tid før sesong.

Passende perioder for oppstart SIT med pollen kan være for:

- Bjørk: september – januar; september – mars i Nord-Norge
- Gress: oktober – april, såfremt det ikke foreligger samtidig trepollenallergi

Sikkerhetsprosedyrer

Før injeksjon

Før injeksjoner settes kontrolleres nedenstående punkter:

- Intakt anafylaksiberedskap

- Adrenalin er trukket opp
- Pasientens ID er riktig
- Riktig ekstrakt er tatt frem fra kjøleskapet
- Riktig pasientjournal er tatt frem

Pasientens tilstand

Før hver injeksjon kontrolleres pasientens tilstand i henhold til følgende sjekkliste:

- Reaksjoner etter foregående injeksjon (pasientdagbok)?
- Overskredet tidsintervall?
- Infeksjonstegn?
- Allergisymptomer, tegn på astma eller eksem?
- Aktuell allergeneksposering?
- Foreskrevet allergi/astmamedisin tatt?
- Annen vaksine siste uke?
- Lungefunksjon.
- Blodtrykk, puls og hjerterytme kan være aktuelt å kontrollere hos enkelte pasienter.

Disse opplysningene skal dokumenteres i vaksinasjonsprotokollen (se vedlegg 1).

Under injeksjonen

Pasienten observeres nøye under injeksjonsprosedyren. Se injeksjonsteknikk side 17.

Etter injeksjonen

Etter injeksjonen skal pasienten observeres aktivt i venterommet i minst 30 minutter. Venterommet skal være i nær tilknytning til injeksjonsrommet. Når barn behandles, må foreldrene involveres aktivt i overvåkingen. Pasienten instrueres i å ta kontakt umiddelbart ved symptomer som kløe (håndflatene, hals, hodebunn, hele kroppen), irritasjonshoste, utslett, pustebesvær eller andre nyttilkomne symptomer.

***NB!** Jo tidligere symptomer opptrer, jo raskere er det nødvendig å gi adekvat behandling. Når akuttbehandling gis tidlig i reaksjonsforløpet, er det lettere å stoppe utviklingen til anafylaktisk sjokk. Gi heller en injeksjon adrenalin for mye enn en for lite!*

Etter 30 minutter

Etter 30 minutters observasjon gjennomføres kontroll av følgende punkter, og resultatene dokumenteres i vaksinasjonsprotokollen:

- Eventuelt infiltrat på injeksjonsstedet måles (middeldiameter)
- Lungefunksjon måles med flow-volume/PEF tre ganger. Høyeste verdi noteres

***NB!** Er FEV₁/PEF falt med 10 % eller mer, skal pasienten observeres ytterligere og/eller gis adekvat astmabehandling.*

Aktiv involvering av pasienten i behandlingen

Det kan være betydelig motivasjon og kvalitetssikring å hente ved å la pasienten/barnets foreldre hjelpe til under behandlingsprosedyrene, for eksempel til kontroll av:

- Egen identitet og at riktig vaksinasjonsprotokoll foreligger
- At riktig allergenekstrakt og styrke er hentet frem
- At opptrukket volum/dose stemmer med vaksinasjonsprotokollen

Premedisinering med antihistamin

Det kan være aktuelt å gi antihistamin per oralt før allergeninjeksjonen for å redusere allergiske bivirkninger, særlig lokal kløe og generelle straksreaksjoner.

Dersom antihistaminer brukes, pass på følgende:

- Gi minst en time før hver injeksjon
- Gi hver gang til samme tid før injeksjonen
- Kontrollér at antihistamin er tatt forut for injeksjoner

Lokal bedøvelse

Dersom små barn er svært redde for stikk, kan EMLA-plaster applisert på stikkstedet 1–2 timer før injeksjonen være til hjelp.

Plasteret påvirker ikke effekten av SIT, men lokal rødme fremtrer ikke med full styrke.

