

Lægemiddelstyrelsen
Att. Margit Handlos
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Hans-Jørgen Malling
Overlæge, dr.med.
Allergi-klinik 4222
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Tlf 35 45 75 89
Fax 35 45 75 83
e-mail all-unit@rh.dk

Ref. HJM

Dato 12. marts 2004

Vedr. bivirkninger Alutard SQ 225 Phleum pratense

Jeg har nu på vegne af DSA's Allergen-specifik Immunterapi Task Force gennemgået samtlige modtagne indberetninger om bivirkninger udløst ved immunterapi med græs gennem 2001, 2002 & 2003. På baggrund af indberetningskemaer, journalnotater, skadestueoplysninger mm. har jeg opdelt reaktionerne efter sværhedsgrad. Til dette er anvendt EAACI/WHO's gradering. Kun alvorligere bivirkninger er med i opgørelsen, dvs grad III & grad IV (Bilag 1). Bivirkningerne er tabuleret efter datoen for reaktionen (afspejles ikke nødvendigvis i dato for indberetning). Tabellen indeholder således rapport nr, dato for bivirkning, alder og køn, dosis som udløste bivirkningen, oplysninger om samtidig behandling med andre allergener, tidsinterval fra injektion til start af bivirkning, behandling med adrenalin og dosering, gradering af sværhedsgrad, behandlingssted (Lægemiddelstyrelsen har oplyst dette, men for enkelte rapporter har gennemgang af journal-materiale mm medført justeringer: indberetter versus behandlingssted), behandlingsvarighed og endelig om patienten tidligere har tålt den højeste dosis (vedligeholdelsesdosis) uden bivirkninger. For en del af indberetningerne har oplysningerne været utilstrækkelige til at anføre et konkret svar. I disse tilfælde er udfyldt med "?". Supplerende (vigtige) oplysninger er anført som fodnoter.

Vurderingen af bivirkninger skal tages med forbehold pga. utilstrækkelige oplysninger.

I bearbejdelsen af data har jeg anvendt salgstal fra ALK Danmark, som ud fra disse har estimeret antallet af patienter i behandling. Mine beregninger repræsenterer således minimumsangivelser idet det reelle antal patienter i behandling kan være mindre.

Systemiske bivirkninger:

Der har gennem den sidste tid verseret mange rygter omkring senreaktioner. Bedømt ud fra indberetningerne var det specielt i 2002 at der blev observeret "forsinkede straksreaktioner" (14 tilfælde indrapporteret). I 2003 er der (på trods af øget focus) kun indrapporteret 9. Bedømt fra e-mailkædens spontane indberetning til hinanden ser det ud til, at det har været et næsten rent Odense og RH fænomen - uden at jeg har nogen som helst forklaring på dette. For ikke at komplicere tingene vil jeg ikke beskæftige mig yderligere med senreaktionerne, da de tilsyneladende ikke optræder særlig hyppigt.

Antal bivirkninger

I 2003 er der til Lægemiddelstyrelsen indberettet 40 tilfælde af anafylaksi (EAACI grad IV) hos 39 patienter og 17 tilfælde af grad III (alvorlig livstruende reaktion), jvf. Bilag 2 & 3.

