

Árangur afnæmismeðferðar á Íslandi 1977-2006

Ágrip

**Sverrir Gauti
Ríkarðsson^{1,2}**
læknanemi

Yrsa B. Löve²
læknir

**Guðmundur H.
Jörgensen²**
læknir

Davíð Gíslason³
yfirmæknir

**Björn Rúnar
Lúðvíksson^{1,2}**
yfirmæknir

Lykilorð: ofnæmi,
afnæmismeðferð, astma,
langtímaáhrif.

Inngangur: Tíðni ofnæmis hefur farið ört vaxandi á síðastliðnum þremur áratugum og er nú talið að allt að 25-30% íbúa iðnríkjanna sýni einkenni ofnæmis í einhverri mynd. Tilgangur rannsóknarinnar var að varpa ljósi á árangur afnæmismeðferðar yfir 30 ára tímabil á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Á rannsóknartímabilinu frá 1977 til 2006 hófu 289 einstaklingar afnæmismeðferð á göngudeild astma- og ofnæmissjúkdóma á Landspítalanum. Haft var samband við 169 manns og samþykktu 128 (76%) þátttöku í rannsókninni. Upplýsinga var aflað með stöðluðum spurningalista og aflestri sjúkraskráa. Sjúklingar voru að auki húðprófaðir.

Niðurstöður: Að meðaltali voru 20 ár liðin frá lokum afnæmismeðferðar þegar árangur hennar var metinn í þessari rannsókn. Alls voru 118 (92%) einstaklingar afnæmdir gegn vallarfoxgrasi, 39 (30%) gegn birki, 38 (30%) gegn köttum og 36 (28%) gegn rykmaurum. Við endurmat sjúklinga reynust 86 (67%) vera einkennalausir eða betri. Karlmennt svöruðu að jafnaði meðferð betur en konur ($p=0,04$). Ættarsaga um ofnæmi eða astma í fyrstu gráðu ættingjum hafði jákvæð áhrif á árangur afnæmismeðferðar ($p=0,02$). Að auki var sýnt fram á að afnæmismeðferð gegn vallarfoxgrasi og rykmaurum skilaði betri árangri en afnæming gegn birki og köttum ($p=0,04$). Meðferðin dró úr líkum á astma síðar meir.

Ályktanir: Afnæmismeðferð sem stendur yfir í 3-5 ár að meðaltali dregur almennt úr einkennum ofnæmissjúklinga til lengri tíma. Þá má leiða líkur að því að afnæmismeðferð minnki líkur á þróun nýs ofnæmis.

Inngangur

Algengi ofnæmis hefur farið vaxandi síðastliðna þrjú áratugi og er nú talið að 25-30% íbúa iðnríkjanna hafi ofnæmi í einhverri mynd.¹ Ofnæmi og fylgikvillar þess eru talin vera ein algengasta orsök veikinda og fjarvasta fólks frá vinnu og skóla í hinum vestræna heimi.¹⁻³ Meðhöndlun ofnæmis byggist fyrst og fremst á

þrennu; fyrirbyggjandi meðferð, þar sem brýnt er fyrir ofnæmissjúklingi að forðast ofnæmisvald, einkennamiðaðri meðferð og afnæmingu.^{4,5}

Afnæmismeðferð hefur verið beitt á ofnæmissjúklinga í næstum heila öld og er hún talin vera eina meðferðin sem getur læknað ofnæmi varanlega. Meðferðin gagnast eingöngu þeim sem hafa IgE-miðlað ofnæmi. Breytingar á frumusvörun T- og B-frumna við ofnæmisvaka sjást um mánuði eftir að meðferð er hafin. Meðferðin miðar að tilfærslu í ónæmiskerfinu þar sem meðal annars verður breyting á T-hjálparfrumusvari 2 (TH2) yfir í T-hjálparfrumusvar 1 (TH1) sem leiðir til þess að bráða- og seinsvörun kemur síður fram.⁶⁻⁸

Sjúklingar með ofnæmi hafa aukið magn TH2 (CD4+) frumna í blóði sem rennir stöðum undir ráðandi hlutverk þeirra í meingerð sjúkdómsins. Við afnæmingu myndast T-stýrifrumur (TST) sem bæla losun TH2 bólgumiðla og draga þannig úr ofnæmisviðbrögðum. TST frumur örva meðal annars myndun IL-10 sem hefur bælandi áhrif á virkni basófila og mastfrumna. Samfara myndun þols gegn ofnæmisvakanum verður aukin framleiðsla sértækra mótefna (IgG4, IgG1 og IgA). Framleiðsla sértækra IgE mótefna minnkar og það dregur úr ofnæmissvari.^{6-7,9}