Fastsettelse av dagens dose

Dagens dose fastsettes etter at ovenstående punkter er gjennomgått og vurdert. Enten følger man doseregimet, utsetter eller reduserer dosen i henhold til følgende regler:

Utsett injeksjonen ved:

- Pågående luftveisinfeksjon eller andre tegn på sykdom
 - vent til pasienten er frisk
- Tegn til klinisk astma
 - øk anti-inflammatorisk behandling, vent til pasienten er symptomfri med normalisert lungefunksjon
- PEF/FEV under 90 % av forventet verdi
 - øk anti-inflammatorisk behandling, vent til lungefunksjonen er normalisert
- Ikke tatt foreskrevet astma/allergi-medisin
 - kontrollér at medisiner tas i minst en uke, vent til pasienten er symptomfri med normal lungefunksjon
- Allergeneksposering i løpet av de siste dagene, f.eks. symptomgivende kontakt med pelsdyr, symptomer etter inntak av eple, nøtter mv.
 - vent til eksponerings- og symptomfri i en uke
- Annen vaksine de siste syv dagene
 - vent en uke

Overskredet tidsintervall mellom injeksjonene i oppdoseringsfasen

Ved overskredet tidsintervall justeres dosene slik:

Intervall	Tiltak
2 uker	Doseøkning etter skjema
2–4 uker	Gjenta siste dose
4–6 uker	Redusér ett dosetrinn
6–8 uker	Redusér to dosetrinn
8–12 uker	Redusér tre dosetrinn
> 12 uker	Start på ny

Reaksjoner etter foregående injeksjon

Allergiske reaksjoner i tilslutning til injeksjonen er risikoindikator for neste injeksjon og viktig veileder for bestemmelse av neste dose. Reaksjonene deles inn i:

Straksreaksjoner (innen 30 minutter):

- Lokale straksreaksjoner
- Generelle straksreaksjoner

Senreaksjoner (etter 6–24 timer):

- Lokale senreaksjoner
- Generelle senreaksjoner

Lokale straksreaksjoner

Rødme, hevelse og kløe på stikkstedet innen 30 minutter er vanligvis uttrykk for en lokal allergisk straksreaksjon, men kan iblant skyldes en for overflatisk satt injeksjon. Straksinfiltratets middeldiameter måles og registreres i vaksinasjonsjournalen. Størrelsen er veiledende ved bestemmelse av neste dose på følgende måte:

Infiltratstørrelse

Middeldiameter	Tiltak
< 5 cm	– doseøkning etter skjema
5–8 cm	– gjenta siste dose
> 8 cm	– gå ned ett dosetrinn

Generelle straksreaksjoner

Generelle straksallergiske reaksjoner er manifestasjoner fra vev/organer utover injeksjonsstedet. De kan variere fra lette monosymptomatiske reaksjoner (urtikaria, konjunktivitt, rinitt, astma) til fullt utviklet anafylaksi.

Ved generell straksreaksjon forsøk alltid å avklare årsaken:

Årsak	Tiltak
• Ikke godt nok regulert astma?	– kontrollér og korrigerer medisineringsen
• Ekstraordinær allergen eksponering?	– kartlegg og sanér hvis mulig
• Upåaktet infeksjon?	– avklar anamnestic og ved klinisk undersøkelse
• Intravasal injeksjon?	– kontrollér injeksjonsteknikk
• Doseringsfeil?	– kontrollér doserings-/fremhentingsrutiner

Reaksjon	Tiltak
• Lett type: urtikaria, konjunktivitt, rinitt	– Redusér neste dose med ett dosetrinn (siste tolererte dose) – Langsommere doseøkning kan vurderes
• Alvorlig type: anafylaksi, astma	– Vurdér å avslutte behandlingen dersom årsaken ikke kan korrigeres

Lokale senreaksjoner

Rødme, hevelse, ømhet og/eller kløe på injeksjonsstedet etter 6–24 timer er uttrykk for en allergisk senreaksjon. Den er svakere risikofaktor enn straksreaksjonen. Seninfiltratets middeldiameter måles (av pasienten) og registreres i vaksinasjonsjournalen. Senreaksjonen kan påvirke fastsettelse av neste dose slik:

Infiltrat/hevelse/ømhet/kløe	Tiltak
• Lite sjenerende	– doseøkning etter skjema
• Betydelig sjenerende	– gjenta siste dose, eventuelt gå ned ett dosetrinn

Symptomene kan dempes med perorale antihistaminer eller lokal steroidkrem/-salve.