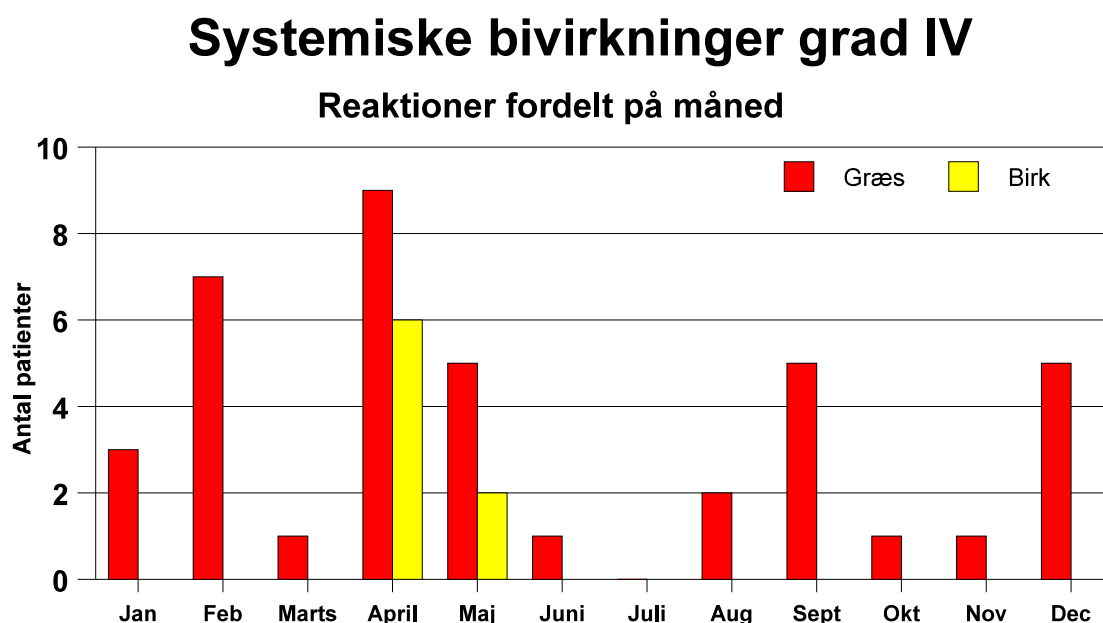
Køn & alder

Jeg har primært fokuseret på anafylaksierne (grad IV). Der er ingen forskel i køn af indrapporterede bivirkninger (18 kvinder, 15 mænd og 6 ukendt). Aldersmæssigt spreder det sig fra 9 år til 54 år med hovedparten i aldersklassen 10-20 år, hvilket formentlig afspejler i hvilke aldersgrupper behandlingen primært anvendes.

Tidspunkt på året

Reaktionerne fordelt over måned viser at 65% skete i 1.halvdel af 2003 og 35% i 2.halvdel. Omkring 1/3 (14/40) af alle reaktioner skete i birkepollensæsonen og af disse fik 8 (57%)

Fig. 1

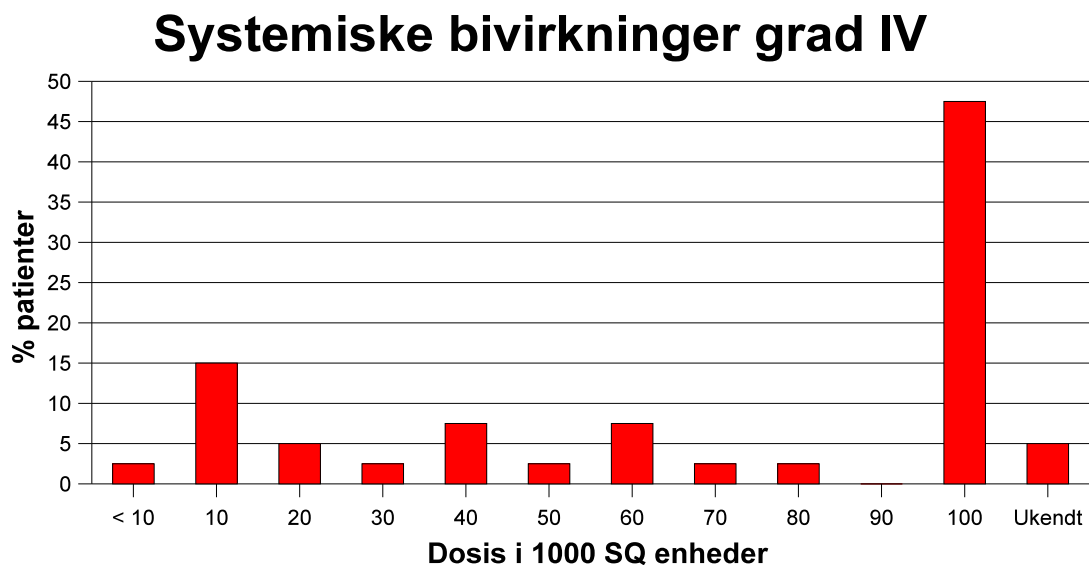


samtidig behandling med birk (Fig. 1).