Meðferðinni er skipt í tvö tímabil, upphleðslu- og viðhaldstímabil. Á upphleðslu-tímabilinu er ofnæmisvaka sprautað undir húð í stigvaxandi skömmtum þar til viðhaldsskammti er náð. Viðhaldsskammti er yfirleitt náð með vikulegri meðferð í þrjú til fjóra mánuði. Eftir það er sá skammtur gefinn á 4-6 vikna fresti í þrjú til fimm ár.^{7,10}

Afnæmismeðferð hentar helst þeim sem hafa sannarleg einkenni um ofnæmi fyrir frjókornum (gras og birki), rykmaurum, skordýrabíttum (geitunga) og dýrum (köttum).¹¹ Ráðleggingar um beitingu afnæmismeðferðar liggja fyrir á Íslandi og eru þær að hluta byggðar á erlendum ráðleggingum frá *The American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)*:

Alvarleiki einkenna. Ljóst er að lífshættuleg einkenni gefa tilefni til meðferðar frekar en

¹Læknadeild HÍ,
²Ónæmisfræðideild
Landspítala Hringbraut,
³Göngudeild astma og
ofnæmissjúkdóma,
Landspítala Fossvogi.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Björn Rúnar Lúðvíksson
bjornlud@landspitali.is

þau sem vægari eru. Þannig eiga allir sem hafa fengið ofnæmislost eftir geitungastungu að fara í afnæmingu.

Tímalengd einkenna. Sterkari rök eru fyrir afnæmingu fyrir grasi en birki þar sem frjótími birkis hér á landi er mjög stuttur.

Hvernig gengur að forðast ofnæmisvald.

Tafla I. Lýðfræðilegar upplýsingar um þátttakendur (n=128) í rannsókn á árangri afnæmismeðferðar sem veitt var á Landspítala frá 1977 til 2006.

	Karlar (n=74)	Konur (n=54)
Meðalaldur ^a (ár):	21,1 ± 8,1	20,7 ± 8,9
Ár frá lokum meðferðar:	Fjöldi (%)	Fjöldi (%)
-Skemur en 2 ár:	1 (1,4)	1 (1,9)
-2-5 ár:	4 (5,4)	6 (11,1)
-6-10 ár:	3 (4,1)	6 (11,1)
-11-15 ár:	4 (5,4)	5 (9,3)
-16-20 ár:	13 (16,2)	5 (9,3)
-Meira en 20 ár:	49 (66,2)	31 (57,4)
Aðrir sjúkdómar ^b :	34 (45,9)	22 (40,7)
Ættarsaga ^c :	46 (62,2)	34 (63,0)
Reykingasaga:	23 (31,1)	24 (44,4)

a: Við upphaf meðferðar.

b: Aðrir en ofnæmi eða astmi. Metið við eftirfylgd.

c: Ofnæmi og/eða astmi meðal fyrstu gráðu ættingja.

Tafla II. Ofnæmiseinkenni í kjölfar afnæmismeðferðar.

Einkenni	Við lok meðferðar Fjöldi (%) M ± SF ^b	Við eftirfylgd ^a Fjöldi (%) M ± SF ^b
Augneinkenni (125/128) ^c		(126/128) ^c
Einkennalausir	14 (11) 0,4 ± 0,5	21 (17) 0,5 ± 0,5
Betri	64 (51) 4,2 ± 2,1	67 (54) 3,8 ± 1,5
Óbreyttir	42 (34) 8,0 ± 1,5	32 (26) 7,8 ± 1,6
Verri	5 (4) -----	6 (5) -----
Nefslímhúðareinkenni (127/128) ^c		(128/128) ^c
Einkennalausir	15 (12) 0,3 ± 0,5	18 (14) 0,4 ± 0,5
Betri	63 (50) 4,2 ± 2,1	70 (55) 3,7 ± 1,7
Óbreyttir	45 (35) 8,1 ± 1,3	35 (28) 8,0 ± 1,4
Verri	4 (3) -----	5 (4) -----
Munn- og kokslímhúð (85/128) ^c		(84/128) ^c
Einkennalausir	13 (15) 0,4 ± 0,5	17 (20) 0,5 ± 0,5
Betri	39 (46) 4,0 ± 1,8	37 (44) 3,6 ± 1,5
Óbreyttir	30 (36) 7,8 ± 1,8	25 (30) 7,7 ± 2,0
Verri	3 (4) -----	5 (6) -----
Öndunarfærslímhúð (60/128) ^c		(63/128) ^c
Einkennalausir	8 (13) 0,3 ± 0,5	9 (15) 0,3 ± 0,5
Betri	26 (43) 3,9 ± 2,1	28 (47) 3,3 ± 1,7
Óbreyttir	23 (39) 7,8 ± 2,1	20 (33) 7,4 ± 2,4
Verri	3 (5) -----	6 (10) -----

a: Eftirfylgd, að meðaltali 21 ± 8 árum frá lokum meðferðar.

