

# **ALLERGEN IMMUNTERAPI**

## **NATIONAL BEHANDLINGSVEJLEDNING**

### **DANSK SELSKAB FOR ALLERGOLOGI**

Hans-Jørgen Malling (formand), Dansk Selskab for Allergologi

Susanne Halken, Dansk Pædiatrisk Selskab & H C Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitetshospital

Flemming Madsen, Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

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

Vejledningen dateret 26.02.2019 har været sendt til høring hos: Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- & Halskirurgi & Dansk Lungemedicinsk Selskab. Relevante kommentarer er inkorporeret i vejledningen. Nuværende vejledning omfatter mindre opdateringer og justeringer.

## Indholdsfortegnelse

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

12. Dosering under graviditet .....	11
13. Behandling af børn .....	11
14. Samtidig behandling med flere allergen-ekstrakter .....	12
15. Lokale bivirkninger .....	12
16. Systemiske bivirkninger .....	12
17. Gradering af systemiske straks-reaktioner .....	14
18. Gradering af systemisk sen-reaktion .....	14
19. Behandling af akutte bivirkninger .....	15
20. Afslutning af behandling .....	16
VII PRAKTISK BEHANDLING VED BRUG AF SLIT .....	16
VIII REFERENCER .....	17
Figur 1 Hvornår er AIT indiceret hos rhinitis-patienter .....	18
Figur 2 Hvornår er AIT indiceret hos patienter med husstøvmide-astma .....	19
Figur 3 Korrekt subkutan injektion .....	20
Figur 4 Forkert subkutan injektion .....	20
Bilag 1 Evidens for behandlingseffekt og anbefaling for brug af danske AIT-produkter .....	21
Bilag 2 SCIT dosering og dosisjusteringer jf. ALK-Abelós produktresumé for Alutard SQ .....	22
Bilag 3 SCIT-dosering og dosisjusteringer jf. et 8 ugers modificeret cluster-regime med Alutard SQ fra Allergiklinikken, Region Hovedstadens Allergicenter, Gentofte-Herlev Hospital .....	25
Bilag 4 Praktiske anbefalinger ved SLIT .....	27
Bilag 5 WHO graderingssystem for lokale bivirkninger ved SLIT .....	29

## I INTRODUKTION

Denne danske allergen immunterapi (AIT) vejledning er baseret på internationale standarder og vejledninger<sup>1-6</sup>.

Hensigten med en dansk vejledning er, at den kan tjene som en vejledning for læger, som anvender AIT, for derved at sikre en høj professionel standard, effektiv udnyttelse af ressourcer, minimeret patientrisiko, optimal kontinuitet i behandlingen og en høj patienttilfredshed.

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 samt guidelines publiceret i 2017. Disse europæiske vejledninger er baseret på AGREE-princippet med vurdering af både grad af evidens og styrken af anbefalingerne. Nyere evidens er inddraget, hvor det er fundet relevant. For en række praktiske områder er vejledningen 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, og giver praktiske oplysninger, som sikrer bedste kliniske praksis.

## II BAGGRUND

Den kliniske effekt af AIT er dokumenteret for allergi over for bi og hveps, samt ved allergeninduceret rhinitis og astma<sup>6-16</sup>. Der er kun få studier, der direkte sammenligner effekten af sublingual immunterapi (SLIT) i forhold til subkutan immunterapi (SCIT)<sup>17-19</sup>, og der kan ikke gives en generel konklusion på om SCIT er mere effektiv end SLIT eller omvendt, men indirekte undersøgelser tyder på ligestilling i den kliniske effekt. I Danmark findes indtil videre 5 SLIT-produkter (Itulazax<sup>®</sup> (*Betula verrucosa*), Grazax<sup>®</sup> (*Phleum pratense*) og Acarizax<sup>®</sup> (Derm. p. & Derm. f.) fra ALK) og (Aitgrys<sup>®</sup> (5-græs-blanding) og Aitmyte<sup>®</sup> (Derm. p. & Derm. f.) fra Stallergenes). Itulazax<sup>®</sup>, Grazax<sup>®</sup> og Aitgrys<sup>®</sup> har vist effekt på allergisk rhinitis hos både børn og voksne. Endvidere er påvist nedsat forekomst af astma-symptomer hos børn behandlet for græspolleninduceret allergisk rhinitis (GAP)<sup>20</sup> men ikke hos voksne<sup>21</sup>. Acarizax<sup>®</sup> og Aitmyte<sup>®</sup> er godkendt

til behandling af allergisk rhinitis forårsaget af husstøvmider hos personer over 12 år og for Acarizax<sup>®</sup> allergisk rhinitis med astma over 18 år<sup>22</sup>. Ved insektgiftallergi er AIT den eneste potentielt kurative behandling. Inhalations-allergi kan ofte, men ikke altid behandles effektivt med symptomatisk medicin, og behandlings-strategien i form af at introducere yderligere tiltag end medicinsk behandling vil generelt bero på patientens og den behandlende læges holdning og vurdering af fordele og ulemper ved de enkelte behandlingstiltag. Den farmakologiske behandling af allergi har ingen langtidseffekt og repræsenterer primært en reduktion af symptomer uden at være en egentlig behandling af årsagen til sygdommen. AIT, 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 allergener<sup>23-26</sup>. Flere studier (både SCIT og SLIT) viser, at efter en passende behandlingsvarighed (3-5 år) bibeholdes effekten (bedst dokumenteret for SCIT) hos mange patienter i mindst 5-10 år<sup>23,27-32</sup>.

Den kliniske effekt, specielt ved astma, er relateret til varigheden af den allergiske sygdom og dermed til graden af vævsdestruktion og irreversibel lungefunktionsnedsættelse. Skal AIT påvirke langtidsforløbet af allergiske sygdomme, er det vigtigt at instituere sygdomsmodificerende behandling tidligt i sygdomsforløbet. AIT 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 rhinoconjunktivitis en reduktion i symptom/medicin score på 25-45 % i forhold til placebo<sup>27,29</sup>. Til sammenligning er den kliniske effekt af antihistamin 10-20% (når placeboeffekten fraregnes)<sup>33</sup>. Effekten er imidlertid ikke lige vel dokumenteret for alle allergener. Således er effekten af SCIT og SLIT med græs, birk og husstøvmider veldokumenteret, og der synes at være nogen evidens for SCIT med kat. Se Bilag 1 for evidens og indikationer for produkter på det danske marked.

### III STRATEGI

#### 1. Behandlingsstrategi

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

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

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

Fordelene ved at supplere behandlingen med AIT frem for udelukkende farmakologisk behandling omfatter:

#### a) For insektallergiske patienter

- Den eneste præventive behandling ved fornyet stik.

