

# Allergisk rinokonjunktivit och allergen immunoterapi

Harpa Kristinsdóttir

Barnallergolog

Drottning Silvias barnsjukhus



# Allergisk rinit – Allmänt

- Kan börja redan innan skolåldern
- Vanligt
  - vuxna ca 30%
  - barn <16 år ca 10-15%
- Vanligast:
  - allergi mot pollen och pälsdjur.
  - I södra Sverige även mot kvalster
- Det är vanligt att vara sensibiliserad utan att ha symtom\*



# Allergisk rinit – Klinisk bild

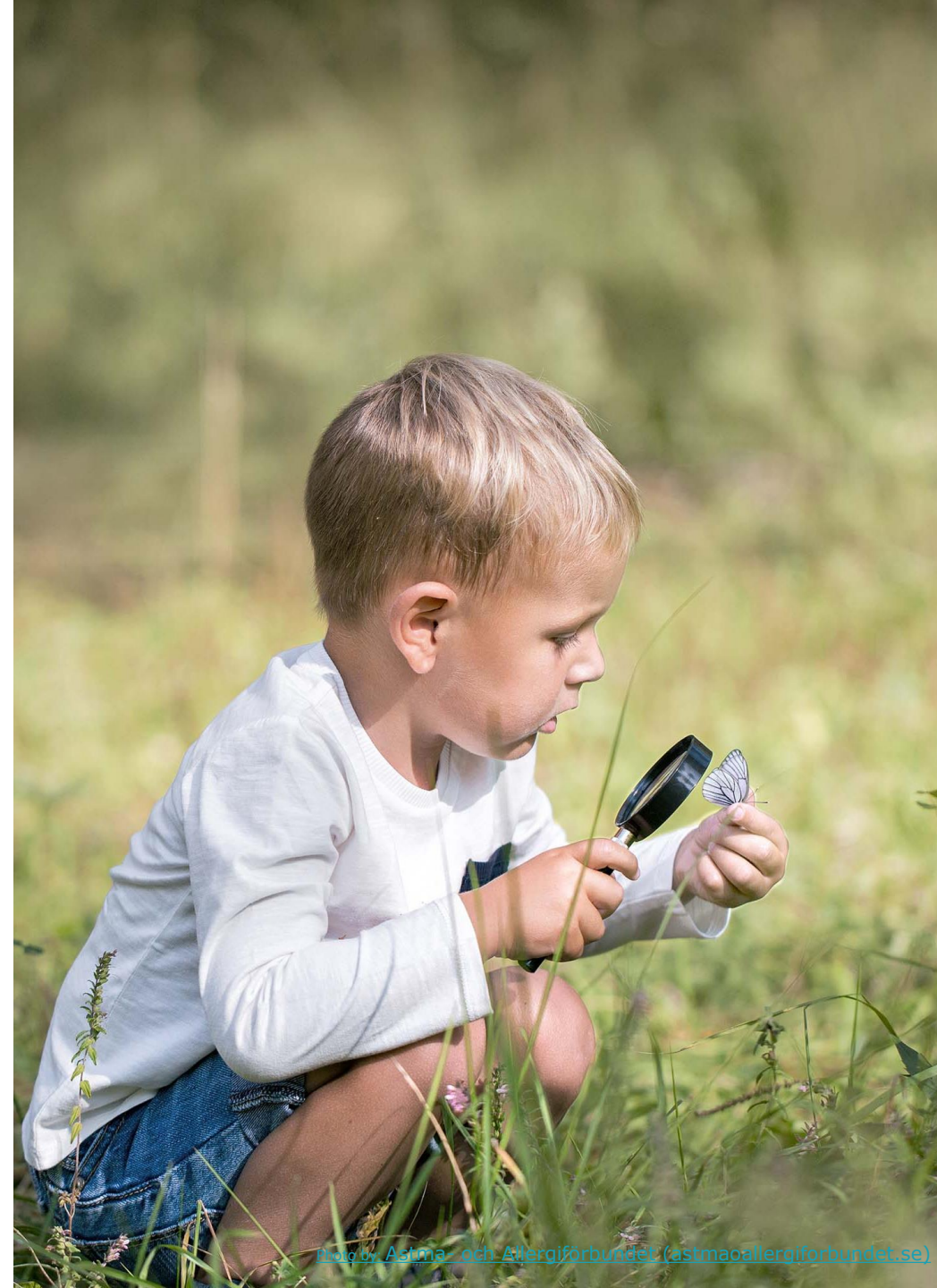
– Akut försämring med typiska symtom efter exponering för luftburet allergen

- Nästäppa
- Tunn och klar sekretion
- Nysningar och klåda i näsan
- Röda och kliande ögon med ökad tårsekretion
  - Dessutom ofta med:
    - Allmänsymtom som trötthet
    - Sömnsvårigheter
    - Dagtrötthet
    - Nedsatt prestationsförmåga



