

ALLERGEN IMMUNTERAPI

NATIONAL BEHANDLINGSVEJLEDNING

Forslag til national behandlingsvejledning for Allergen Immunterapi udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Allergologi (DSA)

Hans-Jørgen Malling (formand), Dansk Selskab for Allergologi
Susanne Halken, Dansk Pædiatrisk Selskab & H C Andersens Børnehospital, Odense Universitetshospital
Flemming Madsen, Speciallæge. Allergi og Lungeklinikken Helsingør
Charlotte Mørtz, Dansk Selskab for Allergologi & Allergicentret, Odense Universitetshospital
Johannes Schmid, Dansk Selskab for Allergologi & Region Midt Allergicenter Vest
Lone Winther, Dansk Selskab for Allergologi & Region Hovedstadens Allergicenter

Indholdsfortegnelse

I	INTRODUKTION	4
II	BAGGRUND	4
III	STRATEGI	5
1.	Behandlingsstrategi	5
IV	ORGANISERING	6
1.	Uddannelse af personale	6
2.	Akutberedskab	6
V	PATIENTFORLØB	6
1.	Indikationer generelt	6
2.	Indikationer ved specifikke allergiske tilstande	7
3.	Kontraindikationer	9
4.	Allergidiagnostik før allergen immunterapi	9
5.	Information til patienten	9
6.	Årskontroller	10
VI	PRAKTISK BEHANDLING VED BRUG AF SCIT	10
1.	Valg af allergenekstrakt	10
2.	Håndtering af allergenekstrakt	10
3.	Injektionsteknik	11
4.	Opdoseringsregimer	11
5.	Starttidspunkt for opdosering	11
6.	Sikkerhedsprocedurer ved SCIT	12
7.	Aktiv involvering af patienten i behandlingen	12
8.	Kontrol af dosis	13
9.	Forbehandling med antihistamin	13
10.	Dosering og dosismodifikation	13
11.	Dosering i allergensæson	13
12.	Dosering under graviditet	13

14.	Samtidig behandling med flere allergenekstrakter	14
15.	Systemiske bivirkninger	14
16.	Graderingssystem til systemiske straks-reaktioner	14
18.	Afslutning af behandling	16
VII	PRAKTISK BEHANDLING VED BRUG AF SLIT	16
VIII	REFERENCER.....	17

I INTRODUKTION

Denne danske Allergen Immunterapi (AIT) vejledning er baseret på internationale standarder og vejledninger¹⁻⁶.

Hensigten med en dansk vejledning er, at denne kan tjene som en vejledning for både almen praksis og specialister, som anvender allergen immunterapi (AIT), for derved at sikre en høj professionel standard, en effektiv udnyttelse af ressourcer, minimeret patient-risikoen og give en høj patienttilfredshed og kontinuitet i behandlingen med AIT.

Vejledningens anbefalinger er evidens-baserede i så vid udstrækning som evidens findes. Forfatterne har ikke fundet det nødvendigt at gennemføre en udvidet litteratursøgning, da vejledningen primært er baseret på europæiske rapporter, systematiske reviews og metaanalyser publiceret i 2017. Disse europæiske vejledninger er baseret på AGREE-princippet med vurdering af både grad af evidens og styrken af anbefalingerne. For en række praktiske områder er vejledninger baseret på mere beskedne klinisk evidens og primært på praktisk erfaring gennem mange års arbejde med AIT.

Vejledningen er ikke bindende, men tjener som en dansk fortolkning af internationale guidelines, som sikrer bedste kliniske praksis, og dermed som en lokal ramme for behandlingen. Specialister som besidder høj ekspertise i denne form for behandling, og som har data, der underbygger andre handlemåder, end her beskrevet, kan afvige fra retningslinjerne. Det skal dog præciseres, at der bør foreligge skriftlig dokumentation for afvigelser (enten i patientjournal eller i lokal instruks).

II BAGGRUND

Den kliniske effekt af allergen immunterapi er dokumenteret for allergi over for bi og hveps, samt ved allergeninduceret rhinitis og astma⁶⁻¹⁶. Der er kun få studier, der direkte sammenligner effekten af SLIT i forhold til SCIT¹⁷⁻¹⁹, og der kan ikke gives en generel konklusion på om SCIT er mere effektiv end SLIT eller omvendt. I Danmark findes indtil videre kun 2 SLIT produkter (Grazax® og Acarizax®). Grazax® har vist effekt på allergisk rhinitis og nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspolleninduceret allergisk rhinitis (GAP)²⁰ men ikke hos voksne²¹. Acarizax® er til behandling af allergisk rhinitis og relateret allergisk astma forårsaget af husstøvmider hos personer i alderen 12-65 år²². Ved insektgiftallergi er AIT den eneste kurative behandling. Inhalationsallergi kan ofte, men ikke altid behandles effektivt med symptomatisk medicin, og behandlingsstrategien i form af at introducere yderligere tiltag end medicinsk behandling vil generelt bero på patientens/den behandlende læges holdning og vurdering af fordele og ulemper i forhold til patienten. Den farmakologiske behandling af allergi har ingen dokumenteret langtidseffekt, og repræsenterer primært en reduktion af symptomer uden at være en egentlig behandling af årsagen til sygdommen. Allergen immunterapi, startet tidligt i forløbet af den allergiske sygdom (før kroniske og irreversible skader indtræder), har et potentiale for en gunstig effekt på forløbet af allergiske sygdomme i form af at reducere risikoen for udvikling af mere alvorlig allergisk sygdom (at rhinitis forværres eller kompliceres med astma) og muligvis for at reducere risikoen for udvikling af sensibilisering mod nye allergener²³⁻²⁶. Flere studier (både SCIT og SLIT) viser, at efter passende behandlingsvarighed (3-5 år) bibeholdes effekten hos mange patienter i mindst 5-10 år^{23,27-32}.

Effekten, specielt ved astma, er relateret til varigheden af den allergiske sygdom og dermed til graden af destruktion og irreversibel lungefunktionsnedsættelse. Skal allergen immunterapi påvirke landtidsforløbet af allergiske sygdomme, er det vigtigt at instituere sygdomsmodificerende behandling tidligt i sygdomsforløbet. Allergen immunterapi udgør derved et supplement, som skal anvendes i kombination med, og ikke i stedet for, allergenreduktion og farmakologisk behandling.

Baseret på placebo-kontrollerede, dobbelt-blindede undersøgelser er den gennemsnitlige behandlingseffekt ved rhinoconjunctivitis en reduktion i symptom/medicin score på 25-45 % i forhold til placebo^{27,29}. Til sammenligning er den kliniske effekt af antihistamin 10-20%³³. Effekten er imidlertid ikke lige veldokumenteret for alle allergener.

Således er effekten af SCIT med græs, træpollen og husstøvmider veldokumenteret, og der synes at være nogen evidens for kat, hvorimod der er meget begrænset evidens for hest, hund og andre allergener. For SLIT er effekten veldokumenteret for græs, træpollen og husstøvmider, sidstnævnte dog endnu ikke veldokumenteret for børn. Se Bilag 1.

III STRATEGI

1. Behandlingsstrategi

Behandlingsstrategien for den enkelte patient bør tilpasses patientens sygdomsbillede, ressourcer og håndtering af sygdom/behandling for at opnå en integreret behandling, der forbedrer patientens sygdomstilstand på lang sigt. Sygdomsmodificerende behandling bør startes tidligt i forløbet for at modvirke kroniske skader/progression af sygdom.

Strategien for den optimale behandling af allergiske patienter omfatter følgende punkter:

1. Kontrol af symptomerne med medicinsk behandling
2. Allergidiagnostik (for at evaluere mulighederne for at instituere sygdomsmodificerende specifik behandling)
3. Sygdomsmodificerende behandling
 - Allergen-sanering (-reduktion af eksposition)
 - Allergen immunterapi
4. Optimering af medicinsk behandling til den lavest mulige dosis, der kan kontrollere sygdommen
5. Kontinuerlig opfølgning inkl. uddannelse af patienten og optimering af medicinsk behandling

Fordele ved at supplere behandlingen med AIT fremfor udelukkende farmakologisk behandling omfatter:

a) For insektallergiske patienter

- Den eneste præventive behandling ved fornyet stik.

b) For patienter med inhalationsallergi

- Udgør en immunmodulerende behandling.
- Reducerer sygdomssværhedsgrad og behovet for farmakologisk behandling.
- Øger patienters helbredsrelaterede livskvalitet.
- Har et potentiale for prævention (reducerer risikoen for at udvikle astma og reducerer muligvis risikoen for udvikling af nye sensibiliseringer).
- Intervenerer i de patofysiologiske mekanismer, der er ansvarlige for sygdommen (i modsætning til farmakologisk behandling, der kun reducerer symptomer så længe medicinen gives).
- Har en langtidseffekt efter ophør med injektionerne.