#### b) For patienter med inhalationsallergi

- AIT reducerer sygdomssværhedsgrad og behovet for farmakologisk behandling.
- AIT øger patientens helbredsrelaterede livskvalitet.
- AIT har et potentiale til at forebygge udvikling af anden allergisk manifestation og har i børnestudier vist at kunne reducere risikoen for at udvikle astma og reducerer muligvis risikoen for udvikling af nye sensibiliseringer).
- AIT Intervenerer i de patofysiologiske mekanismer, der er ansvarlige for sygdommen.
- AIT har en langtidseffekt efter ophør med behandlingen. (i modsætning til farmakologisk

behandling, der kun reducerer symptomer så længe medicinen gives).

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

- Et betydeligt antal 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 øget risiko for at udvikle astma senere i forløbet.

### IV ORGANISERING

#### 1. Uddannelse af personale

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

- Vurdering af indikationen for AIT og patienters tilstand mhp. at modtage AIT (klinisk tilstand og peak-flow/FEV1 måling).
- Information til og instruktion af patienter om behandlingsprincipper, mulige bivirkninger, forholdsregler og håndtering af bivirkninger.
- 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.
- Dokumentation i journal samt evt. databaser.

## 2. Akutberedskab

Akutberedskab ved SCIT skal indeholde nødvendigt udstyr til behandling og monitorering af anafylaktiske reaktioner<sup>34</sup>:

- Stetoskop og blodtryksapparat
- Injektionssprøjter, kanyler, perifert venekateter og staseslange
- Adrenalin 1 mg/ml (autoinjektor og/eller injektionsvæske)
- Antihistamin til peroral administration
- Beta-2-agonist til inhalation
- NaCl til intravenøs infusion
- Kortikosteroid til peroral administration
- Udstyr til administration af ilt (iltcylinder, genoplivningspose/engangsudstyr til maske-ventilation og tungeholder
- Peakflowmeter/spirometer

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 tidlige behandling

- Milde/kortvarige (få uger) rhinitis-symptomer der kuperes med p.n. medicin, indikerer ikke AIT.
- Moderate til svære rhinit-symptomer med behov for fast nasalsteroid i sæson/længere perioder for at opnå symptomkontrol giver ofte indikation for AIT (Fig. 1, grøn boks). I modsætning til ARIA retningslinjer<sup>35</sup>, der anbefaler, at AIT først overvejes ved insufficient sygdomskontrol på relevant medicinsk behandling (inklusiv nasalsteroid), er det arbejdsgruppens opfattelse, at der netop er indikation for AIT hos rhinitis-patienter, hvis symptomer har en sværhedsgrad at der ikke opnås en passende symptomkontrol på behandling med antihistaminer (oralt og lokalt) og som derfor har behov for fast forebyggende behandling med nasalsteroid for at opnå symptomkontrol. Ved positiv effekt af nasalsteroid, som dog ikke giver tilstrækkelig

symptomkontrol, kan AIT forsøges som et supplement til farmakologisk behandling (Fig. 1, gul boks). Symptomkontrol er defineret som mild sværhedsgrad af rhinitis (ingen forstyrrelse af søvn; daglige aktiviteter, leg og sport kan gennemføres; ingen problemer med at arbejde/gå i skole, symptomer er til stede, men er ikke problematiske)<sup>36</sup>.

- Lang sæsonvarighed af symptomerne, eksempelvis allergi over for både birk og græs, kan styrke indikationen.
- Kliniske symptomer, der ikke responderer på farmakologisk behandling (inkl. systemisk steroid) i tilstrækkelig dosis og over tilpas lang tid, vil heller ikke respondere på AIT (Fig. 1, rød boks).
- Bivirkninger af farmakologisk behandling taler for AIT.
- Patienter med rhinitis-symptomer har en øget risiko for at udvikle astma. Denne risikoer for børn vist reduceret ved AIT.
- For husstøvmideudløst astma er det ligeledes vigtigt, at kun patienter som har sygdomskontrol tilbydes AIT (Fig. 2).

#### b) Betydning af allergen sensibilisering for kliniske symptomer

- Sammenhæng mellem sensibilisering og kliniske symptomer skal sikres bedst muligt.
- IgE-sensibiliseringen skal dokumenteres med hudtest og/eller måling af specifik IgE.
- Kun allergener med væsentlig betydning for de 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 samarbejds-aftale er vigtig.

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

- Ønske om intervention i sygdomsårsagen (AIT) frem for behandling, som udelukkende har symptomreduktion som mål (farmakologisk behandling).
- 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 udløst af steroid eller medicinske præparater, som medfører

insufficient og dermed suboptimal behandling af allergisk inflammation.

Stratificering af patienter til AIT indbefatter præcisions-medicin i forhold til at skræddersy behandlingen til den enkelte patients kliniske og sociale karakteristik i relation til behandlingseffekt og behandlingsomkostninger, således, at de patienter der har størst sandsynlighed for at respondere positivt udvælges<sup>35</sup>.

- Yngre patienter med allergisk rhinitis/rhino-konjunktivitis med moderat-svær sygdom hvor patienten kan opnå symptomkontrol med nasalsteroid og for astmapatienter 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.
- Hos astmapatienter skal FEV<sub>1</sub> være >70 % af prædiktiv værdi efter farmakologisk behandling. Ved stabilt nedsat lungefunktion af ikke obstruktiv karakter kan grænsen være lavere.
- Ingen kontraindikationer.

## 2. Indikationer ved specifikke allergiske tilstande

### Insektgiftsallergi<sup>6,37</sup>

#### 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) samt panisk angst kan være kandidater for AIT selv om de systemiske manifestationer alene er fra huden.
- Mulighed for behandlingssvigt ved selv-administreret adrenalin hos insektgift-allergiske patienter med tidligere anafylaktiske reaktioner favoriserer AIT.
- Mastocytose-patienter med tidligere systemisk reaktion (specialistopgave).

#### Ikke-indikation:

- Monosymptomatisk 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 autoinjektor<sup>33</sup>. Almindeligvis udstyres patienterne med adrenalin autoinjektor indtil vedligeholdelsesdosis er nået (i insektsæsonen). Behandlingsstrategien hos patienter med forhøjede værdier af tryptase er en specialistopgave.

### Pollenallergi<sup>36,38</sup>

#### Indikation:

- Rhinitis-patienter med længere pollensæson og klinisk betydende symptomer med behov for fast nasalsteroid, specielt ved allergi for pollen med forskellig sæson.
- Rhinitis-patienter med astmasymptomer i pollensæsonen uanset patienten kun har milde astmasymptomer (gælder kun SCIT).
- Patienter med bivirkninger af farmakologisk behandling eller som ikke ønsker langvarig medicinsk behandling.

I Danmark har man pr. 2021 mulighed for at give behandling som SCIT med birk og græs og SLIT med birk og græs (vær opmærksom på klausulerede tilskud).

### Dyrehårsallergi<sup>39</sup>

#### Indikation:

- Klinisk betydende symptomer (rhinokonjunktivitis og/eller astma) forårsaget af indirekte eksponering og behov for fast forebyggende behandling (nasal-/inhalationssteroid).

