

# SLIT



## ASTA-dagarna

April 2023 i Halmstad

[ted.jakobsson@regionhalland.se](mailto:ted.jakobsson@regionhalland.se)

# Allergenspecifik Immunterapi (AIT)



**Allergen immunterapi/AIT** Rekommendationer för  
läkare och sjuksköterskor  
Revidering av tidigare rekommendationer från år 2009  
Sammanställda på uppdrag av  
**Svenska Föreningen för Allergologi 2019**

## Olika namn ...

- Allergen Immunterapi (AIT)
- Allergivaccination
- Hyposensbehandling
- Allergenspecifik immunterapi (ASIT)
- Subcutan immunterapi (SCIT)
- **Sublingual immunterapi (SLIT)**

Utbildningsmaterialet framtaget på uppdrag av SFFA med stöd från ALK under 2015-2017.

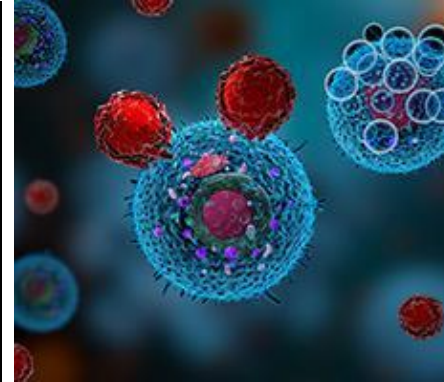
Arbetsgrupp bestående av:

*George Grantson, Allergolog, Medicinkliniken sjukhuset Varberg*

*Teet Pullerits, Allergolog, Allergimottagningen SU Göteborg*

*Inger Winnergård, Barnallergolog, Allergimottagningen för barn och ungdomar Kungsbacka*

[georae.grantson@regionhalland.se](mailto:georae.grantson@regionhalland.se) [teet.pullerits@lungall.au.se](mailto:teet.pullerits@lungall.au.se) [inger.winnergard@regionhalland.se](mailto:inger.winnergard@regionhalland.se)



# Praktisk allergibehandling

Farmakologisk behandling och Allergen Immunoterapi – SFFA 2017/2019



**Debatt**

## Pollenallergiker tas inte på allvar i svensk vård

Debattörerna: För många drabbas av sänkt livskvalitet och risk för astma

Var **tredje svensk lever med allergi**. Trots det är det slumpen som avgör hur en allergiker tas om hand i vården. I synnerhet pollenallergi tas inte på allvar utan kan ibland avfärdas som ett lättare, säsongsbetonat besvär. Allergivården måste bli mer jämlik, skriver sju representanter för astma- och allergivården.

Foto: TT, EVA GYLLFORS

## Stora skillnader i regionernas allergivård

Allergiker som bor i Skåne har mycket större chans att få rätt diagnos och en bra behandling än de som bor i Örebro. Astma och Allergiförbundets kartläggning av svensk allergivård visar att skillnaderna mellan olika regioner är obefogat stora. Avsaknaden av nationella riktlinjer och bristen på kunskap och utbildade allergiläkare gör allergivården ojämlig.

Tre miljoner svenskar lider av allergi. Trots det, och trots att det finns både bot och lindring, är allergivården fortfarande eftersatt. Brist på kunskap, allergologer och nationella riktlinjer gör att det är bostadsorten som avgör hur bra allergivård du får.

– Vår kartläggning bekräftar det vi redan visste, säger Astma och Allergiförbundets ordförande, Mikaela Odemyr.

– Det behövs en satsning på allergivården så att alla kan erbjudas den vård de har rätt till. Det ska inte vara bostadsorten som avgör om du får behandling eller inte.

Astma och Allergiförbundet har bland annat jämfört antalet allergiläkare, allergikonsulenter och allergicertifierade vårdcentraler i de olika regionerna och kan konstatera att det sammanlagda

– Bara pollenallergi kostar samhället 14 miljarder kronor varje år i sjukskrivningar och minskad arbetskapacitet, säger Mikaela Odemyr.



Publicerad den: 29 Juni 2022

Uppdaterad den: 16 April 2023

# Allergi en folksjukdom

Första kontrollerade studien ...

200 pat med gräspollenutlöst rinit/astma

Frankland et al, Lancet, 1954

- Allergisk rinit en inkörsport till allergisk astma
- Finns många bra symtomdämpande mediciner mot allergi, men ...

**AIT** kan ge symtomdämpande effekt **OCH** förändra allergins förlopp:

- Har effekt på immunsystemet
- Kan ge ca 50% reduktion av symtom
- Kan ge ca 80% reduktion av medicinbehovet
- Snabb effekt
- Långtidseffekt

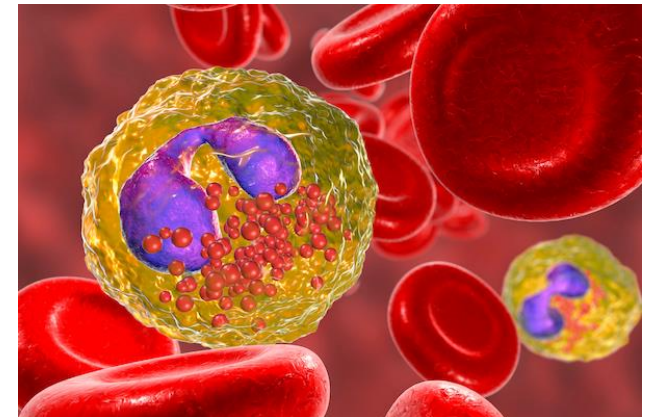


**Varney** et al, CEA, 1997; **Walker** et al, Allergy, 1995; **Rak** et al, SOSA, 1999; **Hedlin** et al, JACI, 1995

# Allergisk sjukdom


astma, rinokonjunktivit, eksem *och mycket besvär ...*

- En allergisk patient utsätts för **allergen** från omgivningen
- **Makrofager** i våra slemhinnor/hud fångar upp allergenet
- Presenterar allergenet för Th-cellerna och det utöser en **Th2-medierad** respons
- Reaktionen fortsätter och frisätter **cytokinerna** IL4, IL5 och IL13. Aktivering sker av **eosinofiler, mastceller** och **basofiler**
- Man får en allergisk **snabbreaktion**, (snuva, nyser, klåda). Efter några timmar kommer **senreaktionen**, (svullnad, nästäppa)