Allergen immunterapi skal ses som et supplement til den farmakologiske behandling. Hos de fleste patienter vil effekten betyde en reduktion i behovet for medicin og kun sjældent opnås at patienten bliver medicinfri. For sæsonel rhinitis (som udgør den største gruppe af patienter) må følgende forhold tages med i overvejelserne omkring behandling:

- Et betydeligt antal af rhinitis-patienter har symptomer fra de nedre luftveje - ofte uden at disse symptomer opfattes (og behandles) som astma.
- Patienter med allergi fra øvre luftveje har en signifikant risiko for at udvikle astma senere i forløbet.
- Selv om milde symptomer kun kræver en beskedent symptomatisk behandling, har interventionen med AIT tidligt i sygdommens naturlige forløb større chance for succes.

IV ORGANISERING

1. Uddannelse af personale

Uddannelsen af sygeplejersker og læger omfatter både teoretiske og praktiske aspekter af behandlingen. Lægerne bør have en teoretisk baggrund svarende til ref. 1-6. Den praktiske viden opnås ved at følge behandlingen (mester-lære-princippet) i en passende lang periode, dvs. indtil fortrolighed med behandlingen er erhvervet. Ved introduktion af nyt personale udpeges en ansvarlig for oplæringen, som skal sikre at nyt personale "mestrer" de praktiske aspekter, som omfatter:

- Vurdering af patienters tilstand mhp. at modtage AIT (klinisk tilstand og peak-flow måling).
- Stillingtagen til dosismodifikationer.
- Undersøgelser og stillingtagen til fortsat behandling ved årskontroller.
- Injektionsteknik.
- Aktiv observation af patienter.
- Tidlig erkendelse af systemiske/anafylaktiske reaktioner.
- Behandling og observation af patienter med systemiske/anafylaktiske reaktioner.
- Information til og instruktion af patienter om behandlingsprincipper, mulige bivirkninger, forholdsregler og håndtering af bivirkninger.
- Dokumentation i journal samt evt. databaser.

2. Akutberedskab

Akutberedskab ved SCIT skal indeholde nødvendigt udstyr til behandling og monitorering af anafylaktiske reaktioner:

- Stetoskop og blodtryksapparat
- Injektionssprøjter, kanyler, venflon og staseslange
- Adrenalin 1 mg/ml (autoinjektor eller sprøjte og kanyle)
- Antihistamin til peroral eller intramuskulær/intravenøs administration
- Kortikosteroid til intravenøs injektion
- Beta-2-agonist til inhalation eller parenteral administration
- Udstyr til administration af ilt (ilt og Rubensballon) og tungeholder
- Sug

Betinget af den lave frekvens af alvorlige bivirkninger, omfatter akutberedskabet ved SLIT alene umiddelbar tilgang til adrenalin.

V PATIENTFORLØB

1. Indikationer generelt

Stillingtagen til den mest hensigtsmæssige behandling kræver en omfattende vurdering af patienten og sygdommen, hvor følgende punkter bør indgå:

a) Sværhedsgraden og varigheden af symptomerne samt effekt af tidligere behandling

- Milde/kortvarige (få uger) symptomer der kuperes med p.n. medicin, indicerer ikke AIT.
- Moderate til svære symptomer med behov for fast lokalsteroid i længere perioder vil være et argument for AIT.
- Lang sæsonvarighed af symptomerne, eksempelvis allergi over for både birk og græs, kan også bestyrke indikationen.

- Kliniske symptomer, der ikke responderer på farmakologisk behandling (systemisk steroid), vil ikke respondere på AIT.
- Bivirkninger under farmakologisk behandling er et argument for AIT.
- Patienter med rhinitis-symptomer har en øget risiko for at udvikle polleninduceret astma, der reduceres ved AIT.

b) Betydning af allergen sensibilisering for kliniske symptomer

- Sammenhæng mellem sensibilisering og symptomer skal sikres bedst muligt.
- IgE-sensibiliseringen skal dokumenteres med hudtest og specifik IgE måling og evt. øjen- eller nasalprovokation ved rhinitis.
- Kun allergener af væsentlig betydning for kliniske symptomer skal benyttes.

c) Psykologiske faktorer

- AIT kræver patientens forståelse for behandlingens principper.
- Compliance er af betydning for behandlingens sikkerhed og effektivitet, og en samarbejdsaftale er vigtig.

d) Patientens holdning til "symptombehandling" og forventning til behandlingseffekt

- Ønske om intervention i sygdomsårsagen frem for behandling, som udelukkende har symptomreduktion som mål (farmakologisk behandling).
- Ønske om reduktion af symptomer og behov for medicin versus ønske om total symptomfrihed. Det er vigtigt, at patienten får en realistisk forventning til den effekt, som kan opnås med AIT. Heri indgår graden af klinisk effekt, mulige bivirkninger, tidsforbrug og økonomi.
- Frygt for bivirkninger af steroid eller andre medicinske præparater, som medfører insufficient og dermed suboptimal behandling af allergisk inflammation.

Ved selektionen af patienter til AIT bør de patienter med størst sandsynlighed for at respondere positivt udvælges:

- Yngre patienter med moderat-svær sygdom, kort varighed af symptomerne og uden kroniske og irreversible strukturelle forandringer i luftvejene.
- IgE-sensibilisering over for og kliniske symptomer forårsaget af få dominerende allergener (uspecifik hyperreaktivitet bidrager kun til en mindre del af de samlede symptomer).
- Symptomer forårsaget af allergener, hvor der findes behandlingspræparater med dokumenteret klinisk effekt og sikkerhed, se Bilag 1.
- Patienter med ungefunktion (FEV_1) $>80\%$ af forventet værdi efter optimal farmakologisk behandling (gælder for AIT med inhalationsallergi hos astmapatienter - for at undgå patienter med irreversible lungefunktionsnedsættelser, som ikke vil respondere på AIT).
- Ingen kontraindikationer.

2. Indikationer ved specifikke allergiske tilstande

Insektgiftsallergi^{6,34}

Indikation:

- Anafylaktiske reaktioner med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer (og påvist IgE-sensibilisering).
- Voksne patienter i risikogruppe (kardiovaskulære sygdomme, stor risiko for re-stik, hyppigt ophold langt fra lægehjælp, panisk angst) kan være kandidater for AIT selv om de systemiske manifestationer alene er fra huden.
- Risiko for behandlingssvigt ved selvadministreret adrenalin hos insektgift-allergiske patienter med tidligere anafylaktiske reaktioner favoriserer AIT.
- Mastocytose-patienter med tidligere systemisk reaktion (specialistopgave).

Ikke-indikation:

- Urticaria hos børn (og de fleste voksne, jvf. ovenfor).
- Stor lokalreaktion (uanset IgE-sensibilisering).

I Danmark er det kun muligt at give behandling med SCIT med bi- og hvepseekstrakt (venom-AIT = VIT). VIGTIGT: Når lægen tager stilling til indikation for AIT med insektgift, skal der samtidigt tages stilling til patientens risikoprofil specielt med hensyn til at tilbyde adrenalin autoinjektor³³. Behandlingsstrategien hos patienter med forhøjede værdier af tryptase er en specialistopgave.

Pollenallergi³⁵⁻³⁸

Indikation:

- Rhinitis-patienter med længere pollensæson og klinisk betydende symptomer, specielt ved allergi for pollen med på hinanden følgende sæsoner.
- Rhinitis-patienter med utilstrækkelig effekt af antihistaminer (oralt og lokalt) og i fast forebyggende behandling med lokalsteroid.
- Rhinitis-patienter med astmasymptomer i pollensæsonen uanset patienten kun har milde astmasymptomer.
- Patienter med bivirkninger af farmakologisk behandling eller som ikke ønsker langvarig medicinsk behandling.

I Danmark har man pr. 2018 mulighed for at give behandling som SCIT med birk og græs og SLIT med græs (vær opmærksom på klausulerede tilskud).

Dyrehårsallergi³⁸

Indikation:

- Klinisk betydende symptomer trods allergensanering (specielt indirekte eksponering) og behov for fast forebyggende behandling (lokalsteroid).

Ikke-indikation:

- Ønske om at beholde/anskaffe symptomudløsende kæledyr.

I DBPC studier er der kun påvist effekt af kat (SCIT). I Danmark har man pr. 2018 mulighed for at give SCIT med både hest, hund og kat, men effekten er dårligt dokumenteret.