#### Ikke-indikation:

- Ønske om at beholde/anskaffe symptomudløsende kæledyr.

Evidensen for effekt er særdeles beskedne, og kun for kat er der i få DBPC-studier påvist effekt af SCIT. I Danmark har man pr. 2024 mulighed for at give SCIT med hund og kat.

### Husstøvmideallergi<sup>40</sup>

#### Indikation:

- Klinisk betydende symptomer trods allergen-sanering og behov for fast forebyggende behandling (nasal- og/eller inhalationssteroid).

- Husstøvmideallergi skal være af væsentlig betydning for de kliniske symptomer. Astmapatienter med mide-sensibilisering skal behandles symptomatisk. Hos patienter med husstøvmide-udløst astma, kan AIT overvejes<sup>40</sup>.

*Ikke-indikation:*

- Patienter med kroniske symptomer hvor sammenhængen med mide-eksponering er usikker (hvis f.eks. symptomerne ikke bedres ved længerevarende ophold i mide-frit miljø – som hospitaller og på høje bjerge).

I Danmark har man pr. 2024 mulighed for at give SCIT med *Dermatophagoides pteronyssinus* og SLIT med en kombination af begge husstøvmider.

**Andre allergener**

- Alle andre ekstrakter mangler klinisk dokumentation og bør kun anvendes på eksperimentel basis<sup>41</sup>.

**3. Kontraindikationer**

Nyeste retningslinjer er beskrevet i EAACI AIT Guidelines 2017<sup>2</sup>. Indtil videre anvendes de samme kontraindikationer for både SCIT og SLIT<sup>42</sup>.

**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 (der er 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 vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte efter grundig information og patientens accept. Ved mindste usikkerhed eller komplikationer standses behandlingen.

- $\beta$ -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 Monoamino-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 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).

Følgende diagnostiske undersøgelser udføres før start af behandling:

- Anamnese med registrering af sygdomsvarighed, symptom-sværhedsgrad, og symptomvarighed, medicinbehov, og effekt af medicin.
- Priktest med relevante allergener og/eller bestemmelse af specifikke IgE-antistoffer mod relevante allergener.
- Lungefunktionsmåling (optimalt spirometri).

**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 SLIT<sup>17</sup>. Studier som direkte sammenligner klinisk effekt og bivirkninger af SCIT- og SLIT-produkter på det danske marked er ikke publiceret, men indirekte sammenligning indikerer ikke, at der er den store forskel på klinisk effekt<sup>43</sup>.

## 6. Årskontroller

Årlig kontrol har til formål at undersøge om der er klinisk (dvs. subjektiv) effekt af behandlingen (kan evt. monitoreres med VAS), at der ikke er udviklet nye kliniske symptomer, at patienten ikke har uacceptable bivirkninger, 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 efter insektsæsonen.

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 aktuelt Alutard SQ, ALK. De allergener, der anvendes rutinemæssigt, er birk, græs, kat, *Derm. pteronyssinus*, bi- og hvepsegift. Brug af andre allergener og Aquagen® ekstrakt er en specialistopgave.
- Har patienten betydende 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.

### 2. Håndtering af allergenekstrakt

- Ekstraktet opbevares i køleskab 2-8 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. Anbrudsdato anføres på flasken.
- 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.
- Opdrækning 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 ekstrakt-mængden). Der aspireres ekstrakt og luftbobler sprøjtes tilbage i flasken indtil det ønskede volumen. **Allergenekstrakt må aldrig sprøjtes ud i lokalet.**
- 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 reduceres.

### 3. Injektionsteknik

- Til injektion anvendes 1,0 ml insulin- eller tuberkulinsprøjter med fastmonteret kanyler 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. 3). 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 4) eller i muskel). 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. Hvis kanylen fjernes

langsomt så stikkanalen "lukkes" kan udsivning af ekstrakt eller blødning forhindres. 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 Produkt-resume (Bilag 3) eller andre opdoseringsregimer (Bilag 4).
- Findes der indikation for AIT med flere allergener, anbefales det at opdosere med ét allergen ad gangen<sup>1,44,45</sup>.
- Skønnes samtidig behandling med 2 allergener indiceret, har man traditionelt anbefalet det at administrere injektioner med mindst 30 minutters interval<sup>1,2,41,44</sup>. Denne anbefaling fra EAACI baseres på hensyntagen til sikkerhed, da evidensen stadig er mangelfuld<sup>41</sup>. Desuden kan samtidig injektion af flere allergener medføre, at det kan være svært at vurdere hvilket allergen, der var årsag til evt. systemiske bivirkninger. I 2 publikationer fra en dansk patientopgørelse med henholdsvis 9000 og 7000 voksne patienter, som blev behandlet med to allergenekstrakter uden 30 minutters tidsinterval, var der ikke en øget bivirknings-frekvens<sup>46,47</sup>.

#### 5. Starttidspunkt for opdosering

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

- Birk: juli - januar.
- Græs: september - marts (dog september - februar hvis også birkepollen-allergi).
- Kat: hele året (dog ikke i allergensæson for andre symptomgivende allergener).
- Husstøvmider: hele året (dog ikke i sæson for andre symptomgivende allergener).
- Insektgift: så hurtigt efter systemisk reaktion som muligt, når allergidiagnosen er bekræftet.

#### 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 unkladelse 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 døgn. Andre typer vaccinationer bør ikke gives inden for 1 uge før og 1 uge efter injektion med Alutard<sup>sq</sup>.
- Kontrol af tidsinterval fra indtagelse af anti-histamin - 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 med inhalationsallergi (FEV<sub>1</sub> kan være nødvendig hos astmapatienter). Injektion udelades ved peak-flow <80% af personlig bedste værdi (registreres ved start af behandling).
- Kontrol af allergen, koncentration, volumen og udløbsdato.
- Stillingen til dosis og registrering af årsag til evt. afvigelse.

### Efter injektion:

- 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 til patienten er stabil.
- 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.
- Meget kraftig fysisk anstrengelse frarådes de første timer efter injektion. Dette er udelukkende baseret på teoretiske overvejelse og i ALK's produkt-resumé, men omtales ikke i internationale guidelines.
- 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), alternativ lægevagt/skadestue/børnemodtagelse 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 sundhedspersonalet kontrollerer i forhold til oplysninger i journalen eller omvendt. Den aktuelle dosis planlægges sammen med patienten. **Det skal indskræpes, at denne procedure ikke fritager sundhedspersonalet (lægen/sygeplejersken) fra det juridiske ansvar omkring fejl dosering.**

### 8. Kontrol af dosis

Efter gennemgang af sikkerhedsprocedurer fastsættes den aktuelle dosis i forhold til opdosering-regimet 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 2 & 3.