# Hälsorelaterad Livskvalitet (HL)

- Påverkas i nivå med andra kroniska sjukdomar
- Sämre HL om både astma och allergisk rinit
- Nästäppan (störd sömn) är den som ger mest påverkan på livskvalitet
- Påverkan på skola och arbetsliv



# Allergisk rinit

## Förekomst - barn

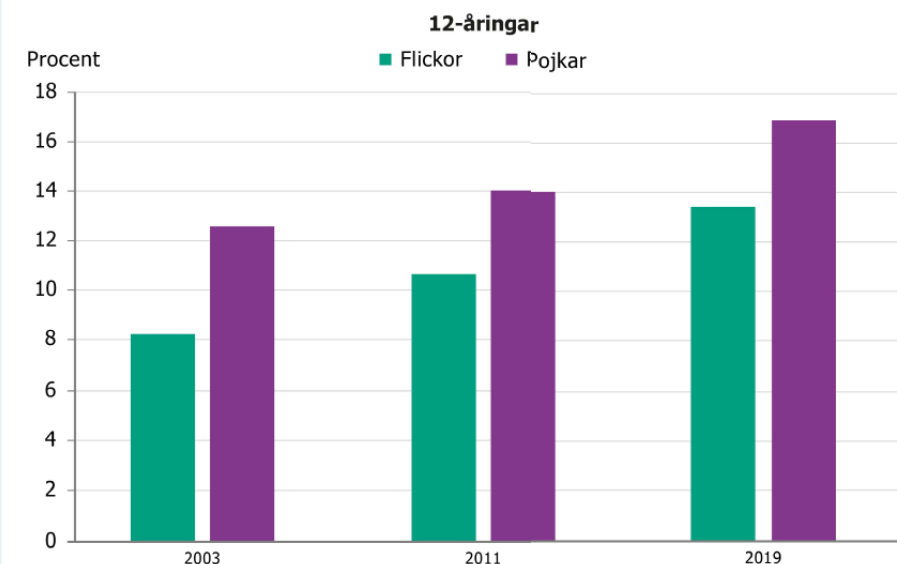
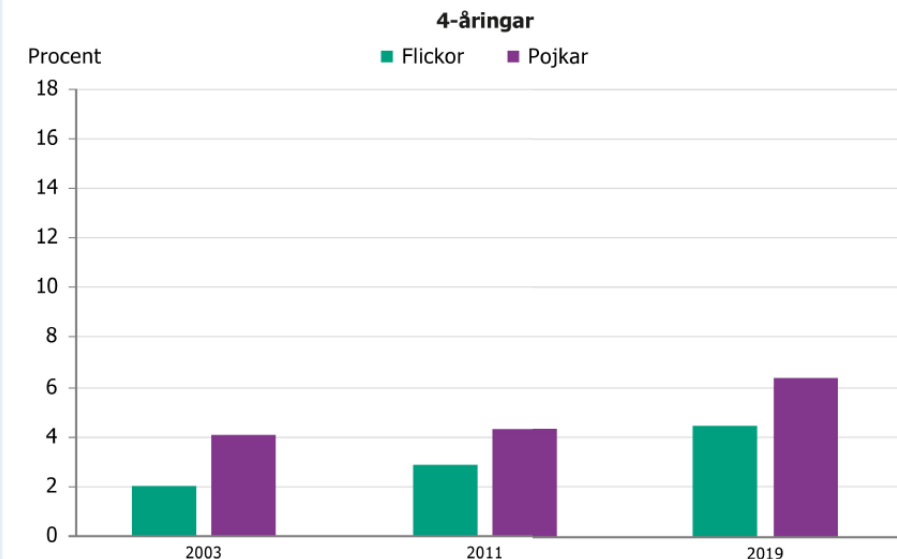
Förekomsten av AR stiger med ökande ålder.

Rapporterade symtom förekommer i olika studier hos

- 5-10% vid 4 års ålder
- 12-15% vid 8 års ålder
- 20-22% vid 12 års ålder
- ca 25% hos unga vuxna.

Viss ökning av förekomsten har skett från 1990-talet till 2000-talet.

*Bjerg et al JACI 2009, Hicke Roberts Acta Ped 2016, Ballardini JACI 2012, Alm PAI 2011, Alm PAI 2014, Vasileiadou PAI 2018, Vasileiadou 2021 PlosOne*