Husstøvmideallergi³⁸

Indikation:

- Klinisk betydende symptomer trods allergensanering og behov for fast forebyggende behandling (lokalsteroid).
- Husstøvmideallergi af væsentlig betydning for de kliniske symptomer og patienten relevant eksponeret bedømt ved klinisk betydende mideeksponering i boligen, som kan udløse kliniske symptomer.

Ikke-indikation:

- Patienter med kroniske symptomer hvor sammenhængen med mideeksponering er usikker (hvis symptomerne ikke bedres ved længerevarende ophold i midéfrit miljø – som hospitaler).

I Danmark har man pr. 2018 mulighed for at give SCIT med Dermatophagoides pteronyssinus og farinae og SLIT med en kombination af begge husstøvmider (godkendt til ≥ 12 år).

Andre allergener

- Alle andre ekstrakter mangler klinisk dokumentation og bør kun anvendes på eksperimentel basis.

3. Kontraindikationer

Nyeste retningslinjer er beskrevet i EAACI AIT Guidelines 2017³⁹. Indtil videre anvendes de samme kontraindikationer for både SCIT og SLIT.

Absolutte kontraindikationer i henhold til EAACI Guidelines 2017

- Astma, som er ukontrolleret (kan være temporært).
- Aktive, alvorlige, systemiske autoimmune sygdomme.
- Maligne sygdomme (insektgift AIT kan anvendes til høj-risikopatienter).
- AIDS.
- Graviditet under AIT opdosering (ingen holdepunkter for teratogen skade, men risiko for anafylaktiske reaktioner under opdosering og dermed fosterskade).

Relative kontraindikationer

- Astma, som kun er delvist kontrolleret
- Autoimmune sygdomme i remission (diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Crohn's sygdom, ulcerativ colitis og rheumatoid arthritis i stabil fase er ikke en kontraindikation).
- Graviditet. Ukompliceret vedligeholdelses-behandling kan fortsætte efter grundig information og patientens accept. Ved mindste usikkerhed eller komplikationer standses behandlingen.
- β -blokker-behandling, da disse kan forværre organmanifestationerne ved anafylaksi samt forringe effekten af adrenalin (ikke kontraindikation ved insektgift AIT).
- Speciel forsigtighed skal udvises ved adrenalinbehandling til patienter i behandling med Mono-amino-oxidase-hæmmere (MAOI), da MAOI forsinket nedbrydningen af adrenerge stoffer, hvorved den adrenerge virkning forstærkes og forlænges kraftigt.
- Kardiovaskulær sygdom ved inhalationsallergi (men ikke insektgiftsallergi). Før opstart af AIT skal kardiovaskulær status og behandling, samt risiko ved anafylaksi (som kræver adrenalin) vurderes – evt. i samarbejde med kardiolog.
- Kroniske, alvorlige sygdomme afhængig af den enkelte patients status. Manglende compliance og sværere psykiske lidelser som umuliggør samarbejde.

4. Allergidiagnostik før allergen immunterapi

Inden AIT påbegyndes skal den kliniske relevans af IgE-sensibilisering dokumenteres. Diagnosen baseres på en kombination af anamnese og diagnostiske test (der påviser IgE-sensibilisering, men ikke den kliniske relevans af denne sensibilisering). Allergenets kliniske relevans kan eventuelt bekræftes ved en allergen-provokation i det relevante organ (konjunktival, nasal). Det skal bemærkes, at provokation er ufysiologisk og kan resultere i "falsk positiv reaktion", hvorimod en negativ provokation udelukker, at det pågældende allergen har en klinisk betydning.

Følgende diagnostiske undersøgelser udføres før start af behandling:

- Anamnese med registrering af symptomsværhedsgrad, -varighed og medicinbehov og sygdomsvarighed.
- Priktest med standard-allergener.
- Bestemmelse af specifikke IgE-antistoffer mod relevante allergener.
- Evt. provokation (konjunktival eller nasal provokation for rhinitis-patienter).
- Lungefunktionsmåling (spirometri) + evt. reversibilitet hos astmapatienter.
- Undersøgelse af allergen-eksponering ved husstøvmideallergi ved støvanalyse hvis muligt.

5. Information til patienten

Patienten skal inden opstart af AIT informeres om behandlingsprincipper (hyppighed af injektioner/daglig behandling med tablet og varighed af behandlingen, risiko for bivirkninger og disses art, og den forventede kliniske effekt) og skal aktivt være involveret i beslutningsprocessen omkring behandlingen. Det er vigtigt, at fordele og ulemper ved samtlige behandlingsmuligheder beskrives omhyggeligt og i et for patienten forståeligt sprog, således at valget af behandling er baseret på patientens samlede psykosociale situation, sygdomsopfattelse, ressourcer og behandlingsønsker. Lægen bør i konsultationen afsætte tid til den mundtlige information, evt. må det foregå over flere besøg. Skriftlig information skal udleveres til patienten inden endelig stillingtagen, og patienten skal have givet informeret samtykke inden opstart.

SCIT versus SLIT: Der findes kun få studier der direkte sammenligner SCIT overfor SLIT¹⁷. Studier som sammenligner klinisk effekt og bivirkninger af SCIT og SLIT-produkter på det danske marked er ikke publiceret.

6. Årskontroller

Årlig kontrol har til formål at sikre klinisk effekt af behandlingen (kan evt. monitoreres med VAS), at der ikke er udviklet nye kliniske symptomer, at patienten ikke har uacceptable bivirkninger, at dosis er passende, adhærence til behandling (især ved SLIT) og at der ikke er udviklet sensibilisering for nye allergener, som kan forklare vedvarende kliniske symptomer eller manglende behandlingsrespons. Årskontroller udføres 1 gang årligt fra opnået vedligeholdelsesbehandling for SCIT og senest efter 1 års behandling med SLIT (tidligere ved problemer med behandlingen). Årskontroller bør for sæsonelle allergener ske snarest efter overstået allergensæson. For helårsallergener (husstøvmide/dyrehår) kan årskontroller udføres på samme tidspunkt af året, som følger datoen for opnået vedligeholdelse. Årskontroller for bi/hveps udføres i 4. kvartal.

Der kan være behov for hyppigere kontroller afhængig af patientens adhærence til den aftalte behandling, risikoen for bivirkninger, specielt tidligt i et AIT-forløb.

VI PRAKTISK BEHANDLING VED BRUG AF SCIT

1. Valg af allergenekstrakt

- Ved SCIT er standardbehandlingen i DK Alutard[®], ALK. De allergener, der anvendes rutinemæssigt er birk, græs, kat, *Derm. pteronyssinus*, *Derm. Farinae*, bi- og hvepsegift. Andre allergener og Aquagen[®] ekstrakt kan bruges på eksperimentel indikation.
- Har patienten betydelige kliniske symptomer forårsaget af flere (ikke-krydsreagerende) allergener vælges det (de) allergen(er), der skønnes at bidrage mest til den samlede sum af symptomer. Det kan ofte være en fordel at vurdere effekten og dermed indikationen for at starte behandling med et nyt allergen efter 1 års behandling (for sæsonelle allergener efter 1 sæson) med det første allergen. Findes der herefter indikation for opstart med et nyt allergen, sker dette efter skema.

2. Håndtering af allergenekstrakt

- Når patienten møder til opstart, forsynes allergenekstraktet med patientens CPR-nummer og navn. Allergener er patientbundne og benyttes kun til den patient, det er udskrevet til. Anbrudsdato anføres på flasken.
- Ekstraktet opbevares i køleskab 5-8 C° (NB! må ikke fryses). Allergenet degraderes ved opbevaring i længere tid (> 1-2 dage) ved stuetemperatur, og skal kun være ude af køleskabet i så kort tid som muligt medens dosis optrækkes og injektionen gives.
- Allergen og aluminiumhydroxid blandes ved forsigtig vending af flasken flere gange. Flasken må ikke rystes, og ekstraktet må ikke skumme. Udløbsdato skal overholdes, og ekstraktet må ikke være misfarvet (skal i så fald kasseres).
- Ekstraktet optrækkes med samme kanyler som injektionen gives med.
- Optrækning af ekstrakt og fjernelse af luftbobler i sprøjte foregår i et lukket system. Efter afsprøjtning af gummimembran perforeres denne med "bunden i vejret" (evt. insuffleres luft svarende til ekstraktmængden). Der aspireres ekstrakt og luftbobler sprøjtes tilbage i flasken indtil det ønskede volumen. **Allergenekstrakt må aldrig sprøjtes ud i lokalet** af hensyn til risikoen for sensibilisering af personale.