Generelle senreaksjoner

Generelle senreaksjoner kan ytre seg bl.a. med astma, uvelhet, feber, ledd- og muskelsmerter m.m. fra 6–24 timer etter injeksjonen.

Vurdér:

- Avslutte behandlingen dersom årsaken ikke kan korrigeres
- Ved gjentatt feber, ledd- og muskelsymptomer avsluttes behandlingen

Vedlikeholdsbehandling

Oppdoseringsfasen avsluttes når toppdosen i oppdoseringsskjemaet eller høyeste tolererte dose er oppnådd. Denne dosen blir nå betegnet **vedlikeholdsdosen** fordi det er den dosen som benyttes under den påfølgende vedlikeholdsfasen av SIT.

Toppdosen er sluttdosen i oppdoseringsskjemaet og er et viktig mål å oppnå for å få best mulig effekt av behandlingen.

For Alutard er den maksimalt anbefalte vedlikeholdsdosen 100.000 SQ-E, uavhengig av type ekstrakt (luftveisallergener, insektsallergener). Ett unntak er birøktene hvor toppdosen bør være 200.000 SQ-E.

Høyeste tolererte dose benyttes som begrep når toppdosen ikke oppnås på grunn av allergiske reaksjoner. Den defineres som den dosen som gjentatt (x 4) og uten å utløse generelle symptomer gir:

- Lokal straksreaksjon med middel infiltratdiameter på inntil 8 cm og/eller
- Tolerabel lokal senreaksjon, dvs med middel infiltratdiameter på inntil 8–12 cm

Overgangen fra oppdoseringsfasen til vedlikeholdsfasen skjer ved at vedlikeholdsdosen:

- Gis med gradvis økende intervall (2±1 uke – 4±1 uke – 8±2 uker)
- Gis deretter regelmessig med 8 ±2 ukers intervall
- Opprettholdes i minst 3 år med pollen-, husstøvmidd- og dyreekstrakter
- Opprettholdes i minst 5 år med insektgiftsekstrakt. For birøktene og deres familiemedlemmer kan det være aktuelt å forlenge behandlingstiden ytterligere
- Forsøkes økt dersom den er lavere enn toppdosen
- Dosemodifiseres etter nedenfornevnte hovedregler

***Kommentar:** I spesielle tilfeller der det på grunn av bivirkninger er vanskelig å komme opp i tilstrekkelig høye doser, kan samtidig behandling med anti-IgE være aktuelt å forsøke (16).*

Dosemodifisering

Dosereduksjon kan av sikkerhetsmessige grunner bli nødvendig på grunn av årsaker som overskredet intervall, lokale og generelle reaksjoner, ekstraordinær allergeneksponering (pollensesong) eller interkurrent sykdom.

Overskredet intervall i vedlikeholdsfasen

Overskredet intervall medfører endring av vedlikeholdsdosen etter følgende hovedregler:

Tid	Tiltak
< 10 uker	– uendret dose
10–12 uker	Dosereduksjon til 0,6 ml.
12–16 uker	Dosereduksjon til 0,4 ml.
16–26 uker	Dosereduksjon til 0,2 ml.
> 26 uker	– start på ny

Lokale reaksjoner

Lokale reaksjoner på stikkstedet medfører endring av vedlikeholdsdosen på følgende måte:

Reaksjon	Tiltak
• Straksreaksjon	
infiltrat < 8 cm	– uendret dose
infiltrat > 8 cm	– redusér ett dosetrinn (siste tolererte dose)
• Senreaksjon	
sjenerende plager	– redusér ett dosetrinn

Generelle reaksjoner

Generelle reaksjoner etter forrige injeksjon medfører endring av vedlikeholdsdosen på følgende måte:

Reaksjon	Grad	Tiltak
• Straksreaksjon	– lett	– redusér 2–4 dosetrinn
	– alvorlig	– avslutte behandling hvis ikke-korrigerbar årsak
• Senreaksjon	– type III reaksjon	– avslutte behandling
	– allergisk/astmatisk reaksjon	
	– lett	– vurder dosereduksjon etter farmakologisk behandling
	– alvorlig	– vurder å avslutte behandling

Allergeneksposering og eksponering for andre faktorer som trigger astma

I forbindelse med pollensesong finnes flere muligheter. Enten:

- ta injeksjonspause i sesongen og så oppdosere igjen,
- doseredusere i sesongen og så oppdosere igjen, eller
- vurdere dosering i sesongen slik:

Klinisk tilstand	Tiltak
• Symptomfri med normal lungefunksjon med/uten medisiner	– uendret dose
• Symptomer	– utsett injeksjon, juster medisinering
• Symptomfri og normal lungefunksjon etter medikamentell justering	– redusér 2 dosetrinn

Sykdom

Ved manifest eller begynnende sykdom vurderes doseringen på følgende måte:

Sykdom	Tiltak
• Infeksjoner	– utsett injeksjonen, vent til infeksjonen er over og lungefunksjonen normal
• Astma	– utsett injeksjonen, justér medikasjonen, vent til symptomfri og normalisert lungefunksjon

Doseøkning:

Dersom toppdose ikke er oppnådd eller det er foretatt dosereduksjon på >2 dosetrinn:

- Økes dosen ukentlig (til toppdose) og deretter foretas intervalløkning etter skjema (2–4–8±2 uker).
- Hvis det er foretatt dosereduksjon på >2 dosetrinn og pasienten ikke har symptomer eller andre tegn på pågående allergisk inflammasjon, kan eventuelt halve dosen (eller mindre) gis. Hvis denne blir tolerert uten generell reaksjon, gjentas dosen etter 30 minutter. Dosen må vurderes individuelt i forhold til pasientens reaktivitet. Deretter intervalløkning.

Andre lokale bivirkninger

Noduli: Ved bruk av aluminiumhydroksidadsorberte allergenekstrakter (Alutard SQ®) kan subkutane noduli oppstå som følge av granulomdannelse omkring deponert aluminium/allergen. Noduli forsvinner vanligvis i løpet av noen få uker/måneder og gir vanligvis lite ubehag. De kan leilighetsvis gi ømhet, hevelse og kløe ved injeksjon av allergenekstrakt eller ved annen allergeneksposering (pollen, dyr). Symptomene kan lindres ved per orale antihistaminer eller steroid krem/salve lokalt og ved å unngå allergeneksposering.

Nodulidannelse er i noen grad individavhengig, og kan delvis forebygges ved å:

- Variere injeksjonssted fra gang til gang
- Sikre dyp subkutan injeksjon

Dersom nodulidannelse likevel blir et vesentlig problem, må det overveies å benytte vannløselige ekstrakter, eller å avslutte injeksjonsbehandlingen. Sublingual behandling med registrert ekstrakt kan overveies (foreløpig bare timotei).