Dosis som forårsager bivirkning

Næsten 50% får en reaktion på dosis 100.000 SQ-E, hvilket kunne tyde på, at denne dosis er farlig. En del får ikke den planlagte 1,0 ml af 100.000 SQ fordi reaktionen kommer under injektionen. Det er relativt få, som reagerer i opdoseringsfasen (Fig. 2).

Fig. 2



Reaktion på dosis 100.000 SQ-E kunne tolkes som denne dosis er problematisk. Mod dette taler dog, at 55% tidligere har tolereret vedligeholdelsesdosis uden bivirkninger. 45% (20% uden oplysninger) har fået behandlingen mellem 6-12 måneder (for de fleste svarende til vedligeholdelsesbehandling) (Fig. 3).

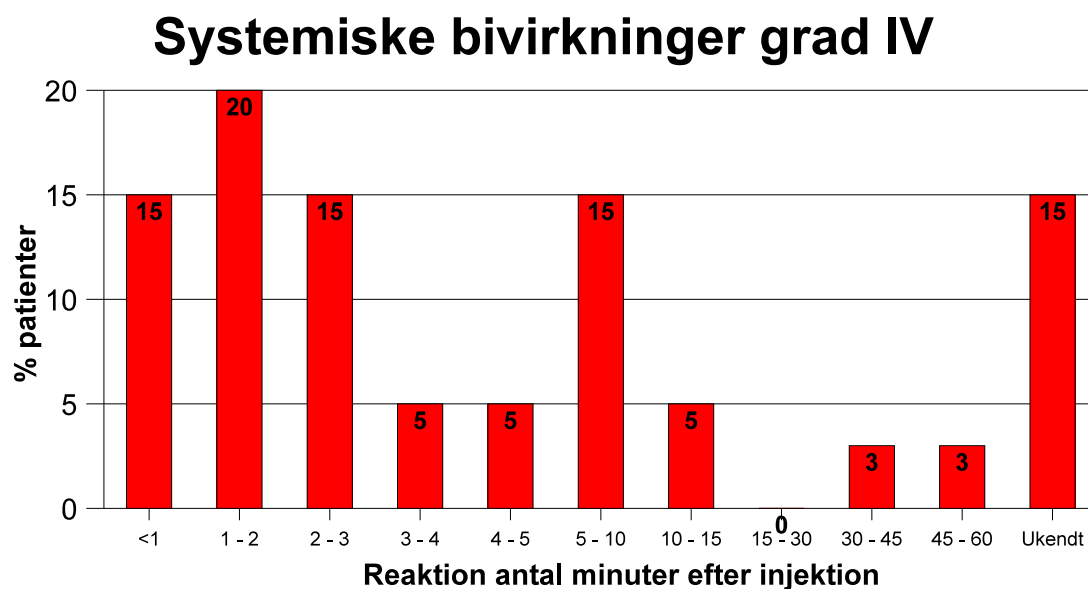
Fig. 3



Tidsinterval fra injektion til bivirkning

En vigtig information er at 60% af alle anafylaksier debuterer inden for 5 min efter injektion (Fig. 4). Min erfaring med vandige ekstrakter er, at anafylaksi udløst efter korrekt subcutan injektion (jeg har betydelig erfaring med anafylaksi fra mit disputatsstudium med *Cladosporium*) debuterer mere end 5 min efter injektion. Med et depotekstrakt som Alutard vil reaktionen ikke kunne udløses tidligere end 5 min med mindre det drejer sig om intravasal injektion. De mange reaktioner som debuterer under injektion (med kanylen i patienten) taler også for dette. I samarbejde med Per Stahl Skov, Referencelaboratoriet, Rigshospitalet er Alutards evne til at frigøre histamin undersøgt. I suspension (svarende til intravasal injektion) er der ingen forskel mellem et vandigt ekstrakt og Alutard. Den mængde frit allergen, som kan påvises, er under 1% og det er derfor usandsynligt, at det er denne som er årsagen til de hurtigt indsættende

Fig. 4



anafylaksier.