- Ved flaskeskift skal der ikke foretages dosisreduktion (forudsætter at ekstraktet har været opbevaret korrekt). Medfører flaskeskift en kraftig straks-lokalreaktion eller systemisk reaktion, tyder dette på potensforskelle mellem de to flasker, og dosis ved næste injektion kan evt. reduceres.

3. Injektionsteknik

- Til injektion anvendes 1,0 ml insulin- eller tuberkulinsprøjter med fastmonteret kanylen nr. 26-27 længde 10-13 mm.
- Injektioner bør gives alternerende mellem højre og venstre overarm, på lateralside svarende til den midterste 1/3. Andre anatomiske lokalisationer bør ikke anvendes rutinemæssigt til injektion.
- For at reducere risikoen for subkutane noduli bør ovennævnte rotations-skema anvendes, og det bør undgås at anvende præcis samme injektionssted, når injektionen gives i samme anatomiske region.
- Injektionen gives subkutan og både intravenøs og intramuskulær injektion skal absolut undgås. Efter afsprøjtning fanges en "god luns" subkutan væv mellem 2 fingre for at øge adgangen til det subkutane væv. (Fig. 1a) Kanylen indføres i en vinkel på 30-45° dybt subkutan (det er vigtigt, at kanylen befinder sig dybt subkutan og ikke tæt på hudoverfladen (Fig 1b)). Kanylen fikseres med de 2 fingre, som løftede huden, og kanylen holdes i ro under hele injektionen.
- Injektionen starter med blid aspiration for at sikre mod intravasal beliggenhed. Injektionen gives langsomt, således at 1 ml gives over 1 min. Der aspireres for hver 0,2 ml. Når kanylen fjernes, kan injektionsstedet komprimeres for at forhindre udsivning af ekstrakt eller blødning. Aspireres blod standses injektionen straks og kanylen fjernes. Blodtingeret ekstrakt kasseres. Patienten observeres intensivt (bevidsthed, BT, puls og PEF), og hvis der efter 15-30 min. ikke er opstået systemiske reaktioner eller kraftig lokalreaktion, kan den resterende, planlagte dosis gives i en anden anatomisk region.

4. Opdoseringsregimer

For SCIT repræsenterer opdoseringsregimet et forslag til en startdosis (som skal sikre, at patienter ikke udvikler systemiske, allergiske reaktioner ved den første dosis) og en stigningstakt der, baseret på sikkerhed, sikrer en hurtig opdosering til vedligeholdelsesdosis. De fleste doseringsregimer baseres på én injektion ugentligt (minimum 2 dages interval mellem injektioner), men andre opdoseringsregimer som rush eller cluster kan anvendes. Det er vigtigt at anvende et regime som man er fortrolig og har rutine med.

Doseringsregimet er kun vejledende og skal altid tilpasses patientens reaktion på injektionerne. Dette betyder, at mindre doser (mindre doseringsspring) og gentagelse af samme dosis anvendes hvis nødvendigt. Indgift af større doser (større doseringsspring) end angivet i skemaet må ikke benyttes. Som undtagelse kan større vedligeholdelsesdosis gives ved insektgiftsallergi.

Opdoseringsregimet kan følge ALK's Produktresumé (Bilag 2) eller andre opdoseringsregimer (Bilag 3).

Findes der indikation for AIT med flere allergener, foretages opdosering som rutine først med det ene allergen⁴⁰. Hvis der gives flere allergener samtidig, kan det vanskeliggøre vurderingen af eventuelle bivirkninger og hvilket allergen, der er årsagen hertil.

Skønnes samtidig opstart med 2 allergener indiceret, anbefales det at administrere injektioner med 30 minutters interval^{2,41}. Denne anbefaling fra EAACI baseres på hensyntagen til sikkerhed, da evidensen stadig er mangelfuld. Der findes én prospektiv (ikke-randomiseret) dansk undersøgelse af 20.500 injektioner (hos 1.123 voksne patienter) hvor knapt 12.000 injektioner er med et enkelt allergen og næsten 9000 injektioner er med 2 eller flere allergener indgivet uden 30 min interval⁴². I denne opgørelse var der ingen alvorlige systemiske bivirkninger (95% CI 0,0 – 1,3). I en senere og større opgørelse med over 7000 voksne patienter observeredes 3 alvorlige reaktioner (0,0029%; 95% CI 0,0006-0,0085) og dermed på linje med hvad der har været rapporteret tidligere for andre regimer⁴³.

5. Starttidspunkt for opdosering

Start på opdosering for SCIT tilpasses patientens allergiske symptomer, således at opdoseringsfasen kan foregå i en periode, hvor patienten er symptomfri. For sæsonelle allergier startes behandlingen i så god tid, at vedligeholdelse kan nås før sæson:

- Birk: juli - februar (hvis samtidig græspollen-allergisk: september - februar; hvis symptomer fra tidlige forårspollen: juli - januar).
- Græs: september - april (dog september - februar hvis birkepollen-allergi).
- Kat: hele året (dog ikke i allergensæson for andre symptomgivende allergener).
- Husstøvmider: hele året (dog ikke i allergensæson for andre symptomgivende allergener).
- Insektgift: så hurtigt efter systemisk reaktion som muligt, når IgE-test foreligger.

6. Sikkerhedsprocedurer ved SCIT

Før injektion:

- Kontrol af om adrenalin og hjælpepersonale er til stede.
- Identifikation af patient (navn og CPR-nummer).
- Patienten udspørges om den kliniske tilstand de sidste 3 døgn før injektion (infektioner, allergen-eksponering, forværring af symptomer eller øget behov for anti-allergisk medicin), der kunne nødvendiggøre ændring af dosis eller undladelse af behandling. **Kun patienter, som er uden infektions- og allergisymptomer må modtage AIT.** Igangværende antibiotikabehandling er ikke i sig selv en kontraindikation for injektion, hvis patienten har været symptomfri de sidste 3 dage. Andre typer vaccinationer bør ikke gives inden for 1 uge før og 1 uge efter injektion med Alutard SQ.
- Kontrol af tidsinterval fra indtagelse af antihistamin - hvis dette anvendes under opdosering.
- Kontrol af tidsinterval fra forudgående injektion.
- Udspørgen om reaktion på forudgående injektion(er): lokal og/eller systemisk reaktion og varighed samt eventuel behandling.
- Kontrol af lungefunktion (peak-flow) hos alle patienter (FEV₁ kan være nødvendig hos astmapatienter). Patienten benytter samme peak-flow-meter under samme dags behandling. Den højeste værdi af 3 forsøg registreres. Injektion udelades ved peak-flow <80% af vanlig værdi (anføres på registreringskemaet ved start af behandling), med mindre spirometri tyder på stabile forhold.
- Kontrol af allergen, batch-nummer, koncentration, volumen og udløbsdato.
- Stillingtagen til dosis og registrering af årsag til evt. afvigelse.

Efter injektion:

- Aktiv observation af patienten inkl. måling af lungefunktion. Rutinemæssigt anvendes 30 min. observation. Ved tegn på systemisk reaktion forlænges observationstiden til patienten er symptomfri. Patienter med alvorlig systemisk reaktion (adrenalin administreret) skal indlægges til observation natten over.
- Patienten skal informeres om at kontakte personalet ved ethvert symptom eller følelse af at "noget er galt". Patienten må ikke forlade klinikken i observationstiden og skal informere personalet ved toiletbesøg.
- Udvikles systemiske senreaktioner eller forværring af allergiske symptomer, efter at patienten har forladt klinikken, skal patienten være informeret om enten at kontakte klinikken (i åbningstiden), alternativt lægevagt/skadestue eller ved alvorligere symptomer kalde 112.

7. Aktiv involvering af patienten i behandlingen

Aktiv involvering af patienten i det praktiske forløb og sikkerhedsprocedurer øger patient-compliance. Dette kan eventuelt foregå ved, at enten læser patienten/værge højt fra flasken (allergen, batch-nummer, koncentration og volumen), og terapeuten kontrollerer i forhold til oplysninger i journalen eller, at terapeuten læser højt, og patienten kontrollerer. Den aktuelle dosis planlægges sammen med patienten. **Det skal indskærpes, at denne procedure ikke fritager terapeuten fra det juridiske ansvar omkring fejl dosering.**

8. Kontrol af dosis

Efter gennemgang af sikkerhedsprocedurer fastsættes den aktuelle dosis i forhold til opdoseringsregimet under hensyntagen til patientens aktuelle kliniske status, lungefunktion og eventuelle reaktion på forudgående injektion. **Et generelt princip er hellere at give en reduceret dosis ved tvivl frem for at overdosere og risikere bivirkninger.** Retningslinjer for dosismodifikation, se bilag 1 & 2.