AVSLUTNING AV BEHANDLING

Etter at toppdosen er nådd, anbefales at behandlingen pågår i 3 år med pollen-, husstøvmidd- og dyreekstrakter og i 5 år med insektgiftetekstrakt. Man kan imidlertid vurdere å avbryte behandlingen tidligere dersom:

- Pasienten har hatt gjentatte alvorlige systemiske bivirkninger og ikke ønsker å forsette behandlingen. Ved bi- og/eller vepseallergi styrker imidlertid dette indikasjonen for å fortsette. Ved gresspollenallergi foreligger SLIT som behandlingsalternativ. OBS: Det er rapportert økt risiko for systemiske bivirkninger ved SLIT dersom pasienten har hatt systemisk bivirkning ved SCIT.
- Manglende effekt etter ett år dersom pasienten ikke ønsker å fortsette.
- Dårlig motivasjon og compliance.

Vurdering av behandlingseffekt

Det er nødvendig at behandlingseffekten vurderes systematisk. Effektvurderingen relateres alltid til grad av eksponering og foretas på samme tid av året. For pollenallergi registreres i relevant sesong og for innendørsallergier for eksempel om høsten. Vurderingene dokumenteres i vaksinasjonsjournalen. Til evaluering av behandlingseffekten kan benyttes:

1. Evaluering av symptomer (VAS-skala)
2. Registrering av medikamentforbruk
3. Provokasjonstester med allergen
4. Reaktivitetstester med metakolin/histamin/tredemølle/kulde
5. Lungefunksjonsmålinger (PEF, FEV1,0, MEF50)
6. Måling av mediatornivåer (ECP mfl.)
7. Prikktest:
 - en negativ prikktest med insektgift 300 µg/ml kan være en indikator på at behandlingen kan avsluttes
 - straks- og særlig eventuelle senreaksjoner i hud kan avta allerede fra det tidspunkt toppdosen er nådd

Kommentar: Det er generelt vanskelig å måle klinisk effekt ved tester. De beste metodene er registrering av symptomer, medikamentbruk og lungefunksjon med beta-2-reversibilitetstest, hyperreaktivitetstest og eventuelt provokasjonstest med allergen. In-vitro-tester (spesifikt IgE og IgG₄) samsvarer dårligere med behandlingseffekt.

Andre parametre for behandlingseffekt kan være:

- Fravær fra arbeide/skole (antall dager)
- Antall legekonsultasjoner
- Antall og lengde på sykehusopphold
- Antall øvre og nedre luftveisinfectionsjoner

DOKUMENTASJON

Til hjelp ved dokumentasjon av effekt og eventuelle bivirkninger benyttes pasientjournal og vaksinasjonsjournal.

Pasientjournalen

Pasientjournalen benyttes for journalføring av:

- Indikasjonen for og beslutningen om å starte SIT
- Alvorligere bivirkninger
- Avvik i forhold til vedtatt behandlingsopplegg
- Vurderinger som utgjør grunnlaget for beslutning om å avslutte behandlingen
- Sammendrag av årlige effektkontroller

Vaksinasjonsjournalen

Vaksinasjonsjournalen er arbeidsdokumentet for SIT. Den er et bilag til pasientjournalen hvor alle relevante opplysninger av betydning for behandlingen er samlet. Den skal være tilgjengelig under pågående behandling i vaksinasjonslokalet.

Forslag til utforming av vaksinasjonsjournal finnes som vedlegg til kvalitetssikringsdokumentet. Denne kan kopieres opp, festes sammen og benyttes som journal for den enkelte pasient.

Vedleggene omfatter:

1. Allergivaksinasjonsprotokoll
2. Effektkontroll: Årskontroller, oversikt
3. Effektkontroll: Legens vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad
4. Effektkontroll: Pasientens egenvurdering av symptomenes alvorlighetsgrad
5. Oppdoseringsskjema – Modifisert kluster 8 uker
6. Informasjon til pasienter som ønsker spesifikk allergivaksinasjon (SIT)

Registrering av bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som følge av vaksinasjonsprosedyren skal anføres i vaksinasjons- og pasientjournal og meldes til Statens legemiddelverk (SLV) via Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) på fastlagt bivirkningsrapport skjema. Det må også vurderes om melding skal gis til lokale skadeutvalg. En kopi av melding om alvorlige bivirkninger og eventuelt andre problemer som opptrer under behandlingen, kan sendes til kvalitetsutvalget i Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi (NFAI).