# Klassificering av allergisk rinit - svårighetsgrad

## – Lindrig

- Normal nattsömn
- Arbete/skola/fritid utan påverkan
- Inga besvärande symtom



## – Måttlig-svår

- Störd nattsömn
- Påverkan på arbete/skola/fritid
- Besvärande symtom



# Klassificering av allergisk rinit

## - varighet

### – Intermittent/episodisk

- Symtom orsakade under:
- < 4 dagar /vecka
- eller
- < 4 veckor om året



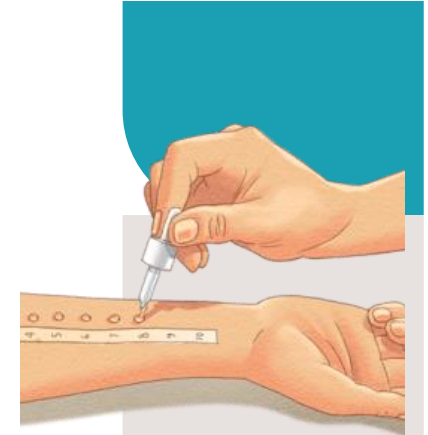
### – Persisterande

- Symtom orsakade under:
- > 4 dagar /vecka
- och
- > 4 veckor om året



# Diagnos

- Sjukhistorien är ofta typisk för AR
- Kan vid behov kompletteras med pricktest eller specifikt IgE-test
- Vid lindriga symtom endast under dessa björk- eller grässäsong behövs ingen allergiutredning.
- Måttliga till svåra symtom eller tecken till symtom orsakade av pälsdjur eller kvalster bör allergiutredas
- Eventuella astmasymtom bör leda till lungfunktionsundersökning



# Behandling



# Behandling

## Perorala antihistaminer

### Ögon

1. Antihistaminer lokalt vid behov eller dagligen
2. Kromoner lokalt vid behov eller dagligen
  - Byt till mastcellstabiliserande antihistaminer lokalt i ögonen om otillräcklig effekt

### Näsa

1. Antihistaminer lokalt vid behov eller dagligen.
2. Nasala steroider vid svåra eller varaktiga besvär.
  - Kombinationspreparat kan prövas till >12 år, om ovanstående ej haft effekt.
  - Tillägg av ipratropium bromide om enda återstående symptomet är rinnsnuva

# Behandling

- Innan man går till nästa steg i behandlingstrappan, bör möjliga orsaker till terapiavvikten undersökas och eventuellt förbättras.
  - Bristande patientmedverkan?
  - Bristande teknik vid läkemedelsadministreringen?
  - Förändrat allergenmönster?
  - Extremt stor allergenexposition?
  - Rätt diagnos, är ytterligare utredning indicerad?

# Allergen immunterapi - AIT

- Vid otillfredsställande effekt av behandlingen enligt ovan och identifierat allergen med tillgängligt extrakt överväg allergen immunterapi.