Ændring i antal bivirkninger over tid

De 40 tilfælde med anafylaksi skal ses i relation til de foregående år og hvor mange patienter, der er i behandling. I 2001 blev 4284 patienter behandlet og der blev registreret 2 grad III og 7 grad IV reaktioner. I 2002 blev 5528 patienter behandlet og 19 grad III og 14 grad IV reaktioner indberettet. I 2003 var antallet af behandlede 5664 og dette medførte 17 grad III og 40 grad IV reaktioner (Fig. 5). Antallet af behandlede patienter steg fra 2001 til 2002 med 29% og fra 2002 til 2003 med 2%. Stigningen i grad IV reaktioner fra 2001 (7 tilfælde) til 2002 (14 tilfælde) kan således (delvist) forklares ud fra at flere patienter er i behandling. Dette kan imidlertid ikke forklare, at der i 2003 er sket en tredobling fra 2002 i antallet af anafylaksier med stort set uændret antal behandlede patienter (stigning på 2%). Hyppigheden af anafylaksi per 1000 behandlede er således 1,63 i 2001; 2,53 i 2002 og 7,06 i 2003 (Fig. 6).

Fig. 5

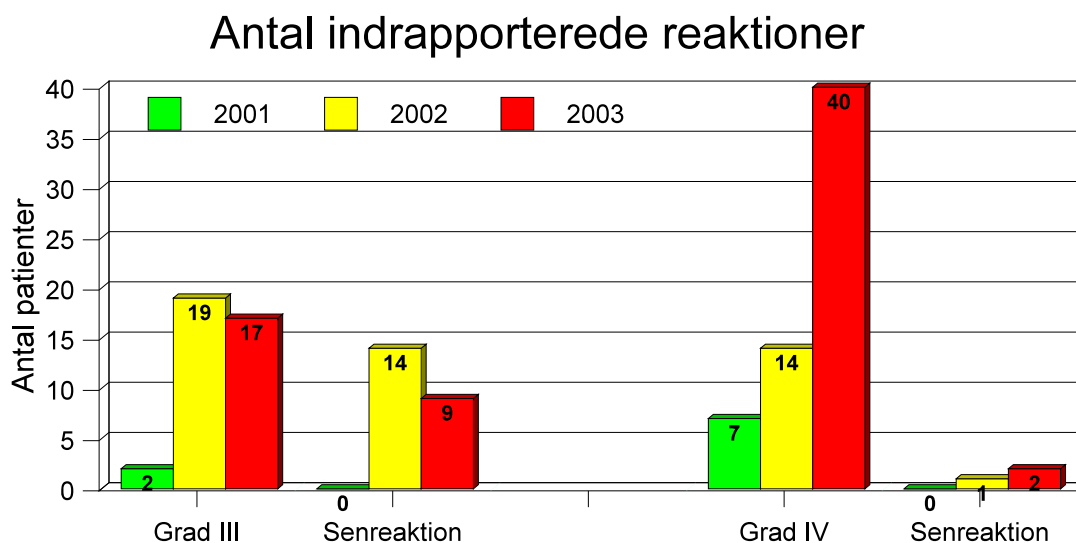
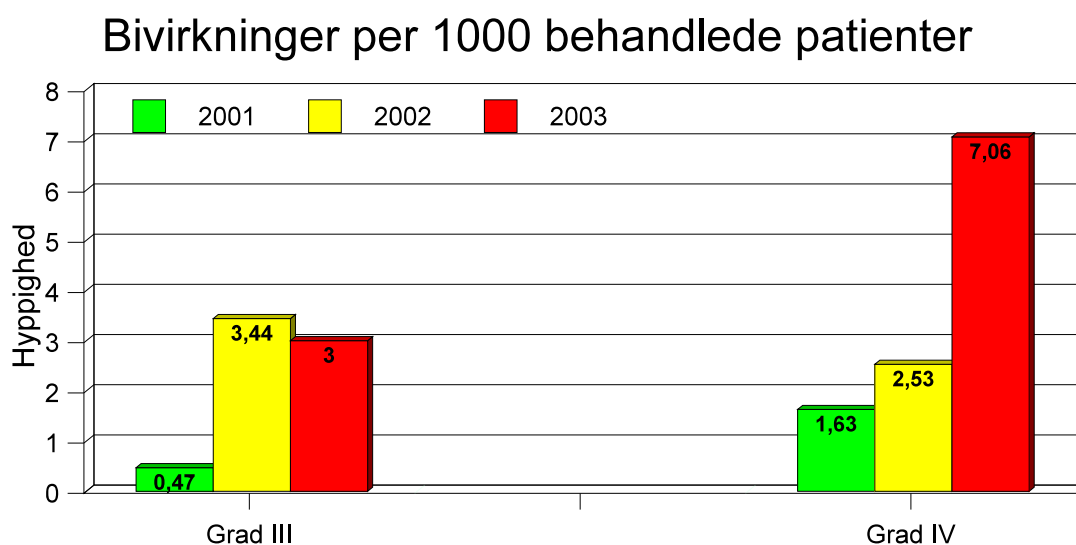