b: Meðaltal (M) og staðalfrávik (SF) er reiknað út frá einkennaskori þátttakenda á sjónrænum skala (Visual analog scale). Skor 0 táknar einkennalaus en 10 verstu mögulegu einkenni sem sjúklingur hefur haft.

Samhliða þessu skýrðu þátttakendur frá því hvort þeir teldu sig einkennalaus, betri, óbreytta eða verri í kjölfar afnæmismeðferðar.

c: Heildarfjöldi þátttakenda var 128. Dæmi: 125/128. 125 með einkenni frá viðkomandi svæði af alls 128 þátttakendum.

Klárt samband verður að vera til staðar milli einkenna og þess ofnæmisvaka sem afnæma á fyrir. Erfitt er að forðast grasfrjó og jafnframt eru ofnæmisvakar frá köttum dreifðir í flestum húsum á Reykjavíkursvæðinu og valda því einkennum allt árið. Hins vegar finnast rykmaurar ekki á Reykjavíkursvæðinu og því er afnæming óþörf fyrir þeim á því svæði.¹²

Hvernig hefðbundin lyfjameðferð þolist og virkar. Þó svo að langflestir þoli vel hin hefðbundnu ofnæmislyf geta hliðarverkanir og/eða virkni lyfjanna gert það að verkum að afnæming sé besta meðferðarkosturinn.

Aldur. Í Bandaríkjunum er ekki ráðlagt að hefja afnæmingu á börnum yngri en 5 ára. Ekki eru til nein efri aldursmörk, en rétt er að hafa í huga að hjarta- og æðasjúkdómar geta verið frábending fyrir slíkri meðferð.

Afnæmismeðferð er ekki hættalaus og þar vegur þyngst hættan á ofnæmislosti sem getur komið fram á öllum stigum meðferðar.^{13, 14}

Sjúklingar með illa meðhöndlaðan astma ættu síður að gangast undir afnæmismeðferð vegna aukinnar áhættu á slæmum astmaköstum meðan á henni stendur.¹⁵ Afnæmismeðferð er talin valda alvarlegum kerfisbundnum aukaverkunum, það er astma eða blóðþrýstingsfalli, í um 0,05-3,2% tilfella þar sem afnæming er gefin. Banvæn viðbrögð eru talin koma fram í einu af hverjum 2-2,5 milljón tilfella.¹⁶

Tilgangur rannsóknarinnar var að fá upplýsingar um heildarfjölda þeirra sem fengið höfðu afnæmismeðferð gegn ofnæmi á Landspítala á tímabilinu 1977-2006. Áhersla var lögð á mat langtímaárangurs meðferðarinnar með tilliti til kyns, aldurs, ofnæmis sem meðhöndlað var, astma og annarra ofnæmissjúkdóma.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknarhópur

Rannsóknarhópurinn samanstóð af einstaklingum sem hófu afnæmismeðferð gegn ofnæmi á göngu- deild astma- og ofnæmissjúkdóma á Landspítala á árunum 1977-2006. Alls hófu 289 manns meðferð á tímabilinu. 38 sögðu sig úr meðferð innan við sex mánuðum eftir að hún hófst og voru þar af leiðandi undanskildir þátttöku. 251 uppfyllti þátttökuskilmerki. Kynningarblöð og staðlaður spurningalisti var sent í pósti til sjúklinga með lögheimili á Íslandi og samband haft við þá símileiðis um einni til þremur vikum síðar. 169 svöruðu síma og samþykktu alls 128 þátttöku í rannsókninni (76%) (mynd 1).

Sjúkraskrár

Úr sjúkraskrár sjúklinga fengust upplýsingar um hvenær meðferð hófst, í flestum tilfellum hversu lengi hún stóð og gegn hverju var afnæmt. Ekki lágu fyrir nákvæmar upplýsingar um hvaða efni voru notuð við afnæminguna.