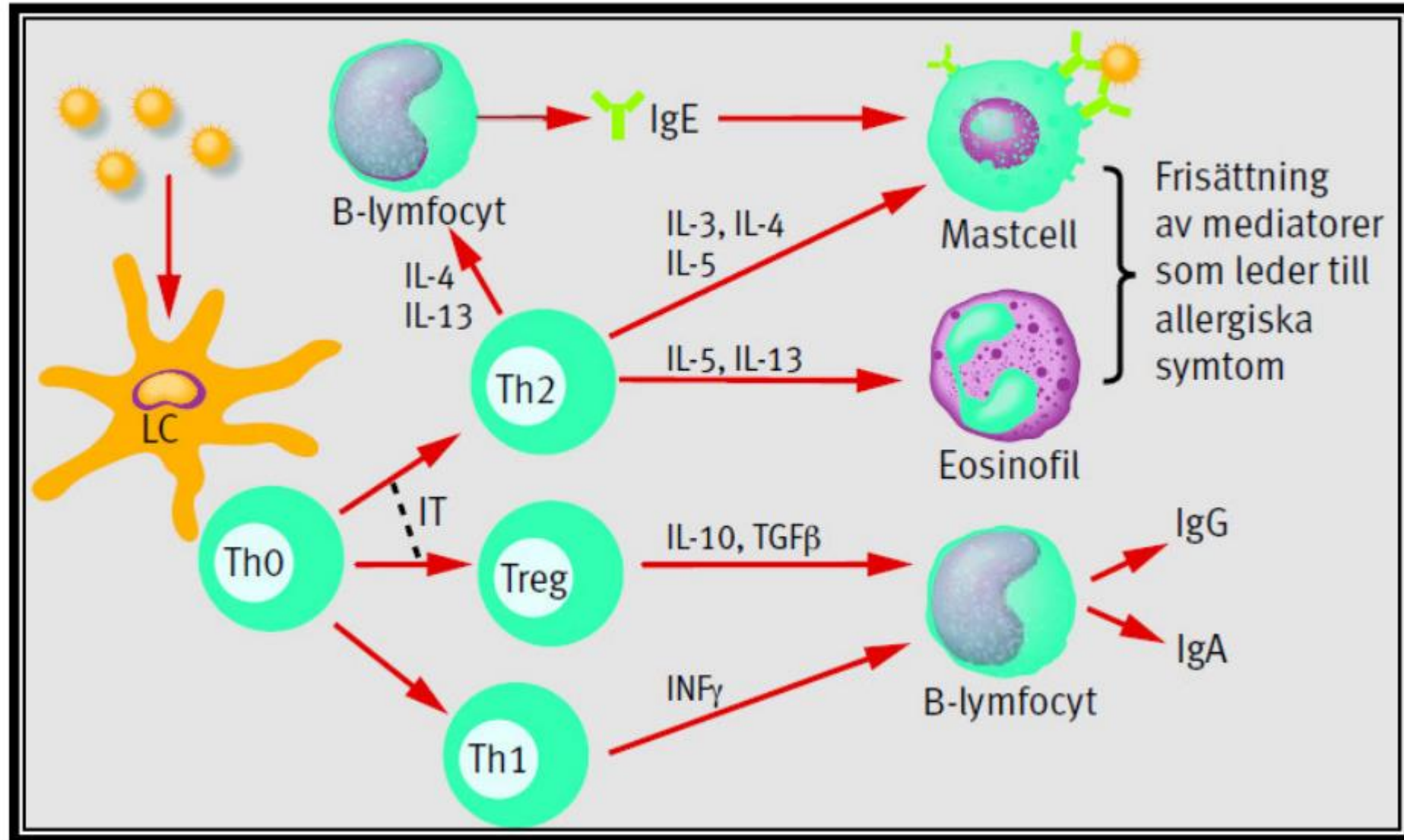
# Mekanismer - AIT

- AIT behandlar den allergiska sjukdomen genom att nedreglera Th2 celler och cytokinproduktion kopplad till dessa, via aktivering av T-regulatoriska celler
- Detta leder till:
  - minskning av specifikt IgE
  - ökning av specifikt IgG4



Sammantaget  
ger detta en  
toleransutveckling

# Verkningsmekanism AIT



# Allergen immunterapi



## Subcutant (SCIT)

- 8/11-veckors uppdosering
- 3 års underhållsbehandling.
- Alla injektioner ges på specialismottagning med minst 30 minuters övervakning.
- Ingen ansträngande aktivitet samma dag.
- Tillgängliga extrakt:
  - Björk, timotej, katt, hund, kvalster, bi, geting.
- Ökad risk för allergisk reaktion vid injektion om det finns pälsdjur hemma och barnet är sensibiliserat mot detta.
- Har använts sedan 1911



## Sublingualt (SLIT)

- 1 tablett dagligen under 3 år.
- Första tablett ges på specialistmottagning resterande behandling i hemmet.
- Inga restriktioner avseende ansträngning.
- Tillgängliga extrakt (barn):
  - Timotej och kvalster.
  - Barnstudie avseende björkextrakt pågår.
- Ingen ökad risk för allergisk reaktion om det finns pälsdjur hemma och barnet är sensibiliserat mot detta?
- Har använts sedan 2005 (barn 2009)
- Samhällsekonomiska fördelar

# Immunologiska skillnader mellan SCIT och SLIT

- Den fullständiga immunologiska mekanismen bakom AIT är inte klarlagd
- SCIT leder till snabbare stegring och högre nivåer av IgG4 medan SLIT leder till högre nivåer av IgA
- Den effektiva antigen dosen som absorberas är högre vid SCIT än vid SLIT på grund av: Aluminiumhydroxid (adjuvans) "boostar" immunologisk svaret.
- Saliv har en neutraliserande effekt på allergenextraktet

# Immunologiska skillnader mellan SCIT och SLIT

- Den *systemiska* administrationen som SCIT medför, innebär till skillnad från den mer *lokala* administrationen vid SLIT:
  - En antigenpresentation för *fler* antigenpresenterande celler än enbart för antigenpresenterande celler sublinguallt
  - En betydligt större risk för systemreaktioner/anafylaxi på grund av kärlaccess.
- Trots ovanstående immunologiska skillnader är skillnaderna i effekter mellan SCIT och SLIT i samband med behandling samt upp till två år efter avslutad behandling relativt små.

# Subcutan immunterapi



# SCIT indikation



- Kliniskt signifikant allergi med symptom vid exponering, samt påvisad sensibilisering
- Svårt att undvika allergen eller att sanera bort
- Dagligt medicineringsbehov under längre period
- Otillräcklig effekt av trippelbehandling
- Behov av systembehandling med steroider
- Biverkningar av farmakologisk behandling
- Begynnande astmasymtom stärker indikationen
- Kraftigt försämrad livskvalitet trots adekvat behandling
- Livshotande/allvarlig reaktion efter bi- eller getingstick

# Kontraindikation SCIT



- Dåligt kontrollerad astma med AKT <20 eller svårbehandlad astma med FEV1 <70%
- Svår aktiv immunologisk sjukdom, malignitet, kronisk infektion
- Behandling med immunmodulerande läkemedel
- Dålig patientföljsamhet som kan äventyra säkerheten
- Aluminiumallergi
- Vid behandling mot pälsdjursallergi skall inte pälsdjur finnas i hemmet

# Biverkningar

- Lokala reaktioner på injektionsstället
  - Normalt. Kommer oftast inom 15-20 min.
- Sen lokal reaktion
  - Kommer efter några timmar till ett dygn.
  - Diffus, svåravgränsad svullnad med värmeökning och ömhet som kan kvarstå i flera dygn.
- Noduli
  - Överkänslighet mot aluminium
  - Om det förekommer både noduli och besvärlig klåda bör behandlingen avbrytas
  - Remittera till hudklinik för testning
- Lindriga allmänreaktioner
  - Trötthet drabbar många patienter på injektionsdagen
- Systemreaktioner