### 9. Forbehandling med antihistamin

Forbehandling med antihistamin under opdosering har i enkelte studier vist en reduktion af antal og sværhedsgrad af både lokale og systemiske

reaktioner<sup>48,49</sup>. Dokumentation for at antihistamin ikke påvirker behandlings-responset har ikke været entydig<sup>49</sup>.

### 10. Dosering og dosismodifikation

Der findes i litteraturen meget få klinisk kontrollerede undersøgelser af 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 forefindes i skriftlig form<sup>34</sup>.

Bilag 2 viser ALK-Abellós Produktresumes forslag til opdosering og dosismodifikationer for SCIT. Bilag 3 viser et eksempel på praktiske dosismodifikationer baseret på EAACI Guidelines<sup>1</sup>.

### 11. Dosering i allergensæson

Ved pollenallergi bør det 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 allergensæson fremgår af Bilag 3.

### 12. Dosering under graviditet

- Hvis der under den forudgående behandling har været bivirkninger (Grad 3 & 4), bør behandlingen standses.
- Ved hidtil ukompliceret 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.

Vurdering af indikationen for og behandling af børn med AIT bør varetages af læger med specielt kendskab til og erfaring i behandling af børn med allergiske sygdomme.

Hvis AIT ordineres før 5-års alderen, er det vigtigt, at den ansvarlige læge også har erfaring i at erkende og behandle anafylaksi i denne aldersgruppe.

Barnet:

- Skal kunne medvirke til og acceptere behandlingen.
- Skal have forståelse af/acceptere evt. allergiske bivirkninger.
- Skal som minimum kunne præstere valide peak-flow målinger.
- Skal kunne rapportere evt. allergiske symptomer i forbindelse med behandlingen.

#### 14. Samtidig behandling med flere allergen-ekstrakter

- Der anvendes separat registrering for hvert allergen.
- Forskellige allergener må ikke blandes i samme sprøjte.
- Trods mangelfuld evidens anbefaler de fleste internationale guidelines at der ikke injiceres med flere allergener samme dag i opdoseringsfasen<sup>43</sup> og at hvis man vælger at anvende forskellige allergen-ekstrakter, at disse indgives med 30 minutters interval<sup>1,2,41,44</sup>. Argumentet er at mindske risikoen for systemiske bivirkninger samt muligheden for at kunne vurdere hvilket ekstrakt som udløste en eventuel bivirkning.
- I tilfælde af svær systemisk reaktion efter stik med bi eller hveps og dobbeltsensibilisering, kan man overveje at de to allergener injiceres hver sin arm uden pause (lav evidens og svag anbefaling baseret på konsensus). Hvis dette medfører systemiske bivirkninger, skal VIT fortsætte med 30 minutters interval mellem injektionerne<sup>6</sup>.

#### 15. Lokale bivirkninger

- Lokal straksreaktion (hævelse og rødme) optrædende <30 min. efter injektion kan evt. medføre dosisreduktion (jf. Bilag 2 & 3). 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 3). EAACI<sup>2</sup> anbefaler dog en grænse på 10 cm der bør føre til dosis-reduktion. Senreaktion 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 indenfor 3-4 måneder, men kan persistere. Ubefrag 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. Hvis noduli vedvarer eller er generende for patienten, kan forsøges skift til SLIT eller for bi- og hvepsegift til vandigt ekstrakt (Aquagen<sup>®</sup>; dette er en specialstopgave) ellers må behandlingen standses.

#### 16. 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 retrospektiv 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!**

Behandlingsintensiteten har også betydning således, at eksempelvis langsomt indsættende straksreaktion med 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.

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 indskræpes, 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 opgørelser<sup>50</sup>, dvs. at hyppigheden ikke bør overstige 4 alvorlige systemiske bivirkninger per 100.000 injektioner.

## 17. Gradering af systemiske straks-reaktioner

Dette er et forslag til retrospektiv gradering af systemiske reaktioner udløst indenfor 30 minutter efter 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 urtikaria, rhinitis/conjunktivitis eller mild astma (PF < 20% fald fra udgangsværdi)

*Behandling:* Peroral/parenteral antihistamin og/eller inhaleret  $\beta$ -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  $\beta$ -2-agonist (adrenalin er ikke administreret)

3 ALVORLIG (IKKE-LIVSTRUENDE) SYSTEMISK REAKTION

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

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

4 LIVSTRUENDE ANAFYLAKSI

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

*Behandling:* Adrenalin og intensiv behandling

Internationalt (WAO) har i 2010 introduceret en ny gradering af systemiske reaktioner ved SCIT<sup>49</sup>. I Danmark anbefales det at følge graderingssystemet publiceret af EAACI 2006<sup>1</sup>.

## 18. Gradering af systemiske sen-reaktioner (> 30 min efter AIT)

- **Mild systemisk sen-reaktion**                      Universel hudkløe, erytem urtikaria, angioødem, (ikke svælg/larynx), rhinitis og conjunktivitis
- **Moderat systemisk sen-reaktion**              Mild astma, angioødem (svælg/larynx med hæshed/stridor), mavesmerter, opkast, diarré og 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

## 19. Behandling af akutte bivirkninger<sup>1</sup>

### **Stor lokal straks-reaktion og lokaliseret urticaria**

- Antihistamin peroralt  
**OBSERVER MINIMUM 60 MIN**

### **Lokaliseret urticaria, rhinitis/conjunctivitis eller mild astma**

- Antihistamin peroralt
- $\beta$ -2 agonist inhalation  
**OBSERVER MINIMUM 60 MIN OG KONTROLLER FEV1 OG OVERVEJ INDLÆGGELSE**

### **Langsomt indsættende generaliseret urticaria og/eller moderat astma**

- Antihistamin peroralt
- $\beta$ -2 agonist inhalation
- Evt. Kortikosteroid: Prednisolon
  - *Børn*: 1 mg/kg (max 50 mg)
  - *Voksne*: 50 mg

**OBSERVER MINIMUM 60 MIN OG KONTROLLER FEV1 OG OVERVEJ INDLÆGGELSE**

### **Alvorlige systemiske reaktioner (hurtigt udviklet universel urtikaria, angioødem & svær astma)**

- **Adrenalin** (1 mg/ml)
  - *Børn*  $\leq$  25 kg: 0,15 mg i.m.
  - *Voksne & børn*  $>$  25 kg: 0,3 mg i.m.
  - Kan gentages efter 5-10 min*
- i.v. adgang (drop med NaCl)
- Ilt på maske 5-10 l/min
- Kontrol af BT og puls ( $O_2$ -saturation)
- **Antihistamin** peroralt evt. Tavegyl<sup>®</sup> (1 mg/ml):
  - *Børn*: 0,025 mg/kg i.v. (max 2 mg)
  - *Voksne*: 2 mg i.v.
- **Kortikosteroid**: Prednisolon
  - *Børn*: 1 mg/kg (max 50 mg)
  - *Voksne*: 50 mg
 eller Solu-Medrol<sup>®</sup>
  - *Børn*: 2 mg/kg i.v. (max 80 mg)
  - *Voksne*: 80 mg i.v.
- **Ved stridor: Inhalation adrenalin** (supplement til i.m. adrenalin)  
1 ml adrenalin (1 mg/ml) i 4 ml NaCl (kan gentages)