Árangursmat

Spurningalisti var lagður fyrir þátttakendur þar sem spurt var um fyrra heilsufar, ættarsögu um ofnæmi eða astma meðal fyrstu gráðu ættingja, það er börn, foreldrar eða systkini, ofnæmislyfjanotkun, ofnæmiseinkenni og einstaka áhættuþætti astma og ofnæmis. Jafnframt var sérstök áhersla lögð á hugsanlegar hliðarverkanir meðferðarinnar. Við mat á virkni meðferðarinnar var lögð áhersla á einkenni ofnæmis. Þátttakendur svöruðu spurningum með einkunnagjöf á sjónrænum skala (visual analog scale) þar sem 0 táknaði engin einkenni, og 10 verstu mögulegu einkenni sem þátttakandi hafði haft fyrir meðferð. Þátttakendur sögðu einnig til um hvort þeir álitu sig vera *einkennalaus*, *betri*, *óbreytt* eða *verri*.

Við mat á árangri var tekið mið af tveimur tímarpunktum; I. strax að meðferð lokinni og II. við eftirfylgd þegar þátttakendur svöruðu spurningalista.

Húðpróf

Þátttakendur voru húðprófaðir með pikkprófi fyrir vallarfoxgrasi (*Phleum Pratense*), birki (*Betula Verrucosa*), köttum og rykmaurum (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*). Allir ofnæmisvakar voru af gerðinni Soluprick og fengnir frá ALK-Abelló® í Horsholm, Danmörku. Stærð þínu (wheel) og roða (flare) var mælt í millimetrum (mm). Auk þess var svörun við jákvæðu (histamín) og neikvæðu (burðarefni án ofnæmisvaka) viðmiði mæld. Svörun ≥ 3 mm var metin sem jákvæð, en <3 mm neikvætt).

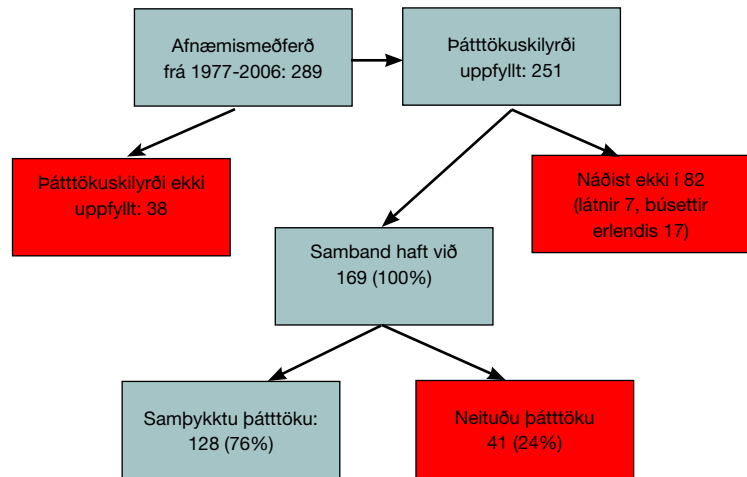
Tölfræði

Auk hefðbundinna tölfræðilegra útreikninga var tvíhliða Wilcoxon's t-prófi beitt. Kí-kvaðrat próf var notað við samanburðarmat á hópum. Allar niðurstöður þar sem p-gildi var minna en 0,05 voru álitnar marktækar. Notast var við SPSS tölfræðiforritið.

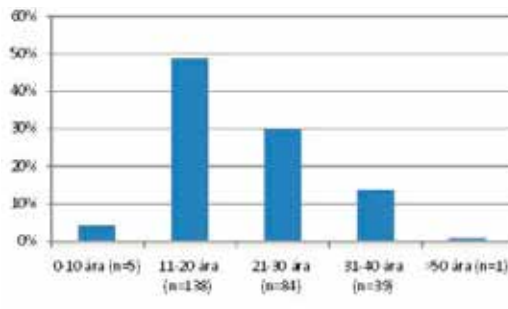
Rannsóknin var gerð í samræmi við ákvæði Helsinkisáttmálans um vísindarannsóknir á mönnum og samþykkt af Vísindasiðanefnd og Persónuvernd.