# Uppträppningsschema SCIT

Uppträppningsschema i veckor			
Allergen	Patient med välbehandlad astma	Patient utan astma	Behandling med SLIT
Björk	11 v	8 v	
Timotej	11 v	8 v	Grazax till barn $\geq 5$ år
Björk och timotej	11 v	11 v	
Kvalster	11 v	11 v	Acarizax till barn $\geq 12$ år
Bi eller geting	11 v	11 v	
Katt	8 v under Xolair behandling	8 v under Xolair behandling	

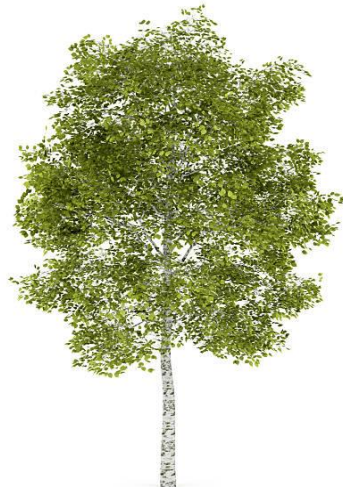
# Underhållsfas SCIT



- Underhållsbehandling med full dos ges var 6-8 vecka

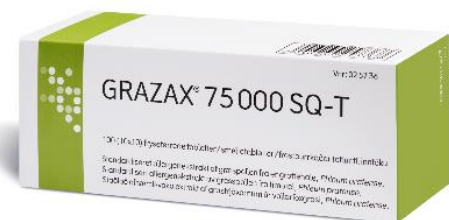
i 3 år för timotej, björk, katt, hund och kvalster

i 5 år vid bi/geting



# Sublingual immunterapi





## GRAZAX®

Gräspollen

### Indikation<sup>1</sup>

Vuxna och barn (från 5 år)

**Sjukdomsmodifierande behandling** av gräspolleninducerad rinit och konjunktivit

Kliniskt relevanta **symtom**

**Diagnostiserade med** positivt hudpricktest och/eller specifik IgE-test för gräspollen.



## ACARIZAX®

Husdammskvalster

### Indikation<sup>2</sup>

Patienter i åldrarna 12–65 år

**Baserat på** anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster (hudpricktest och/eller specifikt IgE) med:

- Ithållande måttlig till svår **rinit vid allergi** trots användning av symtomlindrande läkemedel och/eller
- (endast patienter 18–65år) **astma vid allergi** mot husdammskvalster som inte är välkontrollerad med inhalationssteroider och samtidig mild till svår **rinit** vid allergi mot husdammskvalster.



## ITULAZAX®

Trädpollen

### Indikation<sup>3</sup>

Vuxna patienter

**Måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit**, orsakad av pollen från den homologa björkgruppen\*

Klinisk historia av **symtom** trots användning av symtomlindrande läkemedel

**Positivt sensibiliseringstest** för pollen från den homologa björkgruppen\* (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test)

SLIT=Sublingual immunterapi

\*Björkhomologen: homologous group: *Betula verrucosa* (**björk**), *Alnus glutinosa* (**al**), *Corylus avellana* (**hassel**), *Carpinus betulus* (**avenbok**), *Quercus alba* (**ek**), *Fagus sylvatica* (**bok**).

1. GRAZAX® produktresumé, september 2019, 2. ACARIZAX® produktresumé, oktober 2018 3. ITULAZAX® produktresumé, juli 2019.

# SLIT -kliniska effekter avseende rinokonjunktivit

- Ett flertal dubbelblinda randomiserade barnstudier finns både avseende Grazax och Acarizax
- Sammanfattningsvis ses:
  - **Reduktion avseende symtomscore för rinoconjunktivit** 20-30% jämfört med placebo
  - **Immunologiskt** ses en ökning av specifikt IgG4 och IgA
  - **Läkemedelsförbrukningen sjunker signifikant** i behandlingsgrupperna jämfört med placebo
  - **Biverkningar** i form av oral klåda hos 30-50% och halsirritation hos 20-30%

# Indikation Grazax och Acarizax

- Grazax



- Måttlig till svår gräspolleninducerad rinit och/eller konjunktivit
- Barn och ungdomar (från 5 år)
  - Godkänt sedan 2009 för barn
- Med positivt hudpricktest och/eller specifikt serum IgE-test för gräspollen
- Där optimal behandling med antihistaminer och nasal steroid, inte haft tillräcklig effekt.

- Acarizax



- Ihållande måttlig till svår rinit vid allergi mot husdammskvalster
- Ungdomar (från 12 år)
  - Godkänt sedan 2017 för barn
- Anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster
- Där optimal behandling med antihistaminer och nasal steroid, inte haft tillräcklig effekt.