# Allergenspecifik immunterapi (ASIT)

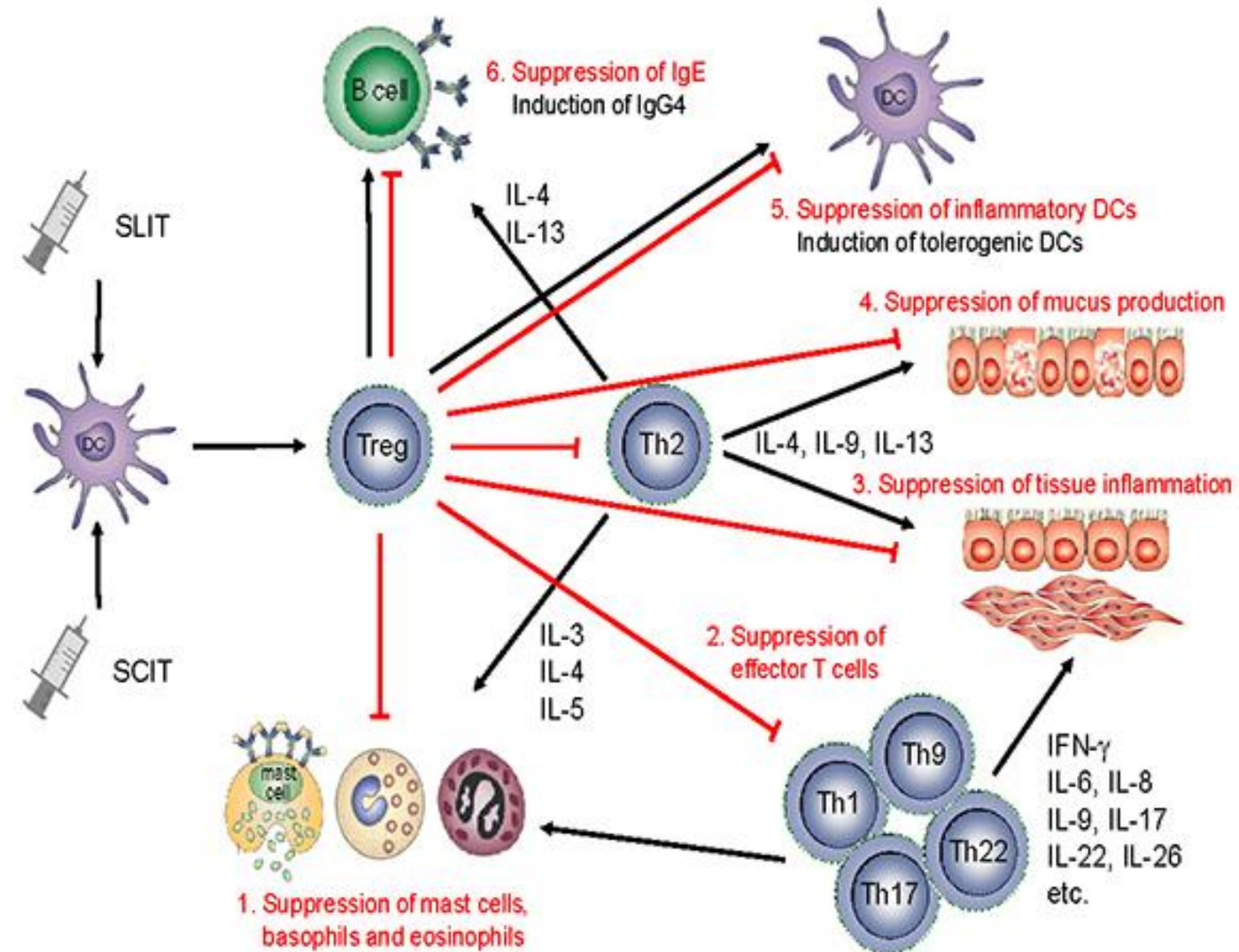
– vad sker?

- Den allergiska patienten utsätts för en **mycket stor mängd** allergener jmf med en naturlig exponering
- Immunresponsen skiftar nu, ändras från **Th2- till Th1-**medierad
- Th1-medierad respons; bildning av **IgG**-antikroppar som blockerar IgE-medierad aktivering av mastceller 
- **Cytokinen IL10** bildas; hämmar eosinofiler, mastceller och IgE-produktionen
- **Man får en försvagad snabbreaktion och svagare senreaktion**



# Med andra ord ...

- Den immunregulatoriska processen ändrar riktning
- Th2-vägen – **bromsas**
- Th1-vägen – **stimuleras**
- Önskade effekter uppstår
- Toleransutveckling sker



# Allergenspecifik immunterapi (ASIT)

– så vad innebär det?

- Man behandlar allergin genom att man **ökar immunsystemets tolerans** mot allergenet – en toleransutveckling uppnås
- Detta sker när man ger det ämne/allergen som patienten är allergisk mot genom standardiserade doser
- Således är denna behandling inte bara **symtomlindrande** utan man **behandlar även orsaken till allergin**

Så vid måttlig/svår allergisk rhinokonjunktivit, trots optimal beh.:  
Om symtomen påverkar dagliga aktiviteter, skolarbete, fritid, nattsömn eller upplevs besvärande ...

# Indikationer enligt SFFA och BLF

## Patienten ...

- Är känslig för allergen som är **svåra att undvika** eller sanera bort
- Sensibilisering påvisad med **pricktest** och/eller **specifikt IgE**
- Otillräcklig effekt av **miljöåtgärder**
- Har ett **dagligt** medicineringsbehov under längre period eller under hela året
- Har **otillräcklig effekt** av farmakologisk behandling inkl. nasala steroider
- Behöver systemiska (**tabletter**) steroider för att få symtomkontroll
- Får **biverkningar** av farmakologisk behandling
- Har **begynnande** astmasymtom; (stärker indikationen för AIT vid rinokonjunktivit)
- Har kraftigt försämrad **livskvalitet** trots adekvat behandling



Kvalstermadrasskydd

# Kontraindikationer enligt SFFA och BLF

## Patienten ...

**GZX, AZX, IZX;**  
**Gelatin** (från fisk)  
(Mannitol)  
(Natriumhydroxid)

- Överkänslighet mot något **hjälpämne**
- Malignitet eller systemiska sjukdomar som påverkar immunsystemet, exempelvis **autoimmuna sjukdomar**, immunkomplexsjukdomar eller immundefekter
- Inflammatoriska **tillstånd i munhålan** med svåra symtom, exempelvis **oral lichen planus** med munsår eller **svår oral mykos**
- Okontrollerad eller **svår astma** (vuxna FEV1 <70 %; barn FEV1 <80 % av förväntat värde EFTER adekvat behandling med astmamediciner)

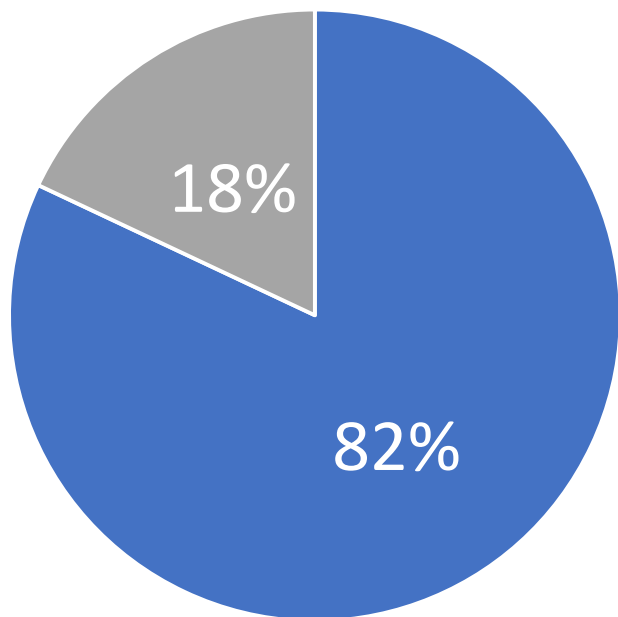
Dålig patientföljsamhet ...