Niðurstöður

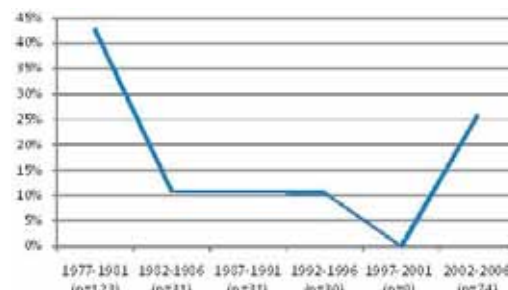
Á 30 ára tímabili (1977-2006) hófu 289 einstak-



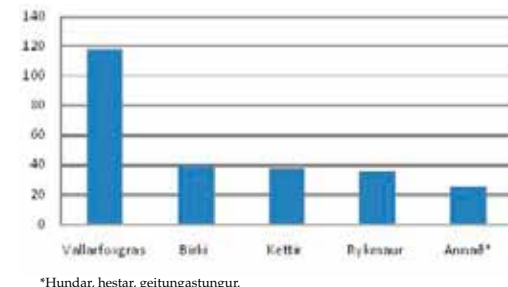
Mynd 1. Flæðirit sem lýsir hvernig lokafjöldi sjúklinga, 128, var fenginn. Í rauðu kössunum er fjöldi þeirra sem ekki tók þátt í rannsókninni.



Mynd 2. Aldurskipting við upphaf afnæmis-meðferðar á göngudeild astma og ofnæmis á Landspítala. Tölur í sviga tákna fjölda í hverjum hópi.



Mynd 3. Fjöldi (sjátt sem hluti af heild (%)) sem hóf afnæmismeðferð á göngudeild astma og ofnæmis á Landspítala á hverju 5 ára tímabili frá 1977-2006. Tölur innan sviga tákna fjölda einstaklinga.



*Hundar, hestar, geitungastungur.

Mynd 4. Fjöldi afnæmdra gegn mismunandi ofnæmisvökum.

lingar, 164 karlar og 125 konur, afnæmingu á göngudeild astma og ofnæmis, fyrst á Vífilsstöðum sem síðar varð hluti Landspítala. Skiptingu í aldurshópa má sjá á mynd 2. Fjölmennasti aldurshópurinn var 11-20 ára. Í töflu I koma fram lýðfræðilegar upplýsingar um þátttakendur í rannsókninni.

Tafla III. Niðurstöður húðprófa.

	Heildarfjöldi afnæmdra	Jákvætt ^a	Neikvætt ^b	Ný svörun ^c
Vallarfoxgras, n:	118	114	4	2
Birki, n:	38	15	23	14
Kettir, n:	39	34	5	36
Reykmaur, n:	36	8	28	5

a: Afnæmdir einstaklingar með jákvætt húðpróf.
b: Afnæmdir einstaklingar með neikvætt húðpróf.
c: Einstaklingar með jákvætt húðpróf gegn ofnæmisvaka sem ekki var afnæmt gegn.

Sjúklingar sem fengu fulla meðferð voru að meðaltali meðhöndlaðir í þrjú til fimm ár. Á mynd 3 sést hvernig fjöldi meðhöndlaðra dreifist yfir 5 ára tímabil frá 1977-2006.

Á rannsóknartímabilinu var algengast að afnæmt væri gegn vallarfoxgrasi, birki, köttum og rykmaur. Í flestum tilfellum var afnæmt gegn vallarfoxgrasi og fengu 92,2% þátttakenda slíka meðferð. Í heildina voru sjö mismunandi ofnæmisvakar notaðir til afnæmingar. Í tilvikum hesta-, hunda- og geitungaofnæmis var hlutfall afnæmdra á bilinu 1-10% og því ekki hægt að leggja tölfræðilegt mat á árangur afnæmingar gegn þessum ofnæmisvökum sérstaklega (mynd 4).

Við eftirfylgni var hlutfall þeirra sem voru einkennalausir 65,3%. Jafnframt hafði fækkað í þeim hópi sem taldi ofnæmiseinkenni sín óbreytt við lok meðferðar úr 35,8% í 28,5%, $p=0,05$, tafla II. Marktækur munur var á fjölda einkennalausra og þeirra sem versnuðu, $p=0,01$.

Áhrifaþættir á árangur meðferðar

Karlar voru oftast einkennalausir, samanborið við konur, þegar ofnæmiseinkenni voru metin við eftirfylgd, $p=0,03$.

Ekki var hægt að sýna fram á að fjölþætt heilsufarssaga, önnur en um ofnæmi eða astma, hefði áhrif á árangur afnæmismeðferðar.