**INDLÆGGELSE TIL PATIENTEN ER STABIL**

### **Livstruende anafylaksi**

- **Adrenalin** (1 mg/ml)
  - *Børn*  $\leq$  25 kg: 0,15 mg i.m.
  - *Voksne & børn*  $>$  25 kg: 0,3 mg i.m.
  - Kan gentages efter 5-10 min*
- Lejring i Trendelenburgs position
- Ilt på maske 5-10 l/min
- i.v. adgang (drop med NaCl)
- Kontrol af BT & puls ( $O_2$ -saturation)
- **Antihistamin**: Tavegyl<sup>®</sup>
  - *Børn*: 0,025 mg/kg i.v. (max 2 mg)
  - *Voksne*: 2 mg i.v.
- **Kortikosteroid**: Solu-Medrol<sup>®</sup>
  - *Børn*: 2 mg/kg i.v. (max 80 mg)
  - *Voksne*: 80 mg i.v.

**INDLÆGGELSE TIL PATIENTEN HAR VÆRET STABIL MINIMUM 8 TIMER**

<sup>1</sup> Der er ikke god evidens for den foreslåede behandling, men den er i overensstemmelse med den danske og internationale anafylaksivejledninger. Hurtigt opståede og progredierende symptomer samt symptomer fra flere organsystemer, skal opfattes som potentielt alvorlige og behandles herefter.

## 20. 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 at patienten har haft 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 Itulazax<sup>®</sup>, Grazax<sup>®</sup>, Acarizax<sup>®</sup>, Aitgrys<sup>®</sup> og Aitmyte<sup>®</sup>.

- SLIT tabletbehandling anvender ikke opdosering. Behandlingen startes med samme tabletstyrke som bruges som vedligeholdelsesdosis.
- Første dosis gives i klinikken efterfulgt af 30 minutters observation.
- SLIT med birk & græs bør mest hensigtsmæssigt startes minimum 2 måneder, men helst  $\geq 16$  uger før forventet allergensæson, for at sikre effekt i denne.
- Ved luftvejsinfektion (bortset fra almindelig forkølelse) og blødning i mundhule f.eks. efter tandekstraktion holdes pause i en uge (blødningen/infektionen skal være ophørt).
- Mange (ca. 75%) får lokale bivirkninger, men disse er ofte milde og forbigående. Bivirkningsgradering jf. Bilag 5.