# GRAZAX effekt 1:a säsongen

## Resultat



Första behandlingssäsongen

Andel förbättrade patienter i placebogruppen var 55 %

51 centra, 8 länder, n 634

Inga allvarliga reaktioner eller biverkningar

**Effekt likvärdig med SCIT**

Procentandel patienter med "bättre" eller "mycket bättre" rhinokonjunktivit symtom under första behandlingssäsongen

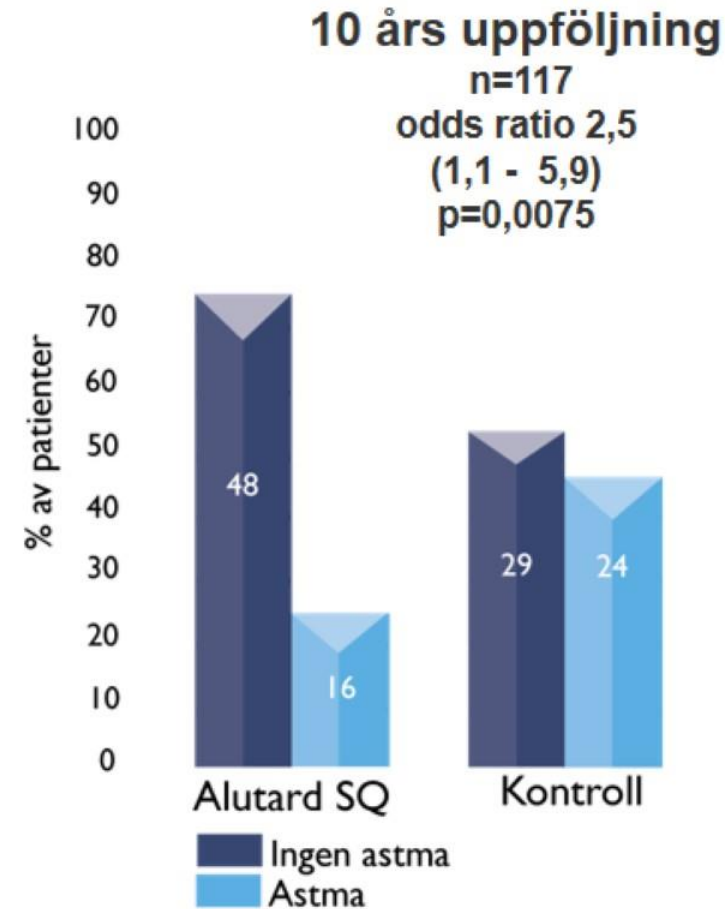
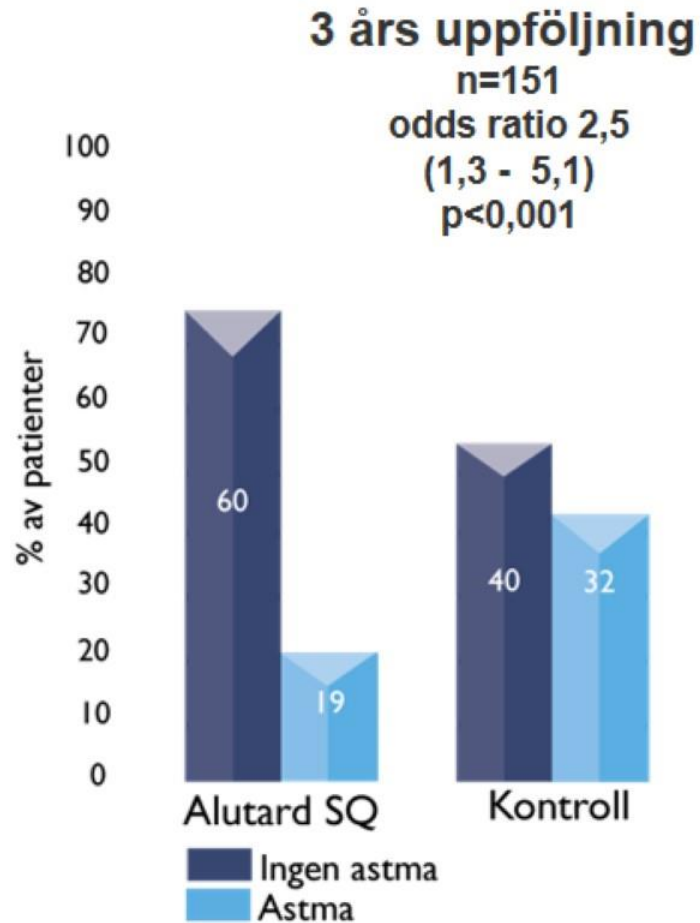
Procentandel patienter som mätte "oförändrat", "sämre" eller "mycket sämre"