Som ledd i egen kvalitetssikring er det viktig å avklare årsaken både til alvorlige og mindre alvorlige reaksjoner. En åpen diskusjon av alle uventede hendelser med involvert personale og erfarne kolleger (faglig nettverk) vil bidra til dette.

SUBLINGUAL ALLERGIVAKSINASJON (SLIT)

Oppstart og gjennomføring av SLIT

Utredning av pasienten og vurdering av indikasjon for behandling skal skje på samme måte som for SCIT, og av lege med kompetanse som omtalt på side 12, 13 (Ansvarsforhold). Per i dag er det god dokumentasjon for effekten av denne behandlingsformen både ved allergisk rinitt og astma, også hos barn (5, 13, 15).

- Pasientens tilstand vurderes og dokumenteres på samme måte som ved enhver injeksjon ved SCIT (kfr sidene 20, 21).
- Smeltetabletten legges under tungen, og pasienten unngår svelging de første 1–2 minutter etter dette.
- Mat eller drikke skal unngås i de første 5 minutter etterpå.
- Pasienten observeres deretter i 30 minutter, og vurderes på ny før han/hun forlater behandlingsstedet.
- Deretter tar pasienten 1 tablett daglig i 3 år.
- Pasienten bør kontrolleres regelmessig gjennom behandlingstiden, minimum hver 6. måned. Kontrollene bør inneholde samme parametre som anbefalt ved SCIT.

Vanlige bivirkninger er:

Kløe/ubehag i munnhule og svelg, eventuelt magesmerter. Disse er oftest forbigående i løpet av de første få ukene.

Uvanlige bivirkninger:

Astma. Urtikaria.

Ved gresspollenallergi: SLIT eller SCIT?

- Effekten av SLIT i forhold til SCIT er ikke undersøkt i gode, sammenlignende studier, men det er likevel grunn til å anta at den kliniske effekten er like god (5, 16).

Observer:

Per januar 2011 refunderes SLIT direkte etter blåresept-ordningen kun til pasienter som bare skal hyposensibiliseres mot timotei. Pasienter som skal hyposensibiliseres mot andre allergier i tillegg, må velge SCIT. Det er således ikke anledning til å velge SLIT mot timoteiallergi og samtidig SCIT mot et annet allergen.

Fordeler med SCIT

- God kontroll på compliance gjennom regelmessig kontakt med helsepersonell
- Flere allergenekstrakter tilgjengelige

Ulemper med SCIT

- Krever mange legebekker over flere år
- Stikk kan oppleves ubehagelig
- En viss risiko for alvorlige systemiske bivirkninger

Fordeler med SLIT

- Pasienten kan ta behandlingen hjemme
- Krever få legebesøk
- Liten risiko for alvorlige systemiske bivirkninger
- Raskere innsettende klinisk effekt enn ved SCIT
- Samfunnsøkonomisk gunstig

Ulemper med SLIT

- Lite kontroll på compliance
- Som oftest forbigående lokale bivirkninger

REFERANSER

1. Retningslinjer for retningslinjer. Rapport: Prosess og metode for utvikling og implementering av faglige retningslinjer. Statens Helsetilsyn, første versjon, november 1998. Internett: <http://www.helsetilsynet.no/veileder.htm>
2. Calderon MA et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001936.
3. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J (eds.). WHO Position Paper. Allergen immunotherapy, therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53, Suppl. 44.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
5. Bousquet J, Cascale T, Lockey RF et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91):1–59.
6. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H-J. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(10):1423–9.
7. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham S, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific Immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (suppl 82):1–20.
8. Lockey RF, Hankin CS. Health economics of allergen-specific immunotherapy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2010;127:39–43.
9. Sly P, Boner AL, Björkstén B et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100–6.
10. Passalacqua G, Durham S. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881–91.
11. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8.
12. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18–27.
13. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, Leto-Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:558–66.
14. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341:468–75.
15. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–7
16. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:8–15.