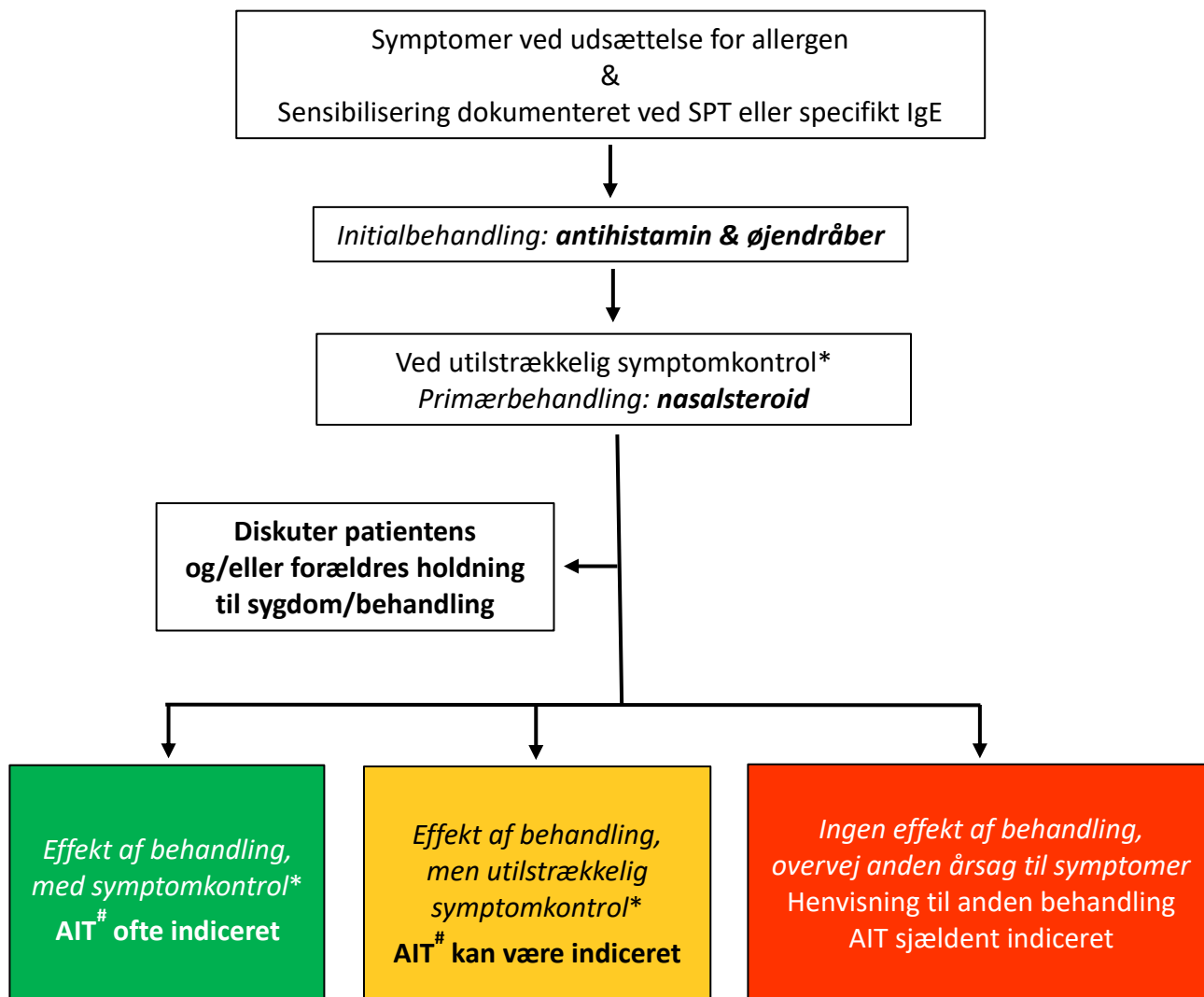
## VIII REFERENCER

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 rhinokonjunktivitis. *Allergy* 2018;73:765-798.
3. Halcken 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, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:6.
5. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M et al. Sublingual immunotherapy. A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:276-82.
6. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G 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 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, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling H-J. 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 rhinokonjunktivitis 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, Petersen TH, Piotrowska T 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* 2018;141:528-38.
21. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinokonjunktivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.
22. Mosbech H, Canonica GW, Backer V 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 et al. Specific immune-therapy 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 mono-sensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302.
27. Durham SR, Walker SM, Varga EM 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 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 JA, 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. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Vejledning-om-udfoerelse-af-allergene-procedurer-og-akutberedskab>
35. Bousquet J, Pfaar O, Togias A et al. 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 2019;74:2087-2102.
36. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA 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. Golden DBK, Demain J, Freeman T et al. Stinging insect hypersensitivity: 1 A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:28-54.
38. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
39. Jutel M, Agache I, Bonini et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
40. Agache I, Lau S, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite - driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74:855-873
41. Malling H-J, Weeke B (eds). EAACI Position Paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48: 9-35.
42. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.
43. Winther L, Curtz AC, Domokos Z. Real world study of grass pollen immunotherapy-Similar efficacy of SCIT and SLIT. *Allergy.* 2024 May 15. doi: 10.1111/all.16159.
44. 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.
45. 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.
46. Madsen F, Frølund L, Christensen M, Frost A, Sjøes 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 Clin Immunol* 2009;19:253-9.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The world Allergy Organization subcutaneous immunotherapy reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.

Figur 1

## Hvornår er AIT indiceret hos rhinitis-patienter

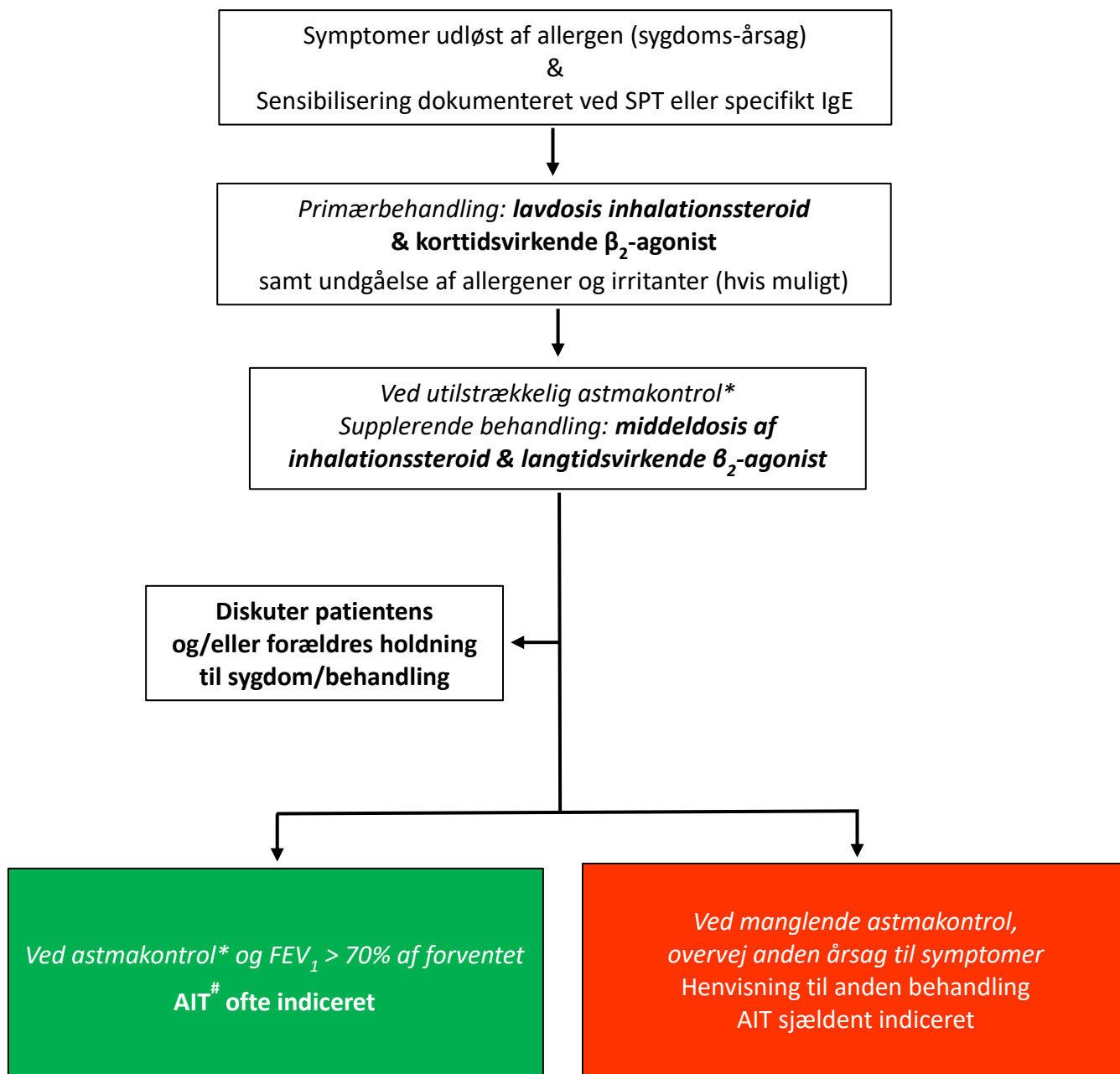


\* Ingen forstyrrelse af søvn; daglige aktiviteter, leg og sport kan gennemføres; ingen problemer med at arbejde/gå i skole; symptomer er til stede, men er ikke problematiske.