## Preventive Allergy Treatment study (PAT)

10-årig studie som följer astmautveckling hos AIT-behandlade barn

- Från 5 EU länder
- N 208
- Ingen astma hos 163
- 6-15 år

- Allergisk rinit
- Björk o/e gräs \*
- SCIT mot \*



### 3 års uppföljning.

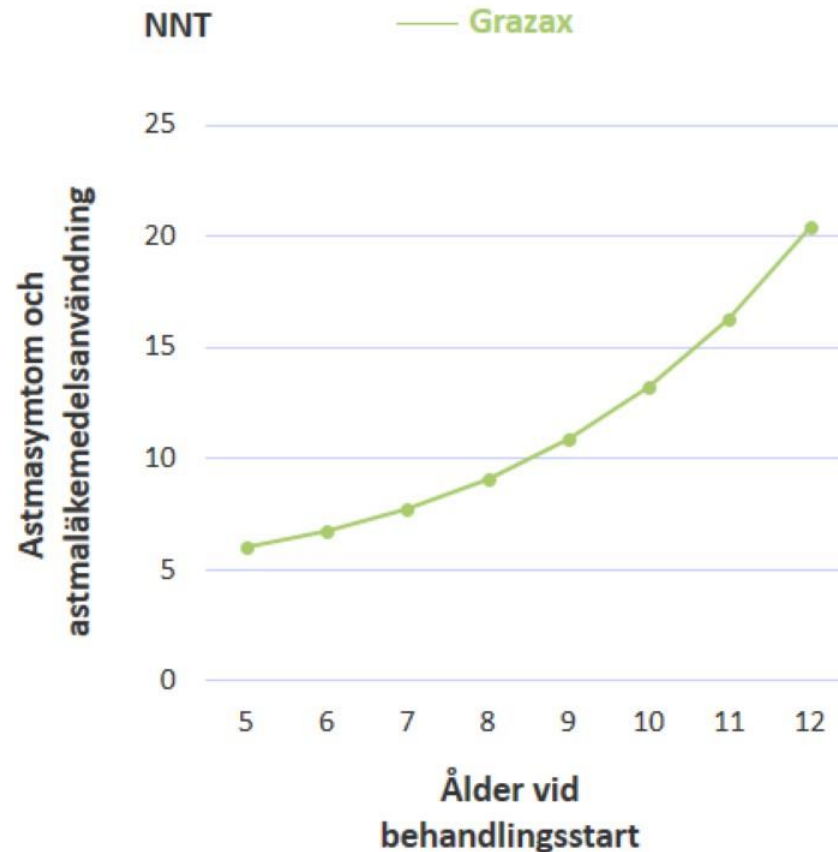
- Alutard SQ  
24 % astma
- Kontroll  
44 % astma

C.Möller et al, JACI, 2002

# GRAZAX<sup>®</sup> Asthma Prevention Trial (GAP)

Femårig studie som följer barn med gräspollenrinit vid inklusion för att studera astmautveckling.  
3 års aktiv AIT-behandling med tablett + 2 års uppföljning efter avslutad behandling

- Gräspollen-allergiker
- N 812
- 5-12 år
- Beh. i 3 år
- Uppföljn. i 2 år



Post hoc analys:  
NNT för att förhindra  
astmasymtom och  
astmamedicinering vid  
AIT-behandling minskar  
med lägre ålder

# AIT ur ett samhällsekonomiskt perspektiv

## Allergenspecifik immunoterapi vid behandling av allergisk rinit

### – Behandlingseffekter, kostnader och kostnadseffektivitet

Lars Bernfort  
Ulla Nyström Kronander

**CMT Rapport 2012:1**

Omslag och layout: Sussanne A. Larsson 2002.  
Tryckeri: LiU-tryck, Linköpings universitet  
LIU CMT RA/1201  
ISSN 0283-1228  
eISSN 1653-7556

- *Sammantaget talar den publicerade evidensen enhålligt för att ASIT, jämfört med enbart symtomatisk behandling, är en kostnadseffektiv behandling.*
- *Detta talar för att det kan vara motiverat med en bredare användning av allergenspecifik immunoterapi i Sverige, och inte bara riktat till patienter för vilka symtomdämpande behandling inte ger tillfredsställande resultat.*



# Allergivaccination (AIT) i Sverige 2022

Samtlig AIT (injektions- samt tablettbehandling)

Antal patienter som behandlas med AIT 2022:

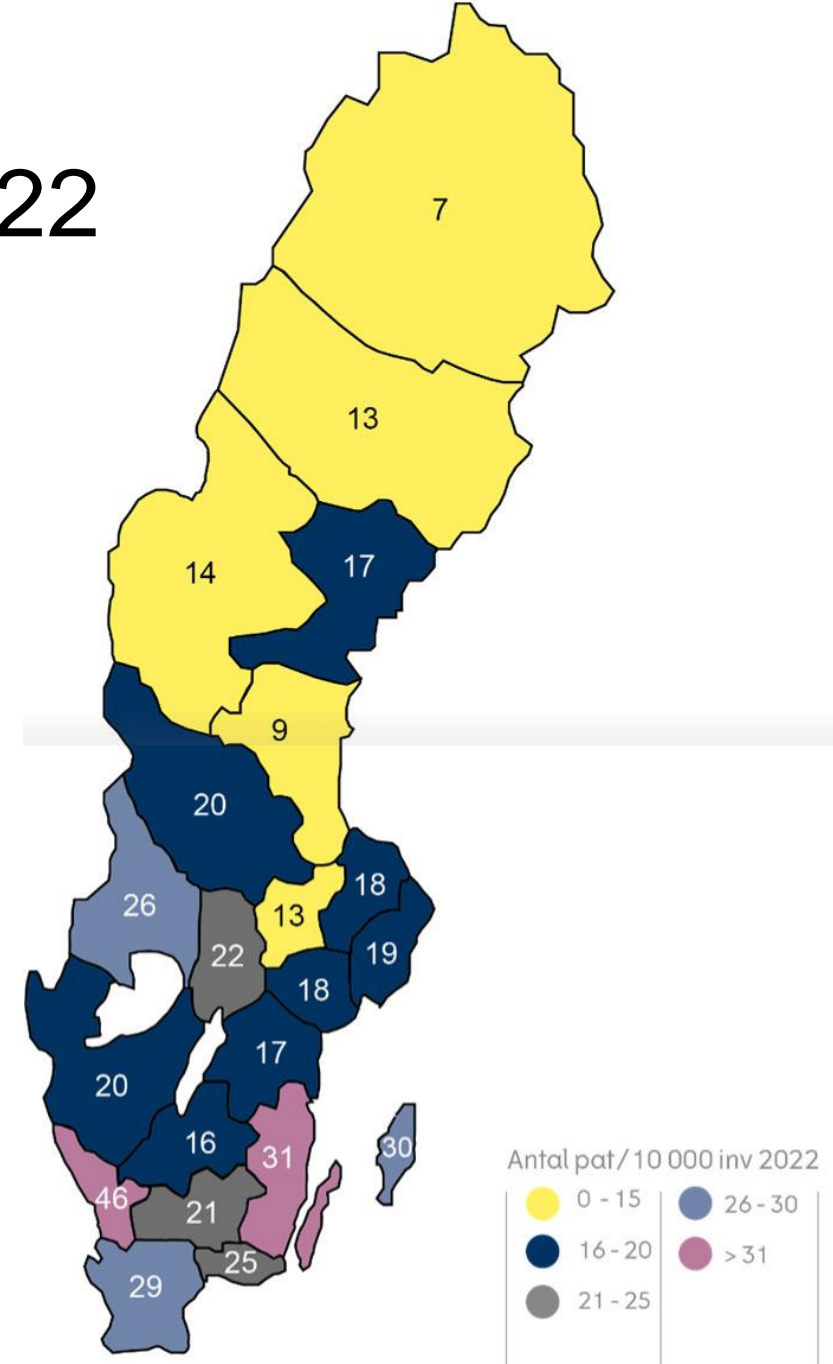
20 330<sup>1</sup>

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

*Vad är lagom nivå?*

**Genomsnitt Sverige:**

**21 behandlade patienter/10 000 invånare**



1. Socialstyrelsen 2021

## Praktisk SLIT-tablettbehandling



Grazax sedan 2009 från 5 år

Acarizax sedan 2017 från 12 år

- Nyare terapiform än SCIT
- Kan tas hemma
- Gynnsammare biverkningsprofil
- Enklare för patienten men ställer högre krav på följsamhet
- Mindre resurskrävande
- Inga restriktioner rörande träning
- En registrerad produkt för gräspollenallergi – **GRAZAX, från 5 års ålder**
- En registrerad produkt för kvalsterallergi – **ACARIZAX, från 12 års ålder**