Ættarsaga um ofnæmi takmarkaðist við fyrstu gráðu ættingja. 60,9% þátttakenda voru með slíka sögu og ekki var munur milli kynja. Þeir sem urðu einkennalausir voru í 70% tilfella með ættarsögu um ofnæmi marktækt oftast en þeir sem ekki höfðu jákvæða ættarsögu, $p=0,02$.

Einstaklingar með ofnæmi fyrir vallarfoxgrasi eða rykmaurum urðu frekar einkennalausir en þeir sem voru með ofnæmi fyrir birki eða köttum, $p=0,04$.

Við eftirfylgd kvörtuðu 27% undan ofnæmiseinkennum frá öðrum ofnæmisvökum en þeim sem afnæmt hafði verið gegn.

Einkennalausir reyktu frekar/eða höfðu reykt samanborið við þá sem voru verri af ofnæmiseinkennum sínum (55% vs. 40%), $p=0,02$.

Alls voru 28 (22%) með astma þegar meðferð hófst en við lok meðferðar höfðu níu orðið einkennalausir. Einstaklingar með kattarofnæmi urðu síður einkennalausir ($p=0,03$) og auk þess fengu einstaklingar með kattarofnæmi, sem ekki var afnæmt fyrir ($n=16/36$, 44,4%), frekar astma á rannsóknartímabilinu, $p=0,03$. Þeir sem þróuðu með sér astma voru jafnframt oftast með verri ofnæmiseinkenni frá efri loftvegum samanborið við einstaklinga án astma, $p=0,01$.

Allir þátttakendur voru húðprófaðir gegn fjórum ofnæmisvökum; *vallarfoxgrasi*, *birki*, *köttum* og *rykmaurum*. Alls voru 118 afnæmdir gegn vallarfoxgrasi. Við eftirfylgni voru 114 enn með jákvætt húðpróf en fjórir sýndu enga svörun. Þá voru tveir sem ekki höfðu verið afnæmdir fyrir grasi með jákvætt vallarfoxgras húðpróf við eftirfylgni. Í töflu III eru niðurstöður húðprófa teknar saman.

Alls luku 102 þátttakendur af 128 í þessari rannsókn (79,7%) að minnsta kosti þriggja ára afnæmis-meðferð. 26 manns hættu og voru ástæður brotthvarfs einkum þrjár; 1) aukaverkanir (11), 2) þungun (6 konur), 3) án ástæðu (9 einstaklingar). Algengustu aukaverkanir ($n=128$) voru húðbólgur við stungustað (68%), ofnæmislost (8,6%) og ofsakláði (7%). Ekkert dauðsfall var skráð.

Umræða

Hér hafa verið kynntar niðurstöður rannsóknar sem lagði mat á árangur afnæmismeðferðar á Íslandi á 30 ára tímabili, frá 1977 til 2006. Alls tóku 128 einstaklingar sem höfðu fengið meðferð á göngudeild astma og ofnæmis á Landspítalanum þátt í rannsókninni. Rannsóknin leiddi í ljós að árangur afnæmismeðferðar er raunverulegur og viðvarandi allt að 20 árum eftir að meðferð lýkur. Karlar fengu oftast meiri bata en konur og var munur milli kynja marktækur.

Greinarhöfundar veltu upp þeirri spurningu hvort ákveðnar lýðbreytur og/eða áhættuþættir gætu haft áhrif á árangur meðferðarinnar. Karlkyn, jákvæð ættarsaga, ofnæmi gegn grasi eða rykmaurum og reykingar höfðu öll jákvæð áhrif á árangur meðferðarinnar. Munur á árangri karla og kvenna er ekki að fullu ljós og þarfnast frekari rannsókna.

Tímalengd meðferðar hafði einnig áhrif á árangur og benda niðurstöður til að ákjósanlegast sé að meðferð standi yfir í þrjú til fimm ár svo að fullnægjandi árangur fái. Meðferð stóð yfir í skemmri tíma í um 20% tilfella og var ástæða brottfalls yfirleitt lélegur skammtímaárangur eða aukaverkanir meðferðar. Athygli vekur að

að tíðni ofnæmislosts var nokkuð há hjá rannsóknarhópnum eða 8,6%. Tíðni alvarlegra aukaverkana í erlendum rannsóknum er á bilinu 0,05-3,2%.¹⁶ Ástæða þessarar háu tíðni í afnæmismeðferðum hér á landi er ekki að fullu ljós.