# Ønske om kausal/præventiv behandling eller bivirkninger kan forstærke indikationen for AIT.

Figur 2

## Hvornår er AIT indiceret hos patienter med husstøvmide-udløst astma

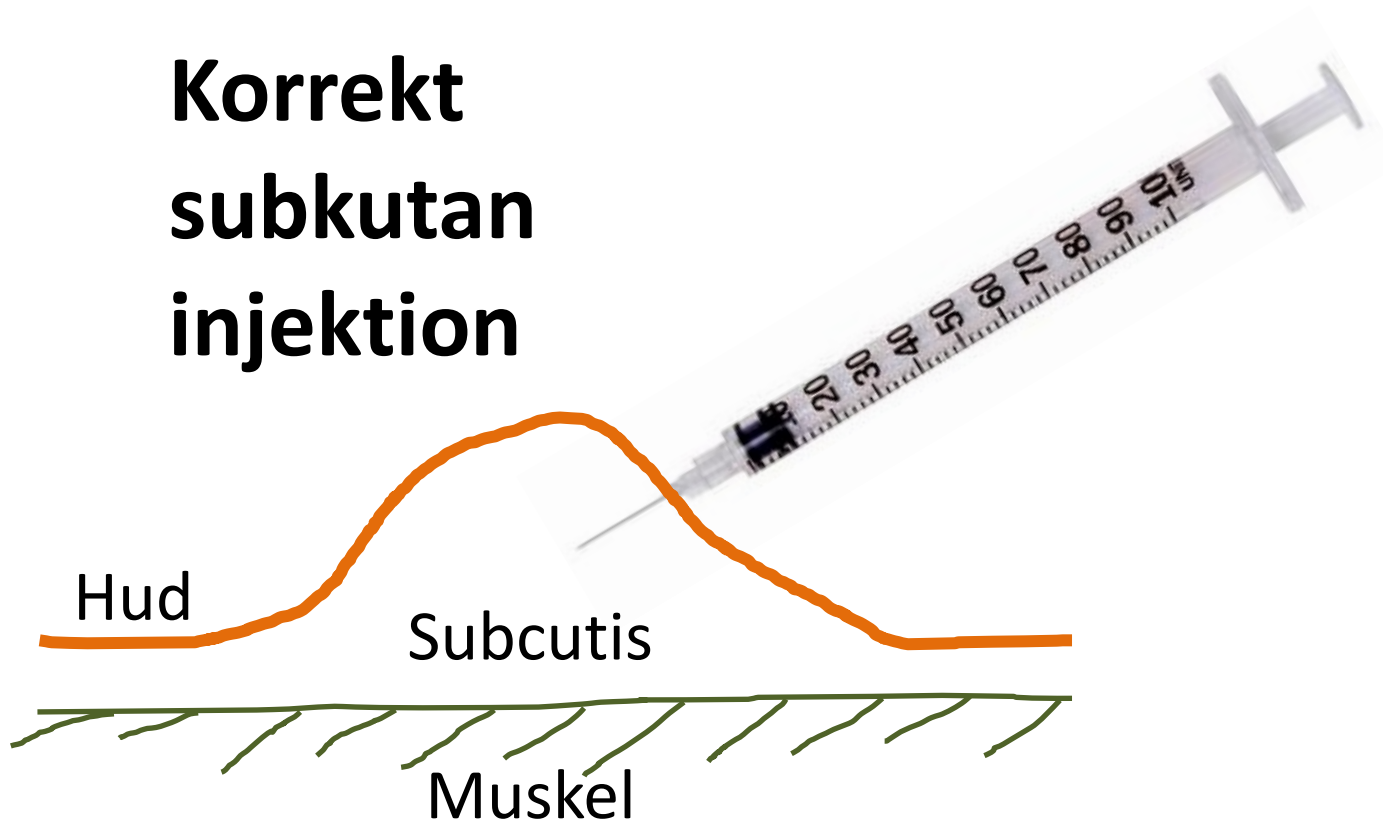


\*Ingen symptomer (højest 2 gange om ugen); ingen begrænsning i daglige aktiviteter pga. astma; ingen natlige symptomer/opvågninger pga. astma; normal lungefunktion; ingen akutte forværringer

# Ønske om kausal/præventiv behandling eller bivirkninger kan forstærke indikationen for AIT.

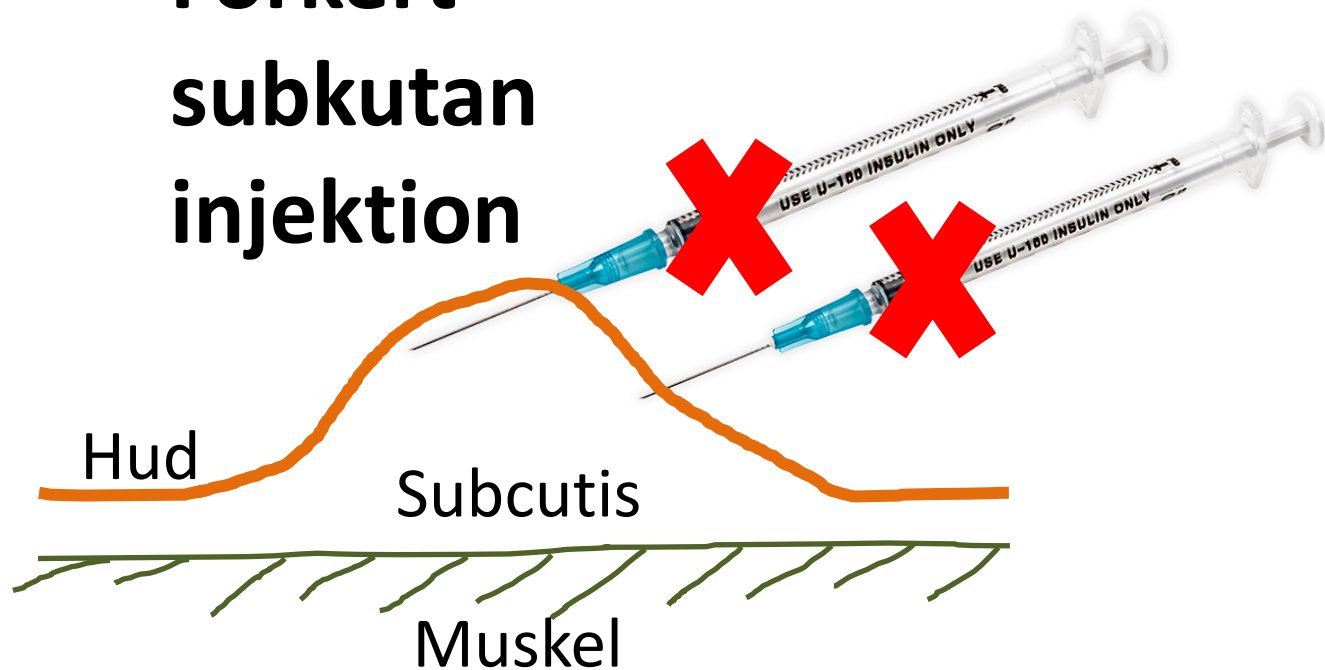
Figur 3

# Korrekt subkutan injektion



Figur 4

# Forkert subkutan injektion



## Bilag 1

**Evidens for behandlingseffekt og anbefaling for brug af danske AIT-produkter<sup>#</sup>**

	SCIT		SLIT	
	Evidens	Anbefaling	Evidens	Anbefaling
<b>Birk</b>	Høj	Stærk	Høj*	Stærk
<b>Græs</b>	Høj	Stærk	Høj	Stærk
<b>Hund</b>	Lav	Svag	-	-
<b>Kat</b>	Moderat	Moderat	-	-
<b>Husstøvmide</b>	Høj	Stærk	Høj*	Stærk
<b>Bi</b>	Høj	Stærk	-	-
<b>Hveps</b>	Høj	Stærk	-	-

*#Ud fra tilgængelig litteratur om ALK produkter og for SLIT Stallergenes produkter*

*\*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 2023 uden stillingtagen til anbefalingerne!