*2024 från 5 år???*

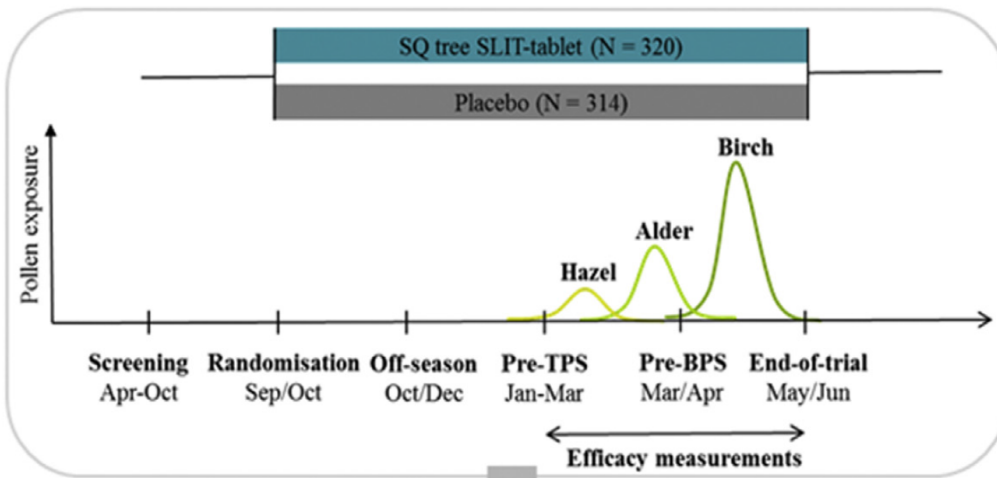
### ***Viktiga frågor vid SLIT***

- Startbesök första tabletten
- Uppföljning via telefon?  
*Hur ofta?*
- Återbesök efter 1 år
- Enklare för patienten men ställer högre krav på följsamhet; *hur hantera biverkningar och compliance/följsamhet?*

Vuxna – även indikation astma

# Safety and efficacy of the SQ tree SLIT-tablet

The trial demonstrated that the SQ tree SLIT-tablet was safe and had a significant and clinically relevant effect during the birch and tree pollen seasons in adolescents and adults with moderate-severe birch pollen induced allergic rhinoconjunctivitis despite use of symptom-relieving medication