# Acarizax (D.pteronyssinus/D.farinae)



- För vuxna är även indikation astma:
  - astma vid allergi mot husdammskvalster, som inte är välkontrollerad med inhalationssteroider och samtidig mild till svår rinit vid allergi mot husdammskvalster.
  - Patientens astmastatus ska noga utvärderas innan behandlingen påbörjas
- I områden där kvalster inte förekommer naturligt rekommenderas i första hand kvalstersanering.
- Vid positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster men samtidigt tveksamhet utifrån anamnesen om husdammskvalster verkligen utlöser patientens symtom, bör förekomst av husdammskvalster i hemmet analyseras för att verifiera att det är ett aktuellt problem och i så fall starta Acarizax

# Kontraindikation SLIT

- Patienter med  $FEV_1 < 70\%$  av det förväntade värdet
- Patienter som haft en svår astmaexacerbation under de senaste 3 månaderna.
- Hos patienter med astma och pågående akut luftvägsinfektion, bör initiering av behandling med Grazax/Acarizax skjutas upp
- Patienter med aktiva eller dåligt kontrollerade autoimmuna sjukdomar, immundefekter, immunbrist, immunsuppression eller malignt neoplastiska sjukdomar med aktuell sjukdomsrelevans.
- Patienter med akut, svår oral inflammation eller sår i munhålan

# Acarizax

- Är det några studier på gång för att sänka åldersgränsen för Acarizax?
- Är det några studier på gång för att kunna ge Acarizax på indikationen astma?



# Studie angående sänkt åldersgräns för Acarizax

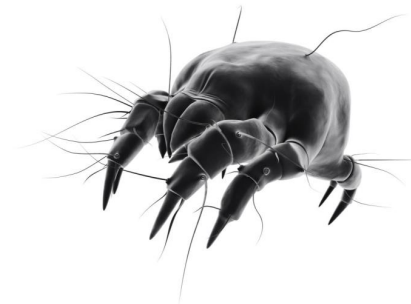
- 1400 barn i åldern 5-11 år är inkluderade från Europa och Nord Amerika
- Randomiserad kontrollerad, dubbelblindstudie
- Studien visade 22% förbättring i "total combined rhinitis score" jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ )
- Studien visade att behandlingen tolererades väl med säkerhetsprofil som liknade den för vuxna och ungdomar.
- Klar för godkännande 2024/2025?



Large Phase 3 clinical trial successfully meets primary endpoint, confirming the potential of ALK's house dust mite tablet in young children  
Published: Jun 08, 2023

# Studier angående Acarizax på indikationen astma till barn?

- Det pågår en studie men bekymret är att hitta ett bra effektmått
- Slutsats: Det dröjer nog innan studien är klar och därmed kommer det att dröja innan man kan behandla barn med Acarizax på indikationen astma



# Itulazax



- **Itulazax** registrerades i december 2019 för vuxna
- **Indikation:** behandling av måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen<sup>1</sup>.
- Itulazax är avsett för patienter med en klinisk historia av symtom trots användning av symtomlindrande läkemedel och ett positivt sensibiliseringstest för pollen från den homologa björkgruppen (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test).

<sup>1</sup> Homolog björkgrupp: *Betula verrucosa* (björk), *Alnus glutinosa* (al), *Carpinus betulus* (avenbok), *Corylus avellana* (hassel), *Quercus alba* (ek) och *Fagus sylvatica* (bok). (FASS)

- **Itulazax** består av standardiserat allergenextrakt från björkpollen (*Betula verrucosa*)



# Barnstudie för Itulazax pågår

- Samma upplägg som vuxenstudien som ligger till grund för godkännandet av Itulazax
- Syfte: Genomsnittlig total combined score (TCS) för dagliga symtom (DSS) och medicineringsbehov (DMS) avseende allergisk rinokonjunktivit (ARC) under hela trädpollenssäsongen (TPS)
- 1000 barn (5-17 år) från 11 länder inkluderades våren 2021 och påbörjade behandlingen hösten 2021
- Resultat beräknas rapporteras innan årsskiftet 2023/2024
- Godkännande kommer förhoppningsvis komma 2024/2025