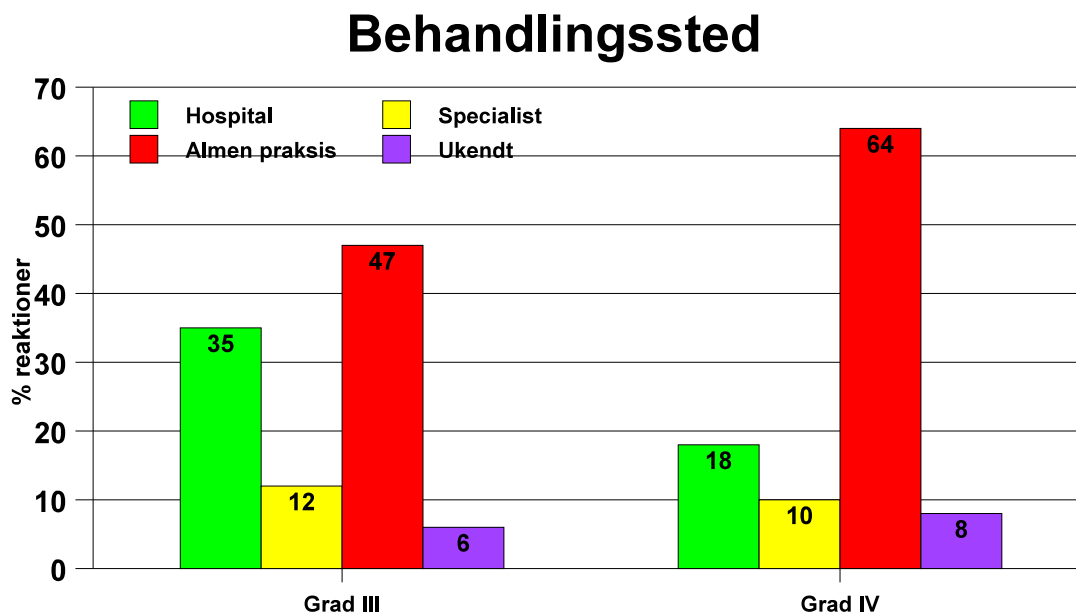
Fig. 6



Hvor udløses bivirkninger?

Hovedparten af alvorlige systemiske reaktioner sker i almen praksis. For anafylaksierne (grad IV) drejer det sig om 64% i forhold til 10% hos praktiserende speciallæger og 18% på hospital (Fig. 7). Jeg har ingen tal for fordeling mellem opdosering og vedligeholdelse på de 3 kategorier af læger, og producentens estimat er forbundet med så stor usikkerhed, at det ikke giver mening at anvende disse tal.