9. Forbehandling med antihistamin

Forbehandling med antihistamin har i enkelte studier vist en reduktion af antal og sværhedsgrad af både lokale og systemiske reaktioner^{44, 45}. Dokumentation for at antihistamin ikke påvirker behandlingsresponsen har ikke været entydig⁴⁵. Antihistamin kan anvendes i opdoseringsfasen.

10. Dosering og dosismodifikation

Der findes i litteraturen meget få klinisk kontrollerede undersøgelser for disse praktiske anbefalinger. Det er imidlertid vigtigt at sikre en standarddosering som en form for "kørselsvejledning", så det personale, som har ansvaret for behandlingen, har faste og klare retningslinjer. Uanset hvilke retningslinjer der anvendes, skal de på behandlingsstedet findes i skriftlig form.

Bilag 2 viser ALK-Abellós Produktresumes forslag til opdosering og dosismodifikationer. Bilag 3 viser et eksempel på praktiske dosismodifikationer baseret på EAACI Guidelines¹.

11. Dosering i allergisæson

Det bør tilstræbes at starte opdosering således, at vedligeholdelsesdosis kan nås i god tid før pollensæson. Hvis dosering kan undgås i pollensæsonen, er dette at foretrække, men ved uproblematisk forløb kan fortsættes med uændret dosis (hos symptomfri patienter). Alternativt må dosis reduceres eller udelades, hvis patienten har kliniske allergisymptomer.

Et forslag til dosering under pågående allergisæson fremgår af Bilag 3.

12. Dosering under graviditet

- Hvis der under den forudgående behandling har været bivirkninger (Grad 3 & 4), bør behandlingen standses.
- Ved ukompliceret, tidligere behandling kan AIT fortsætte med uændret dosis. Det skal i journalen noteres, at patienten er informeret om dette og accepterer fortsat behandling.
- Hvis dosis (uanset baggrund) har været nedsat, skal patienten ikke opdoseres under graviditeten, og der fortsættes indtil graviditetens afslutning med den reducerede dosis.

13. Behandling af børn

Normalt er AIT begrænset til patienter over 5-års alderen. Dette skyldes overordnet mangel på undersøgelser i aldersgruppen < 5 år. Desuden spiller pollenallergi ofte en mindre vigtig rolle, og der kan være betydelige problemer med at gennemføre AIT før denne alder. Hvis AIT ordineres før 5-års alderen, er det vigtigt, at den ansvarlige læge har erfaring i at erkende og behandle anafylaksi i denne aldersgruppe.

Barnet:

- Skal kunne medvirke til og acceptere behandlingen.
- Skal kunne have forståelse af/acceptere evt. allergiske bivirkninger.

- Skal som minimum kunne præstere et peak-flow.
- Skal kunne rapportere evt. allergiske symptomer i forbindelse med behandlingen.

14. Samtidig behandling med flere allergenekstrakter

- Der anvendes separat registrering for hvert allergen.
- Forskellige allergener må ikke blandes i samme sprøjte.
- Der injiceres ikke rutinemæssigt med flere allergener samme dag i opdoseringsfasen⁴⁰, og hvis der anvendes flere ekstrakter er standard, at injektionerne indgives med 30 min. interval².

Læger, der har stor rutine i AIT og dokumenteret lav bivirkningsfrekvens (dvs. at hyppigheden ikke overstiger 4 alvorlige systemiske bivirkninger per 100.000 injektioner), kan til voksne patienter vælge et kortere interval mellem injektionerne⁴³.

Lokale bivirkninger

- Lokal straksreaktion (hævelse og rødme) optrædende <30 min. efter injektion kan evt. medføre dosisreduktion (jf. Bilag 1 & 2). Størrelsen måles i hele cm med længste diameter og diameteren vinkelret på denne 30 min. efter injektion. En "hidsig" rød reaktion kan være et forvarsel om systemisk reaktion.
- Lokal senreaktion (hævelse og rødme, evt. smerter) optrædende inden for 1.-2. døgn efter injektion er ikke korreleret til en efterfølgende systemisk reaktion og medfører kun dosisreduktion, hvis reaktionen har været generende for patienten (jf. Bilag 1 & 2). Registreres hjemme af patienten, når reaktionen er størst (typisk 6-8 timer efter injektion) og meddeles ved næste konsultation. Måles i hele cm med længste diameter og diameteren vinkelret på denne.
- Subkutane noduli på injektionsstedet skyldes fremmedlegemereaktion med granulomdannelse forårsaget af aluminiumindholdet. Svinder ofte efter 3-4 måneder, men kan persistere. Ubehag består af kløe, hævelse og irritation, der kan mindskes ved at undgå kradsning. Ofte ses forværring under allergensæson og også i forbindelse med injektion i anden anatomisk region. Vedvarer noduli eller er de generende for patienten, kan forsøges skift til vandigt ekstrakt (Aquagen[®]) ellers må behandlingen standses.

15. Systemiske bivirkninger

Systemiske reaktioner er alle symptomer fra organer fjernt fra injektionsstedet. Der skelnes mellem "straks-reaktioner", der optræder inden for 30 min. efter injektion og "sen-reaktioner", der debuterer mellem 30 min. og 24 timer efter injektionen.

Sværhedsgraden er relateret til, hvor hurtigt symptomerne udvikler sig fra de initiale symptomer til behandlingskrævende symptomer. Kløe i håndflader, fodsåler og på behårede områder, rødme af huden, snue eller astma optrædende minutter efter injektionen vil ofte udvikle sig til anafylaksi og kræver umiddelbar behandling med adrenalin i.m.

Ved vurdering af symptomernes sværhedsgrad bør behandlingsintensiteten medinddrages, således at prompte behandling med adrenalin af ovennævnte symptomer (og dermed kupering af symptomerne) fortsat graderes som en grad 4 (livstruende anafylaksi) reaktion, også selv om patienten ikke når at udvikle manifest shock!

Behandlingsresponset har også betydning således, at eksempelvis sent debuterende angioødem eller generaliseret urticaria, som kun kræver minimal behandling, graderes som en grad 2 reaktion.

Forslag til dosisjustering som følge af systemiske reaktioner fremgår af Bilag 2 & 3.

16. Graderingssystem til systemiske straks-reaktioner

Dette er et retrospektivt forslag til at gradere systemiske reaktioner udløst af AIT baseret på de kliniske symptomer og den anvendte behandling. **DETTE ER IKKE EN BEHANDLINGSVEJLEDNING TIL ANAFYLAKSI!**

Grad:

0 INGEN SYMPTOMER eller USPECIFIKKE SYMPTOMER

1 MILD SYSTEMISK REAKTION

Symptomer: Lokaliseret urticaria, rhinitis/conjunctivitis eller mild astma (PF < 20% fald fra udgangsværdi)

Behandling: Peroral/parenteral antihistamin og/eller inhaleret β -2-agonist

2 MODERAT SYSTEMISK REAKTION

Symptomer: Langsomt indsættende (> 15 min efter injektion) generaliseret urticaria og/eller moderat astma (PF < 40% fald fra udgangsværdi)

Behandling: Peroral/parenteral antihistamin, systemisk kortikosteroid og/eller inhaleret β -2-agonist (adrenalin er ikke administreret)

3 ALVORLIG (IKKE-LIVSTRUENDE) SYSTEMISK REAKTION

Symptomer: Hurtigt indsættende (< 15 min efter injektion) generaliseret urticaria, angioødem med begyndende larynx-påvirkning, eller svær astma (PF > 40% fald fra udgangsværdi), cyanose

Behandling: Peroral/parenteral antihistamin, systemisk kortikosteroid og/eller inhaleret β -2-agonist (adrenalin kan være administreret)

4 LIVSTRUENDE ANAFYLAKSI

Symptomer: Akut udløst reaktion med kløe, flushing, erytem, generaliseret urticaria, stridor (angioødem), akut svær astma, hypotension, kollaps

Behandling: Adrenalin og intensiv behandling

Internationalt (WAO) har man i 2010 introduceret en ny gradering af systemiske reaktioner ved SCIT⁴⁶. I Danmark foreslås det at følge graderingssystemet publiceret af EAACI 2006¹ baseret primært på symptomer og tidsforløb.

17. Gradering af systemiske sen-reaktioner

- **Mild systemisk sen-reaktion:** Universel hudkløe, erytem, urticaria, angioødem (ikke svælg/hals), rhinitis og conjunctivitis.
- **Moderat systemisk sen-reaktion:** Mild astma, angioødem (svælg/hals med hæshed/stridor), mavesmerter, opkast, diarré og mindre eller midlertidige hypotensive symptomer som hovedpine eller svimmelhed.
- **Alvorlig systemisk sen-reaktion:** Respiratoriske problemer som svær astma eller larynx-ødem, hypotension med kollaps eller tab af bevidsthed, inkontinens og kramper.