Astmi með ofnæmi gegn vallarfoxgrasi batnaði frekar en hjá einstaklingum með ofnæmi gegn köttum. Kattarofnæmi hafði auk þess sterkari tengsl við þróun astma samanborið við birki og rykmauraofnæmi. Algengast var að sjúklingar með nýtt ofnæmi væru með húðsvörun fyrir köttum.

Notkun húðprófa við eftirfylgd sjúklinga í afnæmismeðferð er ekki besta leiðin til að meta árangur þó svo að sýnt hafi verið fram á að í kjölfar afnæmingarmeðferðar minnki húðprófssvörun. Þessi breyting í húðsvari er yfirleitt tímabundin og eftir eitt til þrjú ár frá lokum meðferðar fer húðprófssvörun að koma til baka og um sex árum frá lokum er talið að húðsvörunin hafi náð fullri fyrri virkni.^{17, 18} Af þessum orsökum er niðurstaða húðprófa ekki lýsandi fyrir árangur afnæmismeðferða og getur þannig skýrt mikinn fjölda jákvæðra húðprófa. Burtséð frá þessu er húðpróf gott greiningartæki á ofnæmi hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið afnæmingarmeðferð.

Fjölmargar erlendar rannsóknir hafa verið unnar til að leggja mat á árangur afnæmismeðferðar og leiða þær í ljós að afnæming er sérstaklega gagnleg við meðhöndlun á árstíðabundnu ofnæmi.^{14, 19, 20} Rannsóknarniðurstöður sýna enn fremur að meðferðin dregur ekki eingöngu úr ofnæmiseinkennum og notkun ofnæmislyfja, heldur hefur hún einnig víðtæk áhrif á meinmyndunarferla í ofnæmi.^{13, 21}

PAT rannsóknin¹⁰ var fyrsta rannsókn sinnar tegundar sem lagði mat á hvort afnæming gæti dregið úr ofnæmiseinkennum til lengri tíma og komið í veg fyrir nýmyndun astma hjá börnum með árstíðabundið ofnæmi gegn grasi og birki. Meðferð stóð að meðaltali yfir í þrjú ár. Þegar ofnæmiseinkenni þátttakenda og ofnæmislyfjaskor var metið 10 árum eftir að meðferð hófst kom í ljós að marktækur munur var á milli samanburðarhóps sem fengið hafði meðferð með lyfleysu og þeirra sem fengið höfðu raunverulega meðferð. Sá bati sem þátttakendur fengu hafði haldist og meðhöndlaðir ofnæmissjúklingar þróuðu jafnframt síður með sér astma.

Áhrif afnæmingar á ofnæmissjúklinga með astma hafa verið skoðuð ítarlega. Í rannsókn^{19, 22} var sýnt fram á marktækan mun milli samanburðarhóps og rannsóknarhóps þar sem

aðeins 22% þátttakenda sem voru í samanburðarhópi voru læknaðir af astma samanborið við 72% þeirra sem voru meðhöndlaðir gegn ofnæmi yfir fjögurra ára tímabil. Meðhöndlun á ofnæmiskvefi þar sem ýmist var afnæmt gegn grasi eða rykmaurum^{19, 23} hefur einnig gefið góða raun þar sem þessir einstaklingar þróa sjaldnar ($p < 0,05$) með sér astma samanborið við ómeðhöndlaða ofnæmissjúklinga.

Í rannsókn frá árinu 1961^{19, 24} var því lýst hvernig afnæming dró stórlega úr þróun nýs ofnæmis meðal sjúklinga sem fengu fjögurra ára afnæmismeðferð. Ekkert þeirra barna sem var meðhöndlað fékk ofnæmi ólíkt því sem gerðist í ómeðhöndluðum samanburðarhópi þar sem 25% þróuðu með sér nýtt ofnæmi. Nokkrar rannsóknir hafa lýst svipuðum niðurstöðum. Í þeim er almennt talað um að á bilinu 6-27% afnæmdra þrói með sér nýtt ofnæmi samanborið við 38-75% þeirra sem eru með ómeðhöndlað ofnæmi.²⁵⁻²⁷

Meginveikleikar rannsóknarinnar eru helst tveir. Annars vegar skortir samanburðarhóp og hins vegar er rannsóknin afturskyggn og að einhverjum hluta stuðst við minni þátttakenda. Á hinn bóginn er ljóst að mikilvægustu niðurstöður rannsóknarinnar eru ótvíræð og viðvarandi langvinn áhrif meðferðarinnar miðað við núverandi einkenni þátttakenda. Þó svo að notkun samanburðarhóps hefði rennt styrkari stöðum undir niðurstöður rannsóknarinnar má benda á að sambærilegar niðurstöður hafa fengist í erlendum rannsóknum sem ná þó í flestum tilfellum yfir styttri rannsóknartímabil en hér um ræðir.