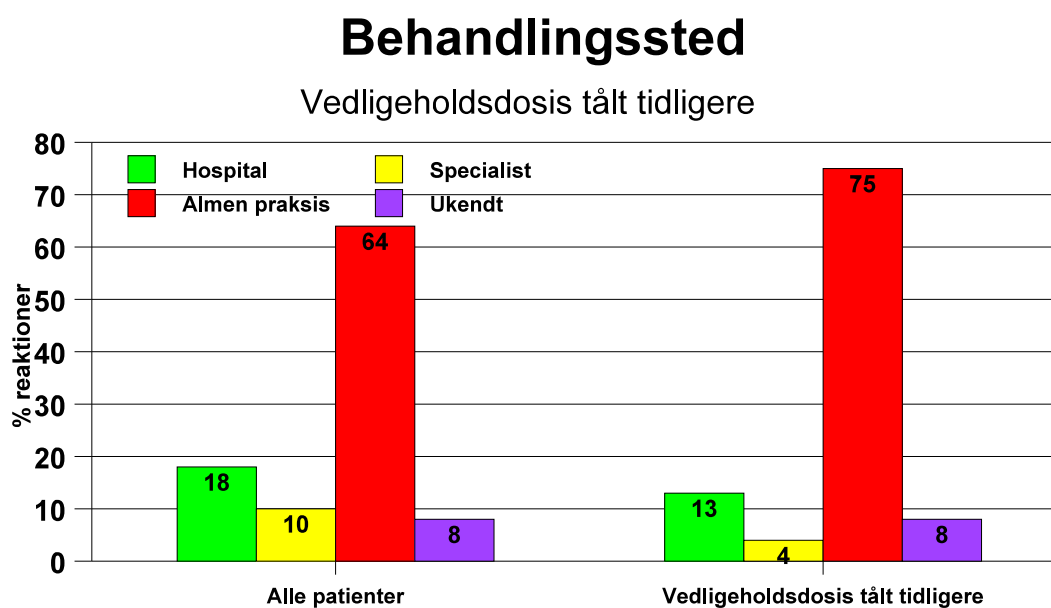
Fig. 7



For grad III reaktioner ses en relativ højere forekomst af bivirkninger i hospitalsmiljø, hvilket formentlig skyldes anvendelsen af mere aggressive opdoseringsskemaer.

Hvis der fokuseres alene på de patienter, som tidligere har tålt vedligeholdelsesdosis er fordelingen mellem almen praksis og de andre sektorer endnu mere skæv (Fig. 8). 75% af alle anafylaksier induceres i almen praksis (mod 13% på hospital og 4% hos speciallæger).