EFFEKTkontroll: ÅRSkontroller, Oversikt

 Navn: _____ Astma Anafylaksi

 Fødselsnummer.: _____ Rinitt

Effektvariabel	Preparat	0 ÅR	1 ÅR	2 ÅR	3 ÅR	5 ÅR
SYMPTOMER						
Systemsteroid (p.o./inj.)						
Antihistamin p.o.						
Antihistamin lokalt						
Nasalsteroid						
Leukotrien-antagonist						
ASTMAMEDISIN	β-2-agonist					
	Steroider inhalasjon					
	Kombinasjon					
LUNGEFUNKSJON (PEF/FEV1/FVC)						
Spesifikt IgE/IgG4						
Annet						

Angi dato i tabellen for hver utført undersøkelse. Dersom en undersøkelse ikke utføres, angi årsaken:

Anmerkninger:

EFFEKTROLL: LEGENS VURDERING AV SYMPTOMENES ALVORLIGHETSGRAD

Behandlingstid	Alvorlighetsgrad, visual analogue score (VAS)
Før start av behandling	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
1 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
2 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
3 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
5 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
7 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer
10 år	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ----- </div> Ingen Alvorlige symptomer

Legen gjør en samlet vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad en gang per år ved samme tid. Ved sesongallergier gjøres vurderingen etter sesongen. Dato for vurderingen føres i rubrikken for aktuell behandlingstid.

Kommentarer:

EFFEKTkontroll: PASIENTENS EGENVURDERING AV SYMPTOMENES ALVORLIGHETSGRAD

Behandlingstid	Alvorlighetsgrad, visual analogue score (VAS)
Før start av behandling	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
1 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
2 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
3 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
5 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
7 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>
10 år	<div style="border: 1px dashed black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Alvorlige symptomer Ingen </div>

Pasienten foretar en egen vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad en gang per år til samme tid. Ved sesongallergi gjøres vurderingen etter den aktuelle sesongen. Dato når vurderingen foretas føres i rubrikken for behandlingstid.

	År						
	0	1	2	3	5	7	10
Fravær fra arbeide/skole							
Legekonsultasjoner							
Sykehusopphold							
Øvre luftveisinfeksjoner							
Nedre luftveisinfeksjoner							

Kommentarer:

OPPDOSERINGSSKJEMA – MODIFISERT KLUSTER 8 UKER

OBS: Gjelder timotei- iflg HJ Malling, pers. medd.

Protokoll beregnet for poliklinisk behandling.

OBS! Når flere injeksjoner gis på samme dag, må det gå minst 30 minutter mellom injeksjonene.

Hetteglass nr.	Injeksjon nr.	Uke nr.	Konsentrasjon SQ-E/ml	Volum ml	Dose SQ-E
1	1	1	100	0,1	10
2	2	1	1000	0,1	100
3	3	1	10 000	0,1	1 000
3	4	2	10 000	0,2	2 000
3	5	3	10 000	0,5	5 000
4	6	4	100 000	0,1	10 000
4	7	5	100 000	0,2	20 000
4	8	6	100 000	0,4	40 000
4	9	7	100 000	0,6	60 000
4	10	8	100 000	1,0	100 000

INFORMASJON TIL PASIENTER SOM ØNSKER SPESIFIKK ALLERGIVAKSINASJON (SIT)

Bakgrunn

Allergivaksinasjon kalles også spesifikk immunterapi (SIT), fordi det gis behandling med det en er allergisk mot, med siktemål å forandre en reaksjon i immunsystemet fra å være allergisk i retning av en normal, ikke-allergisk reaksjon. Andre medikamenter som for eksempel antihistaminer, kortison (tabletter, injeksjon eller lokalt i luftveier) har ikke denne effekten.