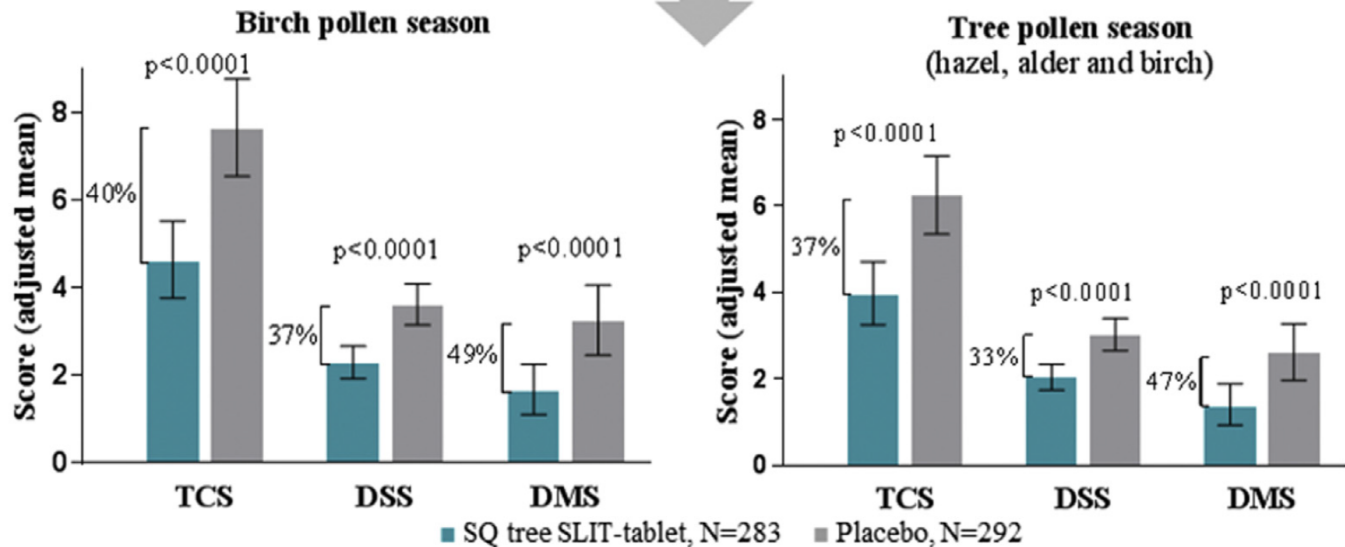


SQ Tree SLIT  
N = 320

Placebo  
N = 314

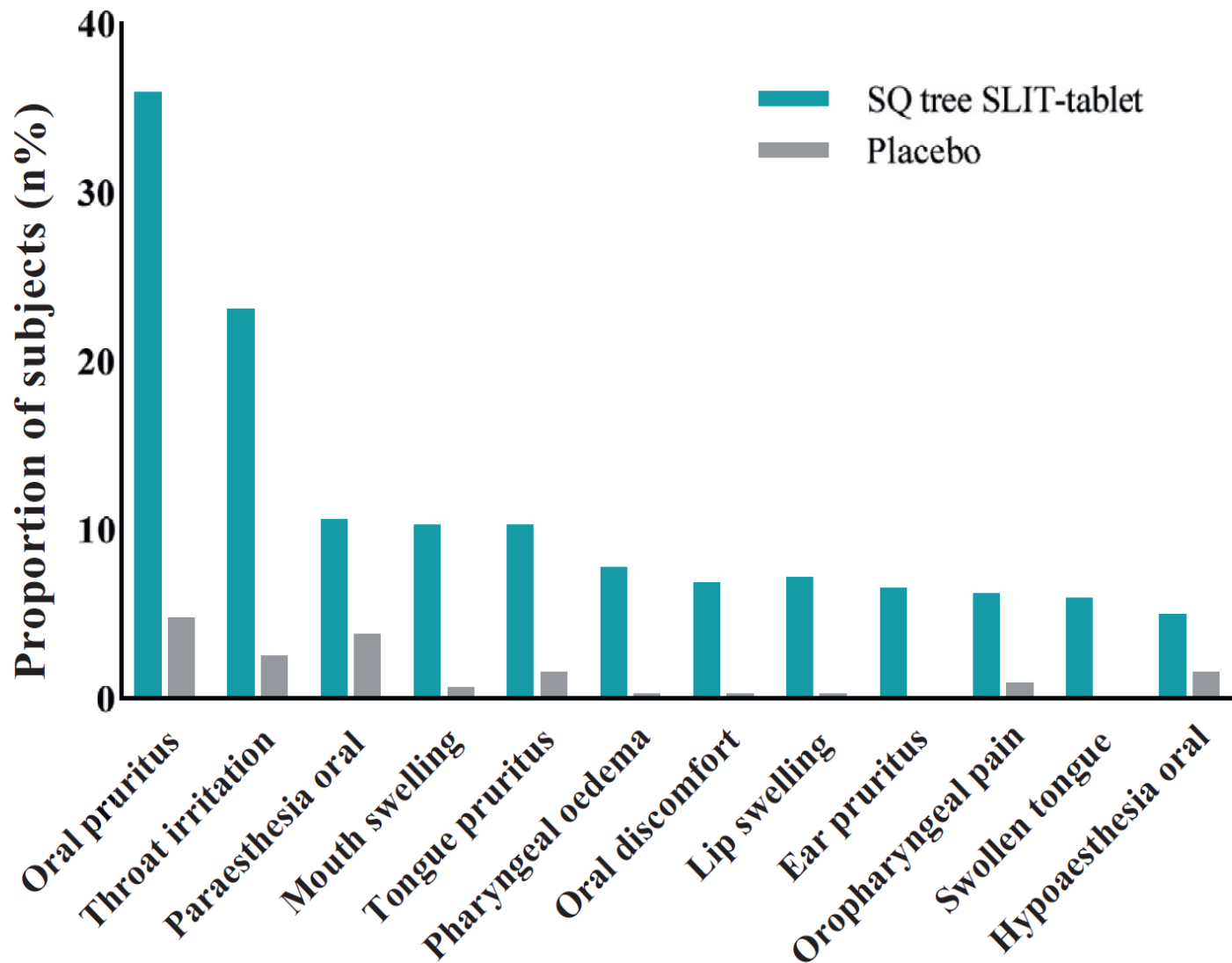
*Itulazax från 12 år,  
under 2025???*

- För vuxna, sedan 2019
- Vid måttlig/svår allergisk rhinokonjunktivit
- Standardiserat björkpollenextrakt (*Betula verrucosa*)
- I studien 12-65 år
- 9 % under 18 år
- Ingen skillnad mellan ungdomar eller vuxna



BPS: birch pollen season, DMS: daily medication score, DSS: daily symptom score, SLIT: sublingual immunotherapy, TCS: total combined score (sum of DSS and DMS), TPS: tree pollen season





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

Majoriteten av biverkningar gick över inom 1-2 veckor

- Inga anafylaxier
- Inga fall av obstruktivitet
- Ingen rapporterad användning av Adrenalin
- Inga dödsfall

#### Avbröt pga biverkningar:

- Aktiv grupp – 8 %
- Placebo grupp – 2,5 %

**Biedermann et al, JACI 2019**

Studien till grund för godkännande av Itulazax

# Tids förslag på uppstart

- Januari – **Grazax**
- Februari – **Grazax**
- Mars – **Acarizax** (även övriga tider)
- April – **Acarizax** (även övriga tider)
- Maj – juni – juli
- Augusti – Planering samt SCIT starter
- September – Planering samt SCIT starter
- Oktober – **Itulazax**
- November – **Itulazax**
- December – **Itulazax/Grazax**



”Vid säsongallergi rekommenderas att SLIT startas minst 4 månader före säsongstart för att uppnå effekt redan första året.”

J.Konradsen, M.Arvidsson,  
Läkartidningen. Volym 113, 2016

SLIT enligt ”Helsingborgsmodellen”; med Camilla Sjölin

# Behandling med SLIT-tablett – i praktiken

- Genomgång hur tablett tas ur blisterförpackningen
- Sjuksköterskan visar, förälder ger tablett
- (Läkare tillhands för ev. frågor)
- Patienten kvar i (20) – 30 minuter
- Genomgång av ev. symtom i mun och svalg ...
- Vad **gör man hemma ifall besvär** med symtom
- Daglig tablett i 3 år – *hur skall strategin vara?*
- För effekt till första pollensäsongen – starta senast 4 månader före (Start 2-3 månader före kan ge viss effekt)

## ***Att lägga under tungan ...***

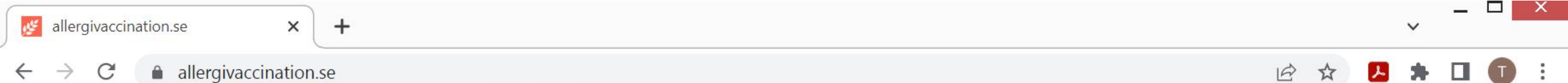
- Tas ur förpackn. – torra fingrar
- Lagg under tungan, till vänster eller höger
- Dra fingret mot tandraden
- Löses på sekunder
- Ej svälja 1:a minuten
- Ej dricka/äta på 5 minuter

## ***Appen Allergivaccination ...***

**Glöm inte utvärderings blanketter;**

Före start – checklista patient – utvärdering behandling

# allergivaccination.se



# allergivaccination

## Välkommen

Det här en hemsida för dig som blivit förskriven ACARIZAX®, GRAZAX® eller ITULAZAX®. Du loggar in med varunummer (Vnr), som du hittar på framsidan av din läkemedelsförpackning.

Välj läkemedel



Ange Vnr nummer (6 siffror)

Logga in >



# Några praktiska råd vid starten ...

- Om man glömmer att ta en tablett går det bra att ta den senare samma dag
- Ta **inte dubbel** dos för att kompensera för en glömd tablett
- Lokala biverkningar behandlas med **antihistamin**
- **Borsta inte tänderna** precis innan tablettintag
- Tvätta händerna efter tablettintag
- Tag inte tablett om du tappat eller dragit ut en tand, eller genomgått annat ingrepp i munhålan. Behandlingen avbryts under 7 dagar för att ge munhålan tid att läka
- Om patienten är ett barn med astma som får en förkylning, avbryt behandlingen till infektionen klingat av



## Dubbla tabletter

- Minst 4 veckor innan nästa tablett
- Första 4 veckor, delat morgon-kväll
- Sedan samtidigt – 5 min emellan

# Vanliga biverkningar

- Munklåda
- Svullnadskänsla/klåda i halsen
- Munödem
- Svullna läppar
- Öronklåda
- Nysningar