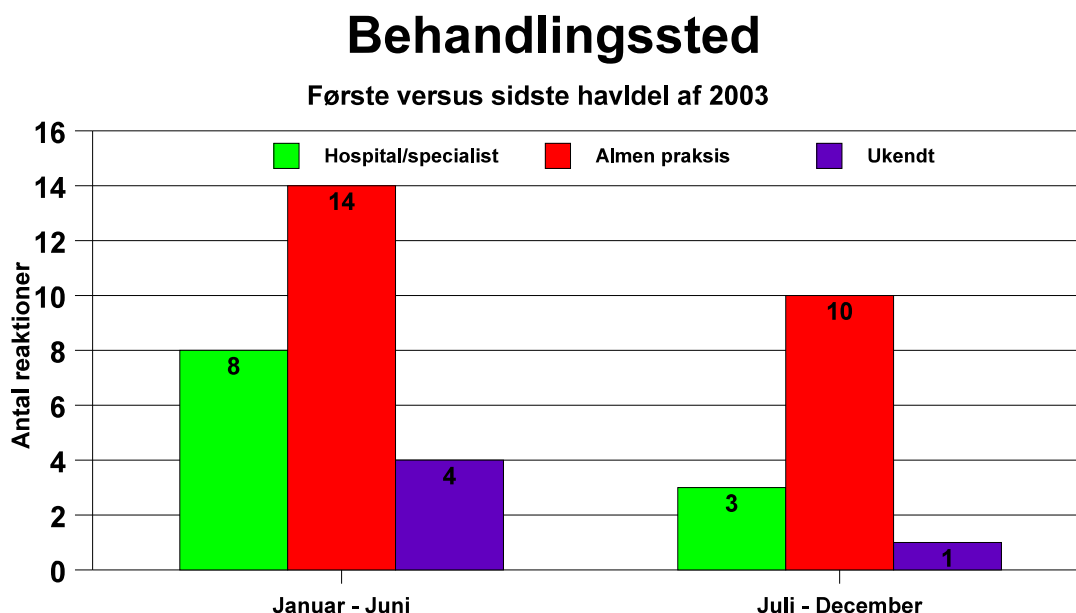
Fig. 8



F

ordelingen af behandlingssted i 1.halvdel og 2.halvdel af 2003 viser en tendens til at specialist-sektoren (hospital & specialist) har reduceret forekomsten af anafylaksi i højere grad end almen praksis i 2.halvdel af 2003 (forskellen er ikke signifikant grundet materialets ringe størrelse) (Fig. 9).

Fig. 9



Sammenfatning

Min konklusion er, at vi har nået et uacceptabelt højt niveau af anafylaksier, og at det ikke længere er muligt at nedtone risikoen for anafylaksi ved immunterapi til høfeberpatienter. Det har tidligere været opfattelsen (baseret på indberetning af bivirkninger) at opdoseringen repræsenterede den store risiko (og derfor i internationale rekommandationer har været forbeholdt specialister). Vedligeholdelsesdosis har været opfattet som en så sikker behandling, at det for ukomplicerede patienter har kunne foregå i almen praksis, men det må nu konstateres, at selv vedligeholdelses-behandling i primær sektoren **ikke** er en sikker behandling. Uden detaljeret kendskab til fordelingen i behandlinger mellem de forskellige sektorer, er det vanskeligt at sige, at problemet er primærsektoren, men antallet af anafylaksier taler for, at behandlingen kun bør foregå steder, hvor der er optimale forhold til at behandle anafylaksi.

Ved gennemgang af indrapporterede bivirkninger med græs i andre lande må man konstatere, at anafylaksierne er et rent dansk fænomen. Flere videnskabelige artikler har dokumenteret, at græs generelt giver flere bivirkninger end f.eks. birk. I andre skandinaviske lande ser man ikke denne stigning i anafylaksier, hvilket dels kan hænge sammen med om det er specialister og kun undtagelsesvist alment praktiserende læger, der forestår behandlingen, dels at man andre steder i højere grad har tradition for at anvende 5-græs blanding og ikke Phleum pratense. Græsekstraktet er nok en anelse for potent, men det tankevækkende i Danmark er, at det ikke er i opdoserings-fasen, at der udløses anafylaksi, men at disse alvorlige reaktioner udløses hos patienter, som tidligere har tålt den dosis, som udløste anafylaksien, uden problemer.

Min umiddelbare forklaring på de danske anafylaksier er et øget antal intravasale injektioner. Jeg har svært ved at se at ekstraktet kan være den direkte årsag, når samme dosis som udløser anafylaksi, eller en højere dosis, har været tålt tidligere. For intravasal injektion taler at anafylaksi udløses under eller meget hurtigt efter injektion. Dette forklarer dog ikke hvorfor det tilsyneladende kun er græs, som giver problemer. Jvf. salgstal udgør græs omkring 40% af markedet, og det var derfor forventeligt at se en stigning i alvorlige bivirkninger ved andre allergener - hvilket ikke er tilfældet.

De 40 tilfælde af anafylaksi (en stor del med shock) hvoraf næsten alle (få mangler oplysninger) har krævet adrenalin tyder på, at situationen er ude af kontrol! Ud fra et sikkerhedssynspunkt er det uacceptabelt at anvendelsen af græs tilsyneladende er langt farligere end behandling med andre allergener. Det er tankevækkende, at 35% (14 ud af 40) reaktioner er udløst efter fokusering sommeren 2003 og den grundige information til alle brugere fra både ALK og Lægemiddelstyrelsen. Tilsyneladende har det ikke fået visse brugere til at være mere forsigtig.