Í ljósi þess má telja að afnæmismeðferð sé heppilegt meðferðarúrræði fyrir illa meðhöndlanlegt árstíðabundið ofnæmi. Þó verður að hafa í huga alvarlegar aukaverkanir meðferðarinnar og er sérþekking á ofnæmissjúkdómum því lögð til grundvallar hjá þeim sem beita henni.

Þakkir

Ástu Karlsdóttur hjúkrunarfræðingi og Höllu Jóhannesdóttur hjúkrunarfræðingi á göngudeild astma og ofnæmis á Landspítala er þakkað fyrir mikilvægar upplýsingar og aðstoð við framkvæmd og nálgun rannsóknargagna. Þá er starfsfólki á ónæmisfræðideild Landspítala þakkað fyrir veitta aðstoð. Síðast en ekki síst ber að nefna þá 128 þátttakendur í rannsókninni sem gerðu hana mögulega og er þeim þakkað sérstaklega fyrir.

Heimildir

1. Akdis CA. Allergy and hypersensitivity. Mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 718-26.

2. Beasley R, Keil U, von Mutius E, et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
3. Neukirch F, Pin I, Knani J, et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995; 89: 685-92.
4. Haitchi HM, Holgate ST. New strategies in the treatment and prevention of allergic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 107-24.
5. Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2002; 113:17S-24S.
6. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Rev Immunol* 2006; 6: 761-71.
7. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780-9.
8. Adkinson NF Jr. Immunotherapy for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75.
9. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1025-34.
10. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-Year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-8.
11. Virtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy* 2008; 63: 299-309.
12. Gíslason D, Guðmundsson G, Tómasson K, Sigurðarson SP, Hallas T. Maurar í húsrými á íslenskum bóndabæjum. *Læknablaðið* 2008; 94: 723-7.
13. Malling HJ, Weeke B. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: 9-35.
14. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009; In Press.
15. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 797-802.
16. Lockey RE, Windom HH. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 571-6.
17. Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Jäwihl, Wenstein HL, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52: 914-20.
18. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen I, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201.
19. Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 556-60.
20. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 89.
21. Passalacqua G, Durham SR, Global Allergy A. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-91.
22. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children – a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793-802.
23. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2048-52.
24. Johnstone DE, Crump L. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics* 1961; 61: 39-44.
25. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. 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. Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-302.
27. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205-10.

Allergen immunotherapy in Iceland 1977-2006

Introduction: The prevalence of allergy and asthma has increased rapidly over the last 3 decades and is now estimated that 25-30% of population in Western industrialized countries show symptoms of allergy or asthma. The aim of this study was to reveal the success of allergen immunotherapy (AIT) in Landspítali from 1977-2006.

Material and methods: During the study period a total number of 289 individuals underwent immunotherapy in outpatient clinic of allergy and asthma in Landspítali. A total number of 169 individuals were contacted, of whom 128 (76%) accepted to participate in the study. The evaluation was based on medical records, standardized questionnaire and skin-prick tests.

Results: Patients were evaluated on the average of 20 years after finishing treatment. 118 (92%) patients were

desensitized to grass pollen, to birch pollen (30%), cat dander (30%) and dust mite (28%). At the time of the study 67% reported to be asymptomatic or with greatly improved allergy symptoms. Males had better response to AIT than women ($p=0.04$). Participants with positive family history of allergy and/or asthma in first degree relatives also reported better response to AIT ($p=0.02$). Furthermore, AIT to grass pollen and dust mite seemed to be more effective than AIT to cat dander and birch ($p=0.04$). AIT was also shown to reduce asthma.

Conclusion: AIT for 3-5 years provides significant beneficial effect of allergy and asthma symptoms in patients who undergo such therapy. Finally, its findings support the notion that AIT may reduce the risk of new allergic manifestations.

Rikardsson SG, Löve YB, Jorgensen GH, Gíslason D, Ludvíksson BR.

Allergen immunotherapy in Iceland 1977-2006. *Icel Med J* 2010; 96: 463-8.

Keywords: allergy, allergen immunotherapy, asthma, long term effect.

Correspondance: Björn Rúnar Lúðvíksson, bjornlud@landspitali.is

Barst: 9. desember 2009, - samþykkt til birtingar: 15. júní 2010
Hagsmunatengsl: Engin