Registrering og monitorering af alvorlige systemiske bivirkninger (systemiske straks-reaktioner grad 3 & 4 samt alvorlige systemiske sen-reaktioner) er vigtig for at bedømme behandlingens sikkerhed. Det skal derfor indskærpes, at ovennævnte type bivirkninger SKAL indberettes. Det anbefales, at enhver alvorlig bivirkning underlægges en kerne-årsags-analyse. Bivirkningsfrekvensen for alvorlige systemiske bivirkninger bør ikke ligge højere end i store internationale opgørelser⁴⁶, dvs. at hyppigheden ikke bør overstige 4 alvorlige systemiske bivirkninger per 100.000 injektioner.

18. Afslutning af behandling

- Standard behandlingsvarighed for inhalationsallergener er minimum 3 år (og evt. 5 år) og for insektgifte altid 5 år fra vedligeholdelsesbehandling (under forudsætning af klinisk effekt).
- Manglende behandlingseffekt efter 1 års behandling medfører revurdering af indikation og kontrol for udvikling af nye allergier, som kan være ansvarlige for de fortsatte symptomer. Manglende effekt efter 2 års behandling bør medføre ophør med behandling.
- Alvorlige behandlingsinducerede systemiske reaktioner (gentagne grad 3-reaktioner) bør medføre grundig analyse af mulige fejl i udførelsen af AIT og vurdering for fortsat behandlingsindikation og diskussion med patienten, om behandlingens fordele retfærdiggør den øgede risiko for livstruende anafylaktisk reaktion. Grad 4 anafylaksi medfører normalt behandlingsstop. Undtaget fra disse regler er patienter med allergi over for insektgifte, hvor systemiske reaktioner under pågående behandling er et ekstra argument for at gennemføre denne (viser alvoren af sensibiliseringen og behovet for forebyggende behandling).
- Manglende compliance øger risikoen for systemiske bivirkninger og kan nødvendiggøre ophør med behandling.
- Udvikling af immunkompleks-reaktioner (type III) i form af febrilia, eksantem, led- og muskelsmerter, andre immunologiske sygdomme eller udvikling af tilstande nævnt under "Kontraindikation" bør medføre afslutning af behandling.

VII PRAKTISK BEHANDLING VED BRUG AF SLIT

Bilag 4 beskriver anbefalinger jf. Produktresumé for Grazax® & Acarizax®.

- SLIT tabletbehandling anvender ikke opdosering. Behandlingen startes med samme tabletstyrke som bruges som vedligeholdelsesdosis.
- Første dosis gives under observation i klinikken.
- SLIT med græs skal startes minimum 2 måneder (helst 16 uger) før forventet allergensæson.
- Ved luftvejsinfektion (bortset fra almindelig forkølelse) og blødning i mundhule f.eks. efter tandekstraktion holdes pause i en uge (blødningen / infektionen skal være ophørt).
- Ved længerevarende pause (> 1 uge) bør genoptagelse af behandlingen med indtagelse af 'første' tablet forgå under observation i klinikken.
- Mange (ca. 75%) får lokale bivirkninger, men disse er ofte milde og forbigående

VIII REFERENCER

1. E. Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H.-J. Malling, E. Valovirta. Standards for practical allergen-specific immunotherapy (EAACI Position Paper). *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1-220.
2. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017 Sep 23. doi: 10.1111/all.13317. [Epub ahead of print].
3. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:728-745.
4. Canonica et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:6.
5. Greenhawt M et al. Sublingual immunotherapy. A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:276-82.
6. Sturm GJ et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2017 Jul 27. doi: 10.1111/all.13262. [Epub ahead of print].
7. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International Consensus on allergen immunotherapy II: Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358-68.
8. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. [update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186] *Cochrane Database Syst Rev* (2003), p. CD001186. 2010
9. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2.
10. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. [update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893] *Cochrane Database Syst Rev* (2) (2003), p. CD002893.
11. S. Radulovic S, M.A. Calderon MA, D. Wilson S, S. Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* (12) (2010), p. CD002893.
12. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599–609.
13. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* (7) (2011), p. CD007685.
14. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570–9.
15. Di Bona D, Plaia A, Scafidi Vi, 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.
16. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD008838.
17. Khinchi MS et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.
18. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, Lin SY. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol: In Practise* 2013;1:361-9.
19. Durham SR, Pennagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:339-49.
20. Valovirta E et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;xx
21. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.

22. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114:134–140.
23. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A et al. 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.
24. Des Roches A, Paradis L, Menrdo JL et al. Immunotherapy with standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
25. Pajno GB, Barberi G, De Luca F 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.
26. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302.
27. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341,468–75.
28. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.
29. Didier A, Malling H-J, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy* 2015;5:12.
30. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198–201.
31. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969–75.
32. Jacobsen,L.; Nuchel,Petersen B.; Wihl,J.A.; Lowenstein,H.; Ipsen,H.. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52(9): 914-20.
33. Benninger M, Farrar JR, Blaiss M. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:13–29.
34. Golden DBK et al. Stinging insect hypersensitivity: 1 A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:28-54.
35. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica WG, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
36. Bousquet,J.; Khaltaev,N.; Cruz,A.A.; Denburg,J.; Fokkens,W.J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
37. Jutel M, Agache I, Bonini et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
38. Malling H-J, Weeke B (eds). EAACI Position Paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48: 9-35.
39. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.
40. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
41. Asero R. Detection of risk factors for systemic adverse reactions to SCIT with natural depot allergen extracts: a retrospective study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47:211-17.
42. Madsen F, Frølund L, Christensen M, Frost A, Søres Petersen U. Quality assurance of allergen-specific immunotherapy during a National outbreak of anaphylaxis: results of a continuous sentinel event surveillance system. *J Investig Allergol Chlin Immunol* 2009;19:253-9.

43. Madsen F, Sidenius K, Enevoldsen H et al. Safety of allergen immunotherapy: A 10-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1495-5.
44. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling H-J. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
45. Müller UR, Jutel M, Reimers A et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1001-7.
46. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockett RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The world Allergy Organization subcutaneous immunotherapy reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.