## Råd vid biverkningar

- Antihistamin så länge som behov finns, 2-4 ... veckor
- Vid halssymtom, spotta ut saliven istället för att svälja
- Lägg tabletten mellan läpp och tandrad, över eller underkäke
- Tag **en halv tablett** under begränsad tid
- När biverkningar avklingat återgå till ordin. admin.
- Vi kvarvarande besvär överväg SCIT

## Klinisk erfarenhet från arbetsgruppen SFFA

Biverkningar i de flesta fall milda till måttliga. Startar tidigt i behandlingen. Pågår minuter till timmar efter intag av tabletten. Tenderar att försvinna spontant efter 1-7 dagar

# Erfarenheter i landet – Itulazax/IZX – till barn

## Tillfrågade 13 kliniker, Malmö till Umeå

- Från 8-15 år, median 12 år
- Antal barn med IZX/mott – median 20
- Andel avbrytande pga biverkningar – 0-26 %
- Allvarliga biverkningar: 4 barn totalt; ffa hudblåsor, urtikaria

Data från föreläsning Maria Ingemansson, ALB på KS

## Praktiska erfarenheter med Itulazax

- En hel tablett vid startbesöket
- Sedan 0,5 tablett första 2 veckor
- Därefter 1 tablett dagligen
- Antihistamin dagligen första 4 veckor

## Jämför med rapporten ...

”AIT-rutiner. Från Luleå till Lund.”

Uppsala 12 mars 2019. Av Åsa Neuman

# Dålig compliance/adherence

*eller orsaker till avbrytande av behandlingen ...*

- **Biverkningar** (viktigt med bra råd och stöd första tiden)
- **Glömmer** (goda råd och tips för en bra strategi) \*
- **Tröttnar** (viktigt med motivation och uppmuntran) \*
- Dålig effekt (Inte förstått vikten av att ta tabletten (6) – 7 dagar/vecka)
- Mottagningen har förlorat uppföljningen med patienten
- \* **Upp mot 50 % av non-adherence är ett aktivt val!**



# Att bygga strategier – för dem och för er

- Vad är viktigast för **denna** patienten? Målet med behandlingen?  
*Motivationen byggs upp. Relationen med ungdomen själv.*
- Mer patient utbildning? Prata om utmaningar; biv och följsamhet
- ”Behandlingskontrakt”?
- Hur, när, var ta tablett? **De yngsta:** Förälder står bredvid, (s k DOT)?
- **Regelbundna kontroller; telefon, digitalt och/eller fysiskt?**

# Uppföljning viktig för följsamhet

Initiering av behandling

Kontakt innan 30 dagar/första förp.

Kontakt efter varje säsong/årligen !

The screenshot shows the GRAZAX patient portal. At the top left is the GRAZAX logo. To the right is a 'Logga ut' button. Below the logo is a navigation menu with items: Start, Om GRAZAX, Test, Glöm inte, Broschyrer, Frågor och svar, Återbesök, and Kontakt. The main content area features a section titled 'Här kan du få hjälp att komma ihåg att boka ett återbesök' (Here you can get help to remember to book a follow-up). This section includes an image of a smartphone displaying the app, a paragraph of text explaining the importance of follow-up for pollen allergy treatment, and a text box with the phone number '0769 43 25 88' for SMS reminders. To the right of this section are three promotional cards: 'FAQ' with a doctor icon and the text 'VANLIGA FRÅGOR OCH SVAR OM GRAZAX?', 'Hjälpsmedel' with an image of a medicine bottle and the text 'GLÖMMER DU TA DIN TABLETT?', and 'Mer om allergi & senaste pollenrapporten på pollenkoll.se'. Each card has a 'Klicka här' button.

Följsamhetshjälp på  
**Pollenkoll.se/patient**

Login:

User: grazax

Password:grazax123

# SLIT enligt "Helsingborgsmodellen" – *uppföljning*

- **Vid starten på mottagningen** – aktivera 1177 och ge information om appen ***Allergivaccination***
- Ber patienten logga in på **1177**, visar vilken mottagning, förklarar hur det fungerar
- Efter 2-3 dagar, stämna av ev. biverkningar
- Efter 10-14 dagar, stämna av ev. biverkningar
- Efter 1 månad, stämna av hur det fungerar
- Efter 3 månader, uppföljning av följsamhet och ev. biverkningar
- Efter 6 månader, uppföljning av hur det fungerar
- Efter 1 och 2 år uppföljning av effekt
- Efter 3 år avslutsuppföljning

# Eller enligt ALK's uppföljningsformulär ...

## Kontroller enligt ALK's uppföljningsformulär

- Vid behandlingsstart
- Efter en vecka (per telefon av sjuksköterska; följsamhet, biverkningar ...)
- Efter en månad (via inskickat formulär samt telefonkontakt läkare)
- Efter 3-4 månader (via inskickat formulär)
- Efter pollensäsongen (via inskickat formulär samt läkarbesök)

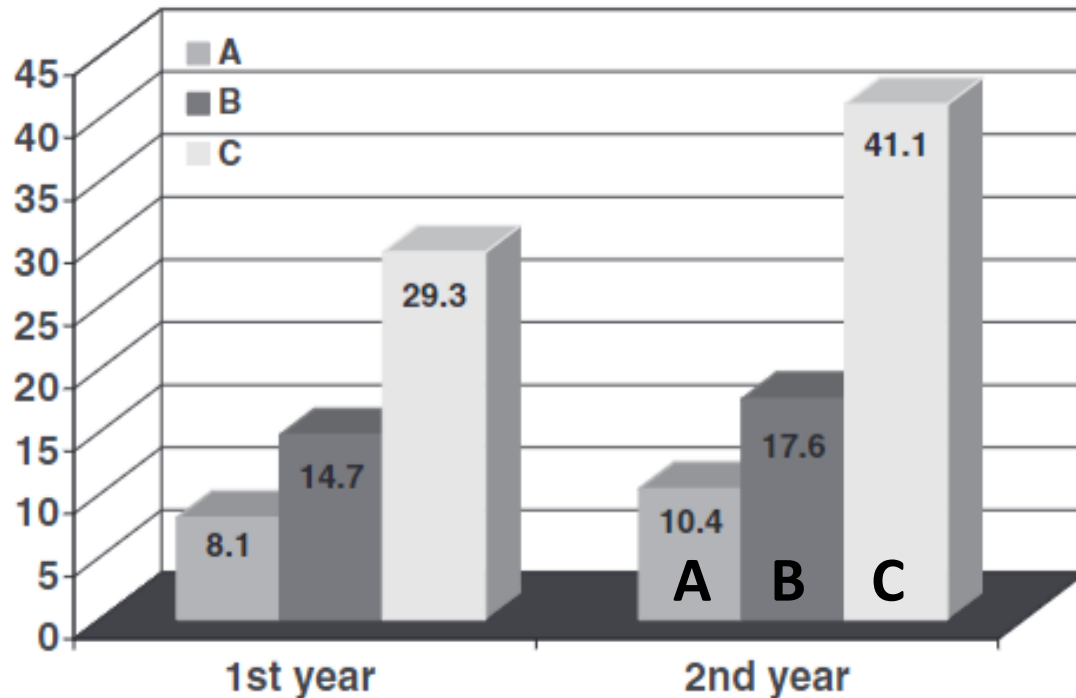
**Avbrytande sker oftast pga biverkningar; ingen relation till reaktion efter 1:a tabletten**