Anbefalet opdoseringskema

Glas nr.	Koncentration (SQ-U/ml)	Injektion nr.	Volumen (ml)	Dosis (SQ-U)
1	100	1	0,2	20
	100	2	0,4	40
	100	3	0,8	80
2	1.000	4	0,2	200
	1.000	5	0,4	400
	1.000	6	0,8	800
3	10.000	7	0,2	2.000
	10.000	8	0,4	4.000
	10.000	9	0,8	8.000
4	100.000	10	0,1	10.000
	100.000	11	0,2	20.000
	100.000	12	0,4	40.000
	100.000	13	0,6	60.000
	100.000	14	0,8	80.000
	100.000	15	1,0	100.000

Opdoseringskemaet består af 15 injektioner med stigende mængde allergen op til 1 ml i hætteglas 4 i henhold til ovenstående tabel. Injektionerne skal gives med 7 (til 14) dages mellemrum.

Vedligeholdelsesfasen

Vedligeholdelsesdosis fastsættes individuelt afhængigt af patientens sensitivitet over for allergenet. En vedligeholdelsesdosis mellem 10.000 SQ-U og 100.000 SQ-U bør tilstræbes. Den højest anbefalede vedligeholdelsesdosis er 100.000 SQ-U.

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.

Pædiatrisk population

Børn under 5 år betragtes normalt ikke som egnede kandidater til hyposensibilisering, fordi accept- og samarbejdsproblemer er mere sandsynlige i denne aldersgruppe end hos voksne.

For børn >5 år foreligger der kun sparsomme kliniske data om effekt, men data om sikkerhed afslører ikke nogen højere risiko end for voksne.

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 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. Ved mildere tilfælde af systemisk reaktion kan dosis reduceres til 50 % af den sidst givne dosis. Hvis årsagen til reaktionen ikke kan klarlægges, skal det overvejes at seponere behandlingen.

*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
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
2 - 3 uger	Gentag sidst givne dosis
3 - 4 uger	Reducer dosis til 50 % af sidst givne dosis
> 4 uger	Genstart opdoseringsfasen

#### 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 opdoseringsfasen

## Bilag 3

**SCIT-dosering og dosisjusteringer jf. et 8 ugers modificeret cluster-regime med Alutard SQ fra Allergiklinikken, 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 Guidelines<sup>1</sup> men repræsenterer ikke-evidensbaserede retningslinjer, som gennem > 20 års brug på Allergiklinikken, 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

#### Terapeutiske indikationer

##### **Grazax:**

- Sygdomsmodificerende behandling af græspolleninduceret rhinitis og conjunctivitis hos voksne og børn fra 5 år med klinisk relevante symptomer og diagnosticeret med en positiv hudprøvetest eller specifik IgE test over for græspollen.

##### **Itulazax:**

- Indiceret til voksne patienter til behandling af moderat til svær allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis induceret af pollen fra den gruppe, der er homolog til birk.
- Indiceret til patienter med en klinisk historie med symptomer trods brug af symptomlindrende medicin og en positiv test for sensibilisering over for et medlem af den gruppe, der er homolog til birk (hudprøvetest og/eller specifik IgE).

##### **Acarizax:**

- Indiceret til voksne patienter og børn > 12 år diagnosticeret via klinisk anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifik IgE) med mindst en af følgende tilstande:
- Vedvarende moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af symptomlindrende behandling.
- Husstøvmideudløst allergisk astma, som ikke er velkontrolleret ved inhalationssteroider og forbundet med let til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis.

##### **Aitgrys:**

- Behandling af græspollenudløst allergisk rhinitis med eller uden konjunktivitis hos voksne, unge og børn (over 5 år) med klinisk relevante symptomer, som er bekræftet via en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE-test over for en græspollen i den homologe Pooideae underfamilie.
- Behandlingen bør indledes ca. 4 måneder før den forventede start af græspollensæsonen og fortsætte indtil pollensæsonen er slut.

##### **Aitmyte:**

- Indiceret til unge (12-17 år) og voksne til behandling af moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis eller rhinoconjunctivitis, diagnosticeret via anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifikt IgE).

#### Doseringsforslag

- 1 tablet dgl. (Itulazax®, Grazax® og Acarizax®)
- Opdoseres over 3 dage fra 100 RI til 300 RI (Aitgrys® og Aitmyte®)
- Klinisk effekt kan forventes efter 8-14 uger
- Det anbefales at fortsætte behandlingen i 3 år
- Hvis der efter 1. sæson (birk & 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 græs- eller husstøvmide-AIT
- I forløbet bør man være opmærksom på evt. udvikling af eosinofil øsofagit

### **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### ***Svære systemiske allergiske reaktioner***

- I klinisk anvendelse (post-marketing) har der været indberettet tilfælde af alvorlige anafylaktiske reaktioner og lægeligt tilsyn ved behandlingens start er derfor en vigtig sikkerhedsforanstaltning. I visse tilfælde er den alvorlige anafylaktiske reaktion forekommet ved doser efter den initiale dosis.
- Optræden af systemiske symptomer kan inkludere rødme, intensiv kløe i håndflader og fodsåler og andre områder på kroppen (som nældefeber). Hædture, almen utilpashed og uro/angst kan forekomme. I tilfælde af svære systemiske reaktioner, angioødem, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, stemmeændring, hypotension eller tæthed i halsen skal en læge straks kontaktes. I disse tilfælde skal behandling ophøre permanent eller indtil lægen råder anderledes. Hvis patienter med samtidig astma oplever symptomer og tegn på forværring af astmaen, bør behandlingen ophøre, og lægen bør omgående konsulteres for at vurdere, om behandlingen skal fortsættes.
- Patienter, som tidligere har haft en systemisk reaktion på subkutan immunterapi med græspollen, kan have en højere risiko for at få en systemisk reaktion med Grazax. Initiering af behandling med Grazax skal derfor nøje overvejes, og der skal være mulighed for behandling af allergiske reaktioner til stede.

### **Information til patienten om hvordan tabletter skal tages**

- Fingrene skal være tørre når man tager tabletten ud af pakningen
- Tabletten skal lægges under tungen - tabletten opløses i løbet af få sekunder
- Undgå at synke det første minuttet efter indtag af tabletten
- Undgå at spise og drikke i 5 minutter efter indtag
- Hvis du glemmer at tage tabletten, kan den tages senere samme dag
- Tag ikke dobbelt dosis for at kompensere for en glemt tablet

## Bilag 5

**WHO graderingssystem for lokale bivirkninger ved SLIT**

<b>Symptomer</b>	<b>Grad 1 - mild</b>	<b>Grad 2 - moderat</b>	<b>Grad 3 - alvorlig</b>	<b>Ukendt sværhedsgrad</b>
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	<b>OG</b> Ikke behov for symptomatisk behandling	<b>ELLER</b> Behov for symptomatisk behandling	<b>OG</b> SLIT ophørt pga. lokale bivirkninger	
Mavesmerter Opkast Diarré Pyrosis Hævelse af uvula	<b>OG</b> SLIT ikke ophørt pga. lokale bivirkninger	<b>OG</b> SLIT ikke ophørt pga. lokale bivirkninger		

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