Der er ud fra indrapporteringerne (som næppe stiller indrapportøren i et dårligere lys) begået en række forsyndelse mod internationalt accepterede regler for god klinisk praksis i relation til behandlingen. Jeg har set eksempler på opdosering i allergensæson, simultan behandling med flere ekstrakter, injektion i patienter med kliniske symptomer, uacceptable dosisstigninger efter dosisreduktion, osv. Dette kan kun tolkes som at behandlingen ikke anvendes med de fornødne sikkerhedsforanstaltninger, og at man ikke tager risikoen for alvorlige og livstruende bivirkninger alvorligt. Subcutan injektion af et allergenekstrakt kan aldrig gøres til en sikker behandling, og anafylaksirisikoen er altid tilstede! Dette bør medføre, at akutberedskabet skal være i top. Til gengæld er immunterapi den eneste behandling, hvor anafylaksi forventes ved hver eneste injektion, og hvor det dermed er muligt at have et optimalt beredskab - både fysisk og mentalt. Den manglende omhu, som afsløres af indberetningerne, tyder på, at der er et massivt behov for oplæring i praktisk immunterapi.

Det er tankevækkende at man (ALK, Lægemiddelstyrelsen) har været vidende om, at den forekomst af anafylaksier i første halvdel af 2003, som satte fokus på problemet og medførte drastisk reduktion af max dosis til 10.000 SQ, er fortsat i sidste halvdel af 2003, uden at man har gjort noget som helst. Hvordan kan man stiltiende acceptere at bivirkningsfrekvensen af alvorlige og livstruende anafylaktiske reaktioner stiger med næsten en faktor 3 fra det ene år til det næste, uden at antallet af patienter stort set ændres? Så meget mere kan man undre sig, da der sommeren 2003 var så megen blæst omkring bivirkningerne. Lægemiddelstyrelsen har informeret at de ville følge sagen via periodiske sikkerhedsindrapporteringer - og disse har tilsyneladende ikke fået styrelsen til at ryste. ALK har ligeledes været vidende om problemet, men heller ikke følt at der var behov for at informere brugerne!

Hvordan kan de nuværende problemer løses? Hvis problemet er intravasal injektion vil en dosisreduktion til 10.000 SQ-E næppe være løsningen. Intravasal injektion af denne dosis vil også kunne udløse anafylaksi. Bedre uddannelse af brugerne er en nødvendighed, og Dansk Selskab for Allergologi har i samarbejde med Dansk Selskab for Almen Medicin taget initiativ til en landsdækkende undervisning af praktiserende læger i allergidiagnostik og -behandling, inkl. praktisk immunterapi. Akutberedskabet bør være optimalt! Sundhedsstyrelsen har netop modtaget en klaringsrapport udfærdiget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk selskab for Allergologi, hvor der er anbefalinger for akutberedskabet omfattende et krav om ilt, tilstedeværelse af 2 personer ved behandlingen, uddannelse i behandlingen og akutbehandling af anafylaksi, monitorering af patienten før

injektion, erfaring baseret på regelmæssig brug af behandlingen og 30 minutters interval mellem indgift af forskellige ekstrakter. Retningslinier for den praktiske behandling er offentliggjort af Dansk Selskab for Allergologi på deres hjemmeside og en kortfattet vejledning planlægges udsendt til praktiserende læger (Bilag 4).

Allergen-specifik immunterapi er en effektiv og - anvendt rigtigt - en sikker behandling af allergiske sygdomme. Det ville være trist hvis den nuværende situation skulle medføre et ophør med behandlingen. Omvendt er situationen i Danmark ikke acceptabel. Behandling af en generende, men ikke livstruende sygdom, må ikke være forbundet med en risiko for anafylaksi i størrelsesordenen 1 % af behandlede patienter. Der er således behov for at stramme op omkring krav til behandlerne og sikkerhedsudstyr.

Med venlig hilsen

Hans-Jørgen Malling
Formand