<https://www.alk.se/vardpersonal/information-och-ladda-ner-material>



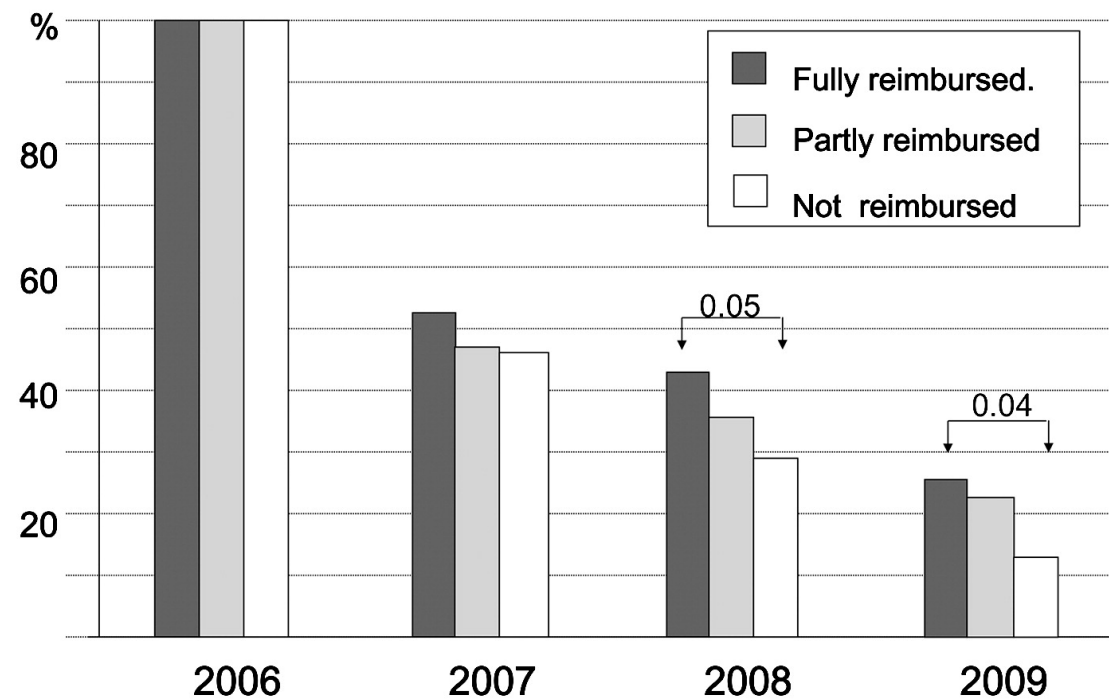
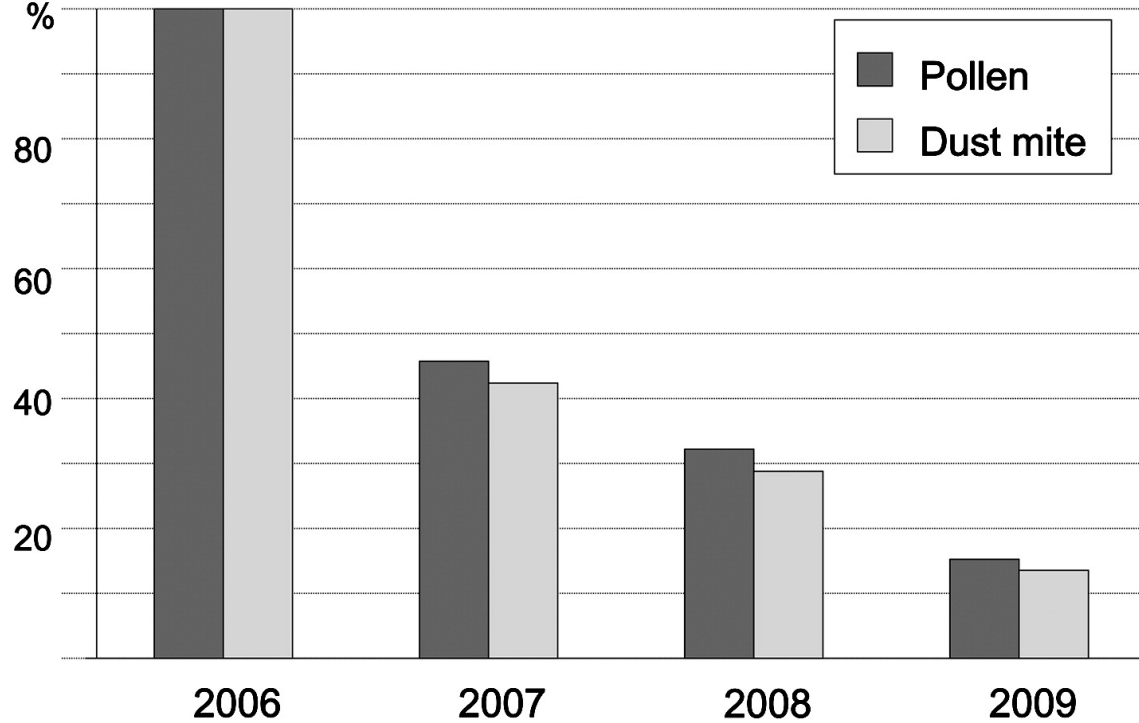
# Gles uppföljning ger fler barn som hoppar av

SLIT-studie på 300 barn, 6-16 år, gräs eller kvalster. 100 barn/grupp, A-B-C.



- A = 4 besök/år
- B = 2 besök/år
- C = 1 besök/år

**Figure 1** Percentage of patients who withdrew from treatment (SLIT) during the first, and the second year among those who had four clinical visits per year (Group A), two clinical visits per year (Group B) and one clinical visit per year (Group C).



How adherent to SLIT prescriptions are patients?

The manufacturers' viewpoint

- Percentages of SLIT treatments still ongoing at 1, 2, and 3 years after the initial prescription.
- **Upper panel**, Percentages for pollens and house dust mite SLITs.
- **Lower panel**, Percentages according to the reimbursement modality.

Significant  $P$  values are indicated above the bars.

Kommentar att kontroll frekvensen kan påverka ...

# Reflektioner kring SLIT i Sverige – 2023

- AIT med SLIT är i ökande
- Mycket sällan tillbud vid SLIT på barn
- Vi gör olika över landet
- Rutiner anpassade till lokala förhållanden
- Rutiner anpassade till mottagningens storlek
- AIT – ett område under ständig utveckling