Fig. 1

Korrekt subkutan injektion

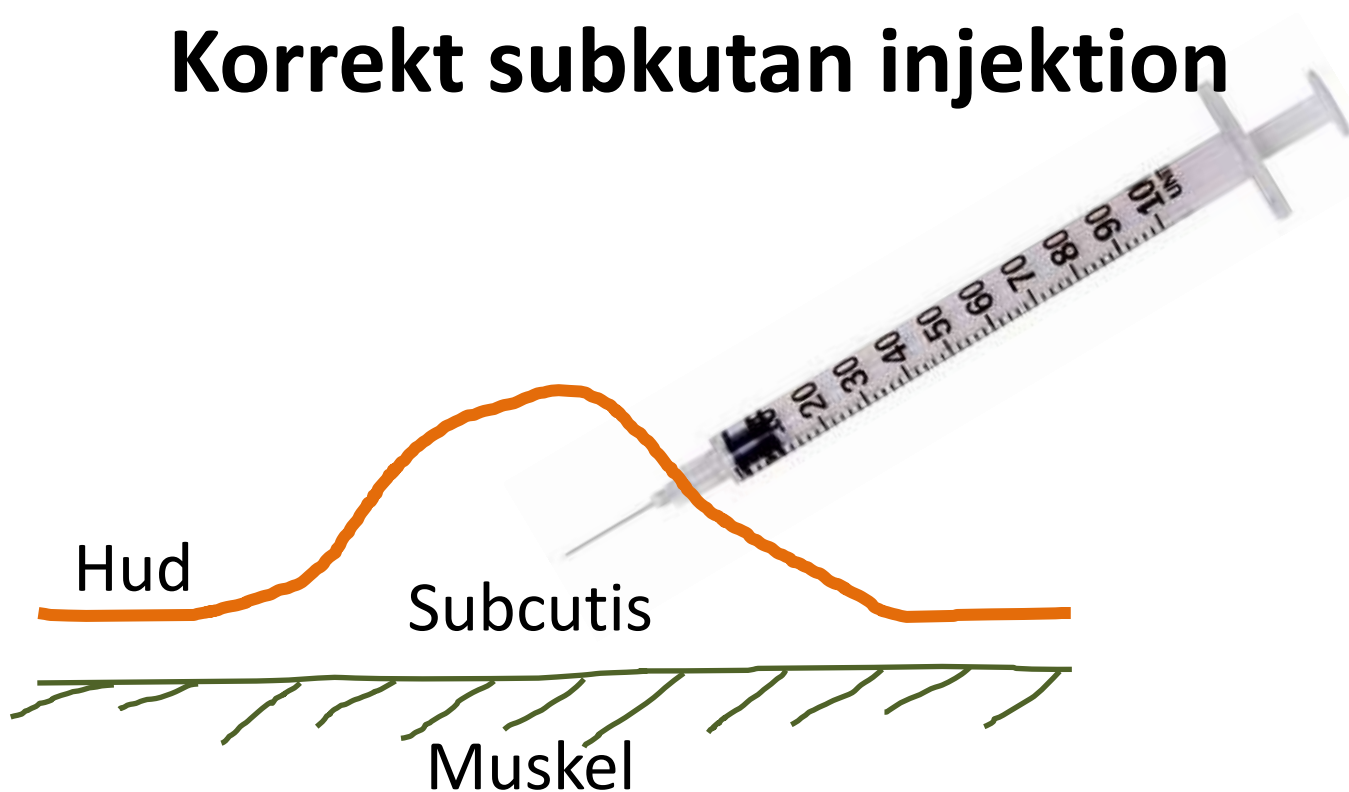
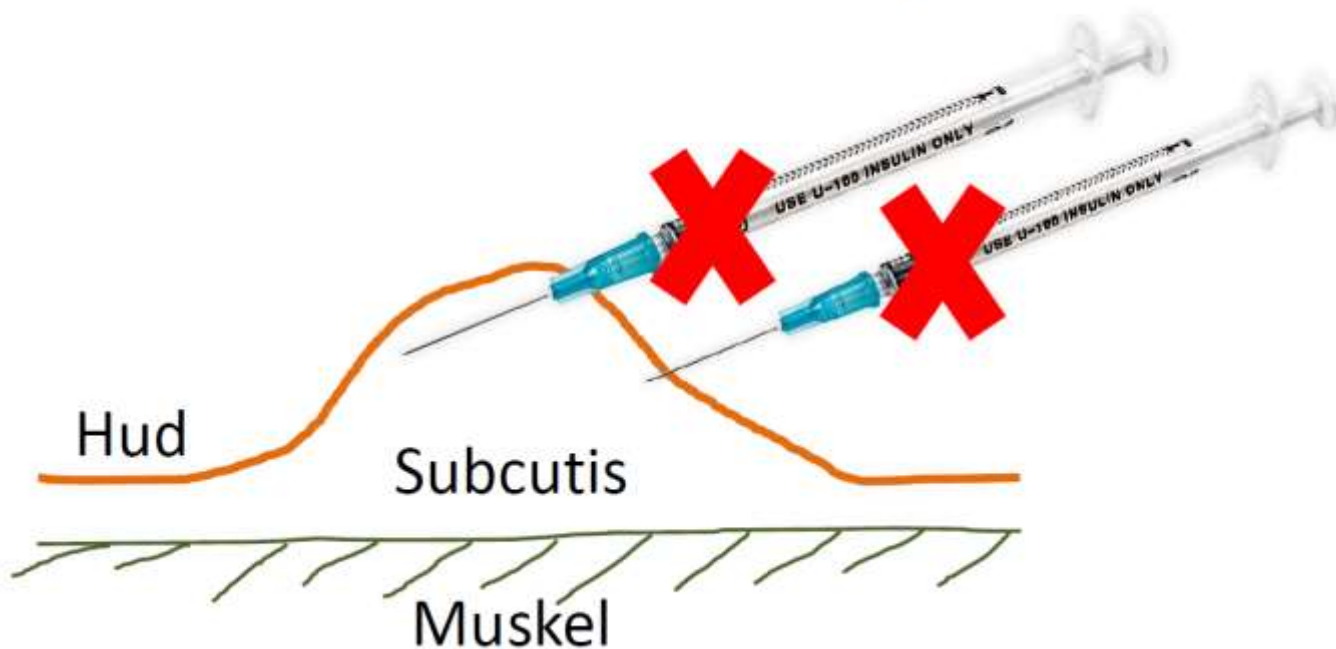


Fig. 1b

Forkert subkutan injektion



Bilag 1

Evidens for behandlingseffekt og anbefaling for brug af danske AIT-produkter[#]

	SCIT		SLIT	
	Evidens	Anbefaling	Evidens	Anbefaling
Birk	Høj	Stærk	-	-
Græs	Høj	Stærk	Høj	Stærk
Hest	Lav	Svag	-	-
Hund	Lav	Svag	-	-
Kat	Moderat	Moderat	-	-
Husstøvmide	Høj	Stærk	Høj*	Moderat
Bi	Høj	Stærk	-	-
Hveps	Høj	Stærk	-	-

Ud fra tilgængelig litteratur om ALK produkter

* Endnu kun demonstreret hos patienter > 12 år

Bilag 2

SCIT dosering og dosisjusteringer jf. ALK-Abellós Produktresumé for Alutard SQ

Teksten er en direkte afskrift fra Sundhedsstyrelsens officielle produktresumé 2015 uden stillingtagen til anbefalingerne!

Doseringsvejledning til konventionel opdosering.

Uge nr.	Dag nr.	Koncentration SQ-U/ml	Volumen (ml)	SQ-U/injektion
1	1	100	0,2	20
2	8	100	0,4	40
3	15	100	0,8	80
4	22	1.000	0,2	200
5	36	1.000	0,4	400
6	43	1.000	0,8	800
7	50	10.000	0,2	2.000
8	57	10.000	0,4	4.000
9	64	10.000	0,8	8.000
10	71	100.000	0,1	10.000
11	78	100.000	0,2	20.000
12	85	100.000	0,4	40.000
13	92	100.000	0,6	60.000
14	99	100.000	0,8	80.000
15	106	100.000	1,0	100.000

Når vedligeholdelsesdosis er nået gennem ugentlige injektioner, anbefales det at øge intervallet mellem injektionerne. Kliniske erfaringer viser, at intervallet gradvist bør øges fra 2 til 4 og derefter til 6 uger. Derpå gives vedligeholdelsesdosen hver 6. uge +/- 2 uger i mindst 3 år.

Samtidig behandling med flere allergener

Der bør ikke opdoseres samtidig med flere allergener.

Ved samtidig behandling af flere specifikke allergier kan der gives injektioner af de respektive allergener med et interval på mindst 30 minutter. Evt. kan intervallet øges til 2-3 dage hos meget sensitive patienter. Flere allergenekstrakter må ikke blandes i samme sprøjte, og injektionerne bør gives på forskellige steder, dels for at kunne vurdere lokalreaktioner og dermed patientens sensitivitet og dels for individuelt at kunne fastsætte de efterfølgende doser.

Dosisreduktion

Dosis bør reduceres i forhold til den foregående injektion i de situationer, der er beskrevet nedenfor. Ved usikkerhed omkring størrelsen af den reducerede dosis, anbefales det at dele den valgte reducerede dosis i to lige store doser og holde patienten under observation i 30 minutter efter hver injektion.

Hvis dosis er reduceret, anbefales det at øge dosis til maksimal vedligeholdelsesdosis ved at opdosere langsommere med ugentlige intervaller.

Hvis en alvorlig systemisk reaktion som f.eks. anafylaktisk shock opstår, skal det i samråd med patienten besluttes, hvorvidt behandlingen skal fortsætte. Hvis årsagen til reaktionen er klar og kan undgås i fremtiden, reduceres den næste dosis til 1/10 af den dosis, der forårsagede reaktionen. Hvis årsagen til reaktionen ikke kan klarlægges, skal behandlingen seponeres.

Under opdoseringsfasen skal det overvejes at reducere eller gentage dosis i følgende situationer:

- Ved væsentlig forringelse af lungefunktionen målt umiddelbart før i forhold til 30 minutter efter injektionen.
- Ved forværring af de allergiske symptomer.
- Ved systemiske og sene reaktioner samt ved betydelige lokale reaktioner.

Ved hævelse på injektionsstedet inden for 30 minutter efter injektionen anbefales følgende dosisreduktion:

Under opdosering

Hævelsens maksimale diameter	Anbefalet dosisreduktion
< 5 cm	Fortsæt opdosering i henhold til tabel 1
5-8 cm	Gentag sidst givne dosis
> 8 cm	Reducer dosis til 50 % af sidst givne dosis

Under vedligeholdelsesdosis

Hævelsens maksimale diameter	Anbefalet dosisreduktion
< 8 cm	Fortsæt med vedligeholdelsesdosis
> 8 cm	Reducer dosis til 80 % af sidst givne dosis

Hvis en lokal reaktion har haft længere varighed (6-24 timer) og har generet patienten, kan dosis reduceres til den dosis, som kunne gives uden reaktion.