Hvilke allergier

SIT kan tilbys ved pollenallergi (gress eller trepollen), eller ved alvorlige reaksjoner etter veps- eller bistikk. Ved disse typer allergi er det dokumentert god effekt. Ved andre typer allergi som mot husstøvmidd eller pelsdyr kan også SIT tilbys, men der er behandlingseffekten ikke fullt så godt dokumentert. Dessuten bør fjernelse av utløsende årsak i form av støvsanering og evt pelsdyr i bolig være forsøkt i størst mulig grad. Det bør være klar sammenheng mellom symptomer på allergi og såkalt eksponering, dvs at symptomene opptrer når en utsettes for det en er allergisk mot. Videre må allergien alltid være påvist i blodprøve eller ved hudpricktest.

Gjennomføring og varighet

Behandlingen gis som gjentatte sprøyter i gradvis økende doser 1 gang hver uke inntil maksimalt tolerert dose er oppnådd; dette tar som regel 6–7 uker. Deretter økes intervallene inntil intervallet mellom hver sprøyte er 6–8 uker. Anbefalt behandlingsvarighet er 3 år for luftveisallergier (pollen, støv), og 5 år ved insektallergi. Ved gresspollenallergi foreligger nå også muligheten for å få behandling med tabletter som legges under tungen, i stedet for med sprøyter. Den første tablett tas under oppsyn av lege som er ansvarlig for behandlingen, og fortsettes deretter i hjemmet, 1 gang hver dag. Også her er anbefalt varighet 3 år. Effekten er sannsynligvis omtrent på linje med behandling gitt via sprøyter, og det er lavere risiko for alvorlige bivirkninger enn med sprøyter. Dersom en ønsker SIT mot flere allergier, gis det per i dag ikke refusjon på blå resept til denne tablettbehandlingen.

Bivirkninger

Sprøytebehandling: Vanlige bivirkninger er kløe og noe hevelse der sprøyten er satt. Disse pleier ikke å være spesielt sjenerende for pasientene. Sjeldne bivirkninger er generelle symptomer som: Kløe og/eller utslett på kroppen for øvrig, pustebesvær, eller følelse av å skulle besvime. Slike bivirkninger kan være alvorlige, og kommer oftest i løpet av noen få til 30 minutter etterat sprøyten er satt. Av denne grunn er følgende forholdsregler viktige for pasienten:

- **Du må oppholde deg der du er anvist plass for observasjon av sykepleier/lege etter sprøyten, og umiddelbart ta kontakt dersom du opplever slike symptomer**
- Du bør være frisk før sprøyten settes; dvs. ikke ha symptomer på allergi, ikke ha noen infeksjon i kroppen, ikke ha fått andre sprøyter i løpet av 1 uke før sprøyten
- Dersom du har astma, må du ikke ha astmasymptomer
- Den dagen sprøyten(e) er gitt, skal du unngå fysiske anstrengelser
- Du bør unngå bruk av alkohol de to siste dagene før sprøyten

Dersom disse forholdsregler blir fulgt, er risikoen for alvorlige bivirkninger lav. Er du i tvil om du bør ta sprøyten en dag, ta kontakt med din behandler (dvs lege/sykepleier).

Krav til behandler/krav til pasient

SIT er en langvarig behandling der sikkerhet og effekt er avhengig av at både behandler og pasient kan forholde seg til retningslinjene som anført ovenfor. Behandler har gjennomført spesialutdanning for å kunne ivareta SIT på anbefalt måte, og må kunne kreve at pasienten møter til avtalt tid i størst mulig grad, og gir beskjed i forveien dersom han/hun er forhindret fra å møte. Dersom det blir langvarig opphold mellom sprøytene, må en vurdere om behandlingen kan gjennomføres. OBS: Det er imidlertid vanlig at en må gjøre avbrudd gjennom pollensesongen pga symptomer, og da starter en opp igjen etterpå med lavere dose.