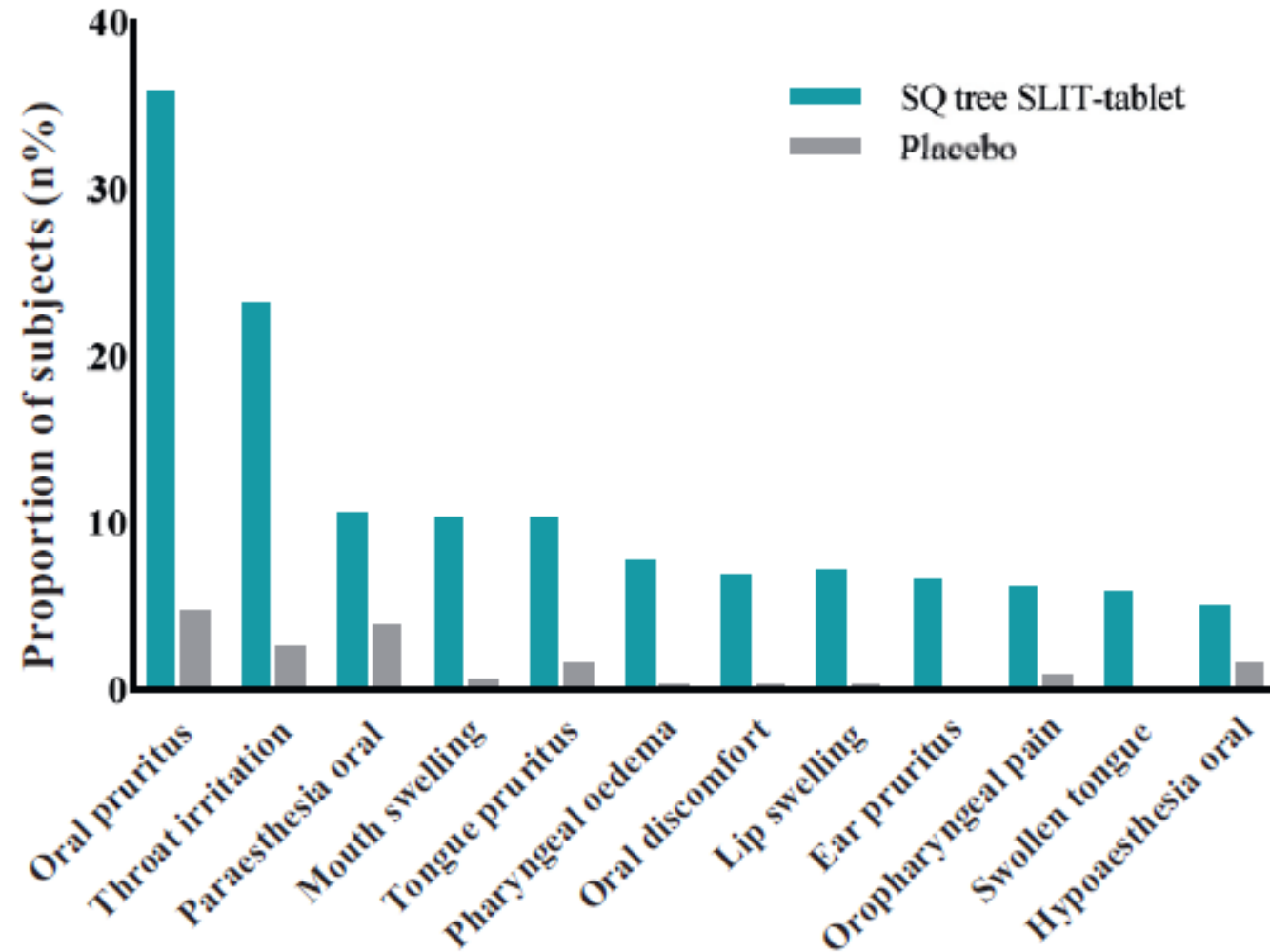


# Hur ser våra erfarenheter ut av Itulazax?

- Drottning Silvias barnsjukhus har hösten 2023 ca 60 patienter på Itulazax som startade 2020-2023
  - Flesta är 12 år och äldre men 9 barn är yngre, lägsta ålder 8 år
- Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Solna har hösten 2020 och hösten 2021 startat ca 50 barn på Itulazax
  - Hösten 2020 barn från 15 år
  - Hösten 2021 barn från 12 år



The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



**FIG 6.** Percentage of subjects with the most frequent treatment-related AEs (experienced by  $\geq 5\%$  of subjects treated with SQ tree SLIT-tablet).

I denna studie rapporteras att majoriteten av biverkningar gick över inom 1-2 veckor.

# Sammanfattning användning av Itulazax hos barn från ca 12 år

- Det är vanligt med orala biverkningar efter behandlingsstart med Itulazax, klåda och svullnad i munnen
  - mer uttalade och mer långvariga än efter Grazax och Acarizax (?)
- Premedicinering med peroral antihistamin i 4 veckor efter behandlingsstart underlättar behandlingen
- God behandlingseffekt men kräver väl motiverade barn och stöttning från sjukvården särskilt under första månaden
- Bra komplement i AIT-arsenalen

# Besvär med biverkningar

- Om mycket besvär med biverkningar:
- Antihistamin 1 tablett dagligen
- Antihistamin 2 tabletter dagligen
- Lomudal G.I. innan SLIT tablett
- Gå ner till ½ tablett dagligen i 2 veckor