Ved overskridelse af tidsintervallet mellem to injektioner anbefales følgende dosisreduktion:

Opdoseringsfase

Tidsinterval mellem 2 injektioner	Anbefalet dosisreduktion
op til 2 uger	Fortsæt opdosering i henhold til tabel 1
2 - 3 uger	Gentag sidst givne dosis
3 - 4 uger	Reducer dosis til 50 % af sidst givne dosis
> 4 uger	Genstart opdosering med 20 SQ-U i henhold til tabel 1

Vedligeholdelsesfase

Tidsinterval mellem 2 injektioner	Anbefalet dosisreduktion
op til 8 uger	Fortsæt med vedligeholdelsesdosis
8 - 10 uger	Reducer dosis til 75 % af sidst givne dosis
10 - 12 uger	Reducer dosis til 50 % af sidst givne dosis
12 - 14 uger	Reducer dosis til 25 % af sidst givne dosis
14 - 16 uger	Reducer dosis til 10 % af sidst givne dosis
> 16 uger	Genstart opdosering med 20 SQ-U i henhold til tabel 1

Bilag 3

SCIT-dosering og dosisjusteringer jf. et 8 ugers modificeret cluster-regime med Alutard fra Region Hovedstadens Allergicenter, Gentofte-Herlev Hospital

Uge nr.	Dag nr.	Koncentration SQ-U/ml	Volumen (ml)	SQ-U/injektion
1	1	100	0,1	10
		1.000	0,1	100
		10.000	0,1	1.000
2	8	10.000	0,2	2.000
3	15	10.000	0,5	5.000
4	22	100.000	0,1	10.000
5	29	100.000	0,2	20.000
6	36	100.000	0,4	40.000
7	43	100.000	0,6	60.000
8	50	100.000	1,0	100.000

Nedenstående forslag er baseret på EAACI Guidelines¹ men repræsenterer ikke-evidensbaserede retningslinjer, som gennem > 20 års brug på Region Hovedstadens Allergicenter, Gentofte-Herlev Hospital har vist sig at give en høj grad af sikkerhed.

OPDOSERING**Dosering**

Individuel afhængig af eventuelle reaktioner på injektionerne.
Ved ukompliceret behandling følges doseringsforslaget.
Behandlingshyppighed 1 x ugentlig.

Injektion udelades ved

- infektion i luftveje eller anden sygdom sidste 3 døgn
- allergiske symptomer eller øget behov for medicin sidste 3 døgn
- peak flow < 80% af normal værdi

Clusterbehandling afbrydes ved

- lokalreaktion > 5 cm på ét af injektionsstederne
- systemisk reaktion

Injektionsinterval

- < 2 uger dosisøgning jf. doseringsforslag
- 2 - 4 uger gentag forudgående dosering
- 4 - 6 uger dosisreduktion 1 trin
- 6 - 8 uger dosisreduktion 2 trin
- > 8 uger behandlingen starter forfra

Lokal straksreaktion ved forudgående injektion (30 min)

- < 5 cm dosisøgning jf. doseringsforslag
- 5 - 8 cm gentag forudgående dosering
- > 8 cm dosisreduktion 1 trin

Lokal senreaktion ved forudgående injektion (1. døgn)

Gentag forudgående dosering hvis reaktionen har været generende

Lettere systemisk reaktion ved forudgående injektion (grad 1 og 2)

Dosisreduktion 1-2 trin

Sværere systemisk reaktion (grad 3 og 4)

FORTSAT BEHANDLING KUN PÅ TVINGENDE INDIKATION

Pågående øget allergeneksponering (f.eks. pollensæson)

- a) Allergendosis bør ikke øges
- b) Hvis vedligeholdelsesdosis for sæsonelle allergener ikke er nået, anvendes den aktuelle slutdosis som midlertidig vedligeholdelsesdosis indtil sæsonen er overstået.
Se "vedligeholdelsesbehandling" punkt 2, 4 og 9.

VEDLIGEHOLDELSSEBEHANDLING

Vedligeholdelsesdosis

- a) 1,0 ml af konc. 100.000 SQ-E/ml
 - b) Den maksimalt opnåelige dosis (doser > 50.000 SQ bør tilstræbes)
 - c) Midlertidig vedligeholdelsesdosis opnået før allergensæson
- Ad b & c: Yderligere stigning bør senere forsøges
(ugentlige injektioner)

Interval mellem injektioner ved overgang til vedligeholdelsesbehandling

- 2 uger (+ max. 1 uge) →
- 4 uger (+ max. 2 uger) →
- 8 uger (+ max. 2 uger) → vedligeholdelsesbehandling

Interval mellem injektioner under vedligeholdelsesbehandling

- < 10 uger → uændret dosering
- 10-12 uger → dosisreduktion 0,2 ml
- 12-16 uger → dosisreduktion 0,4 ml
- > 16 uger → behandlingen starter forfra

Pågående øget allergeneksponering (f.eks. pollensæson)

- a) Symptomfri uden - eller med vanlig medicin
→ fuld allergendosis kan gives
- b) Aktuelle symptomer
→ injektion udelades og medicinering øges
- c) Symptomfrihed sidste 3 døgn efter øget medicinering
→ dosisreduktion 0,2-0,4 ml (midlertidig vedligeholdelsesdosis)

Lokal straksreaktion ved forudgående injektion (30 min)

- ≤ 8 cm uændret dosering
- > 8 cm dosisreduktion 0,2 ml

Lokal senreaktion ved forudgående injektion (1. døgn)

Dosisreduktion 0,2 ml hvis reaktionen har været generende for patienten

Lettere systemisk reaktion (grad 1 og 2)

Dosisreduktion 0,2 – 0,4 ml

Sværere systemisk reaktion (grad 3 og 4)

FORTSAT BEHANDLING KUN PÅ TVINGENDE INDIKATION

Dosisøgning efter reduktion af vedligeholdelsesdosis

- a. Ved dosisreduktion til 0,8 ml gives fuld dosis 8 uger senere
- b. Ved dosisreduktion til 0,6 ml gives fuld dosis 4 uger senere, og derefter med 8 ugers interval
- c. Ved dosisreduktion til < 0,6 ml sker opdosering med ugentlige intervaller, herefter 2 – 4 – 8 uger

Bilag 4

Praktiske anbefalinger ved SLIT

Doseringsforslag

Voksne og børn > 5 år (Grazax[®]) & >12 år (Acarizax[®])

- 1 tablet dgl.
- Klinisk effekt kan forventes efter 8-14 uger.
- Det anbefales at fortsætte behandlingen i 3 år.
- Hvis der efter 1. sæson (græs) eller 1 års behandling (husstøvmide) ikke er set effekt, er der ikke indikation for at fortsætte behandlingen

Kontraindikationer

- Som ved SCIT
- Alvorlige inflammatoriske tilstande i mundhulen, fx
 - oral lichen planus
 - orale sår
 - svær oral mykose
 - eosinofil øsofagit

Forsigtighedsregler

- Første dosis bør administreres under lægeopsyn med efterfølgende observation i mindst 30 min.
- Behandlingen bør indstilles i 7 dage efter mundkirurgi inkl. tandudtrækning
- Astma skal stabiliseres før og under behandling, og behandlingsstart udskydes til mindst 3 måneder efter en svær eksacerbation
- Evt. reduktion af øvrig igangværende astmabehandling skal ske gradvist.
- Indikation bør nøje overvejes hos patienter, der har haft systemisk reaktion ved subkutan husstøvmide-immunterapi.
- I forløbet bør man være opmærksom på evt. udvikling af eosinofil øsofagit

WHO graderingssystem for lokale bivirkninger ved SLIT

Symptomer	Grad 1 - mild	Grad 2 - moderat	Grad 3 - alvorlig	Ukendt sværhedsgrad
Kløe/hævelse af mund, tunge eller læber	Ikke-generende	Generende	Generende	Behandlingen ophørt uden objektiv eller subjektiv beskrivelse af sværhedsgrad fra patient/læge
Irritation i svælg Kvalme	OG Ikke behov for symptomatisk behandling	ELLER Behov for symptomatisk behandling	OG SLIT ophørt pga. lokale bivirkninger	
Mavesmerter Opkast Diarré Pyrosis Hævelse af uvula	OG SLIT ikke ophørt pga. lokale bivirkninger	OG SLIT ikke ophørt pga. lokale bivirkninger		

Lokale bivirkninger opdeles i tidlige (<30 minutter) og sene reaktioner