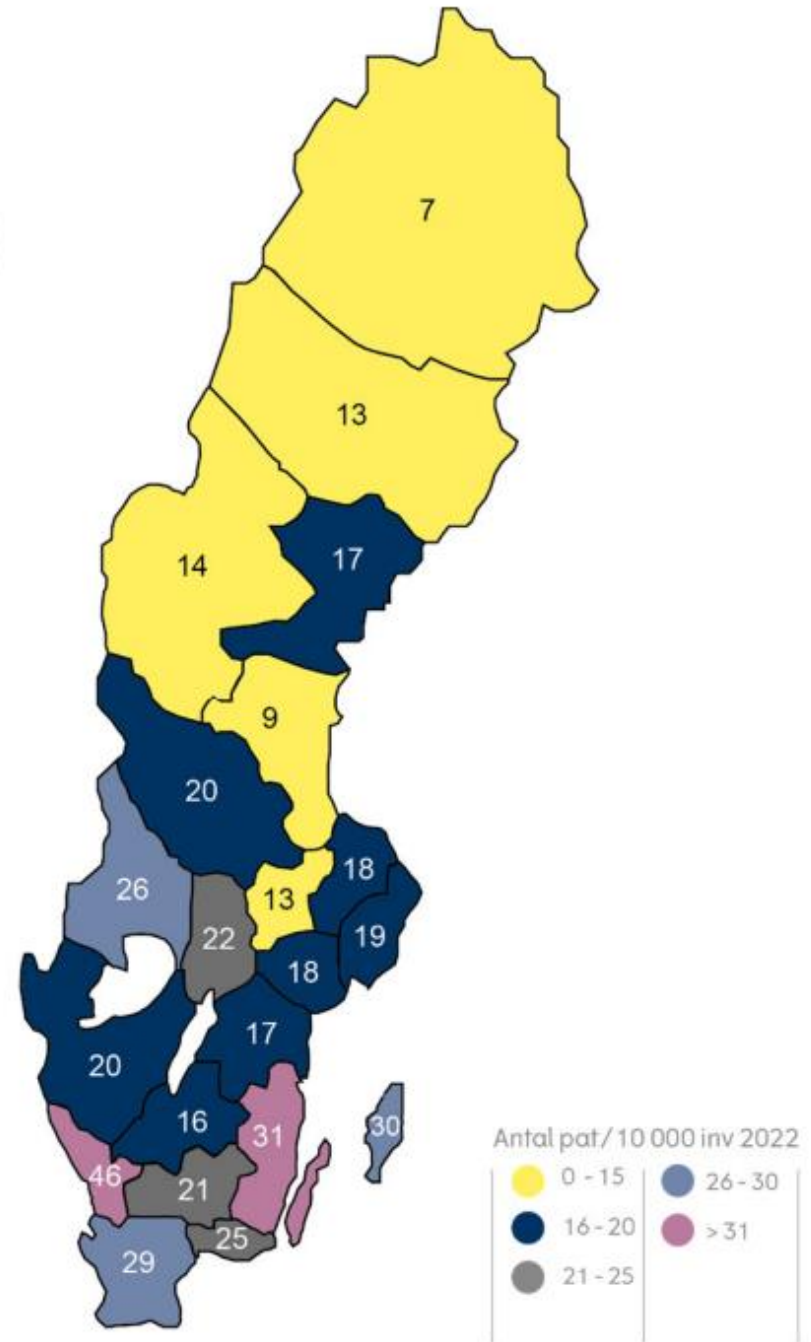
# Allergivaccination (AIT)\* i Sverige 2022

Samtlig AIT (injektions- samt tablettbehandling)

Antal patienter som behandlas med AIT 2022: 20 330<sup>1</sup>

- Subkutana injektioner ca 8600 patienter
- Sublinguala tabletter ca 11730 patienter

**Genomsnitt Sverige: 21 behandlade patienter/10 000 invånare**



1. Socialstyrelsen 2021 + ALK försäljningsdata 2021  
\* Allergen Immunoterapi

# Annann SLIT behandling?

- **Ragweed (malörtsambrosia)**

- I Lund testar man numera pollenallergiker för detta, barnstudier pågår



- **Pälsdjur**

- Nej. Svårt att framställa komponenter, liten efterfrågan.
- Vi ska vara glada att vi har våra SCIT-extrakt!



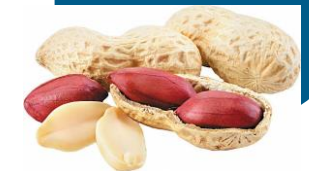
- **Bi och geting**

- Nej, SCIT för dessa är väl etablerad och säker.
- Tänk om inte SLIT skulle vara lika effektiv? Liten efterfrågan



- **Jordnöt**

- Fas 1 studie angående smältablett med fyra huvudallergen startar i USA hösten 2022



# Sammanfattning av huvudbudskap

- AR är vanlig bland äldre barn och vuxna, där allergi mot pollen och kvalster är vanligast
- Första behandlingssteg är att minska allergiexponering
- Det finns bra farmakologiska behandlingsmöjligheter
- Vid otillfredsställande effekt av behandlingen överväg AIT
- SCIT har använts länge och är effektiv behandling
- SLIT är nyare behandling men studier har visat att den är likvärdig med SCIT



VÄSTRA  
GÖTALANDSREGIONEN