

Allergi – en kronisk sygdom der kan kureres

Allergi medfører sygdom og stort ubehag for de berørte, men der er mulighed for lindring og behandling og ny forskning udvikler stadig bedre behandlinger

Af Jørgen Nedergaard Larsen, ALK A/S

Allergi er i dag den hyppigste sygdom blandt unge voksne, og alt tyder på, at vi i de kommende år vil se den sprede sig også til de ældre årgange. Allergi koster samfundet dyrt i sygedage, tabt uddannelse og nedsat produktivitet på arbejdsmarkedet. Den nuværende behandlingspraksis fokuserer på symptomlindring, på trods af at allergivaccination har potentiale til at vende udviklingen.

Allergi er et undervurderet samfundsproblem

For nogle år siden begyndte Mette at lide af sommerforkølelse. Næsen løber og øjnene klør. Det er ikke fordi hun egentlig føler sig syg, men det kan være svært at koncentrere sig på arbejdet. Ofte vågner hun om natten og kan ikke få den nødvendige hvile. De røde øjne gør det besværligt at se frisk og veloplagt ud. Mette har godt nok været hos lægen, og hun har fået både spray og tabletter, men hun synes ikke rigtig, hun kan komme ovenpå. Hun er også ked af, at hun er årsagen til, at kollegerne ikke kan have vinduet åbent i den dejlige sommervarme.

På trods af at allergi ikke betragtes som en alvorlig tilstand tegner der sig et nok så betydeligt folkesundhedsproblem. I en nylig dansk undersøgelse blev det påvist, at livskvaliteten blandt allergikere med høfeber og astma er nedsat på niveau med patienter, der lider af sukkersyge og hjerte-kar-sygdomme [1], og en amerikansk undersøgelse viste, at høfeber ligger nummer et på listen over sundhedsrelaterede tab for amerikanske arbejdsgivere [2].

Hvor er det da, vi skal sætte ind for at vende udviklingen? For det første må vi erkende, at problemerne ikke løser sig selv. For nogle aftager besværet ganske vist med alderen, som udtryk for at man lærer at leve med sine symptomer og undgå allergenerne, men det overordnede billede er, at allergi er en kronisk sygdom med tendens til forværring med tiden. Forværring forekommer enten i form af stadig sværere symptomer, f.eks.

kan høfeber udvikle sig til astma, eller i form af at nye allergier støder til.

Behandlingsmuligheder

Speciallæger i allergi integrerer fire elementer i behandlingen af allergiske sygdomme [3]. Udredning og rådgivning skal sikre, at man er klar over, hvad man er allergisk over for, og hvilke forholdsregler man kan tage. For de enkelte allergikilder skal patienterne uddannes med henblik på at reducere eller undgå eksponering. Lægen skal sikre sig, at patienten forstår optimal brug af symptomdæmpende medicin, og endelig vurderes muligheden for allergivaccination.

Allergivaccination er den eneste behandling, som kan ændre

Automatiserings Specialisterne:

Fastfaseoprensning SPE, Filtrering, pH-måling, Reaktionsmonitoring, Automatisk Vejestation, robotløsninger til generel væskehåndtering.



Liquidhandlere, HPLC / GPC / LC- kromatografi fra Gilson Inc. .
Spektrofotometre fra Scinco & Picodrop.
TLC / HPLC udstyr fra CAMAG.
Reaktionsudstyr fra Radleys.
ProteinPro, OligoPro & MicroPro fra AATI mv.



Salg og service af Gilson pipetter.

Akkrediteret kalibrering af alle fabrikater pipetter

 **DANAK** akkreditering nr. 482.



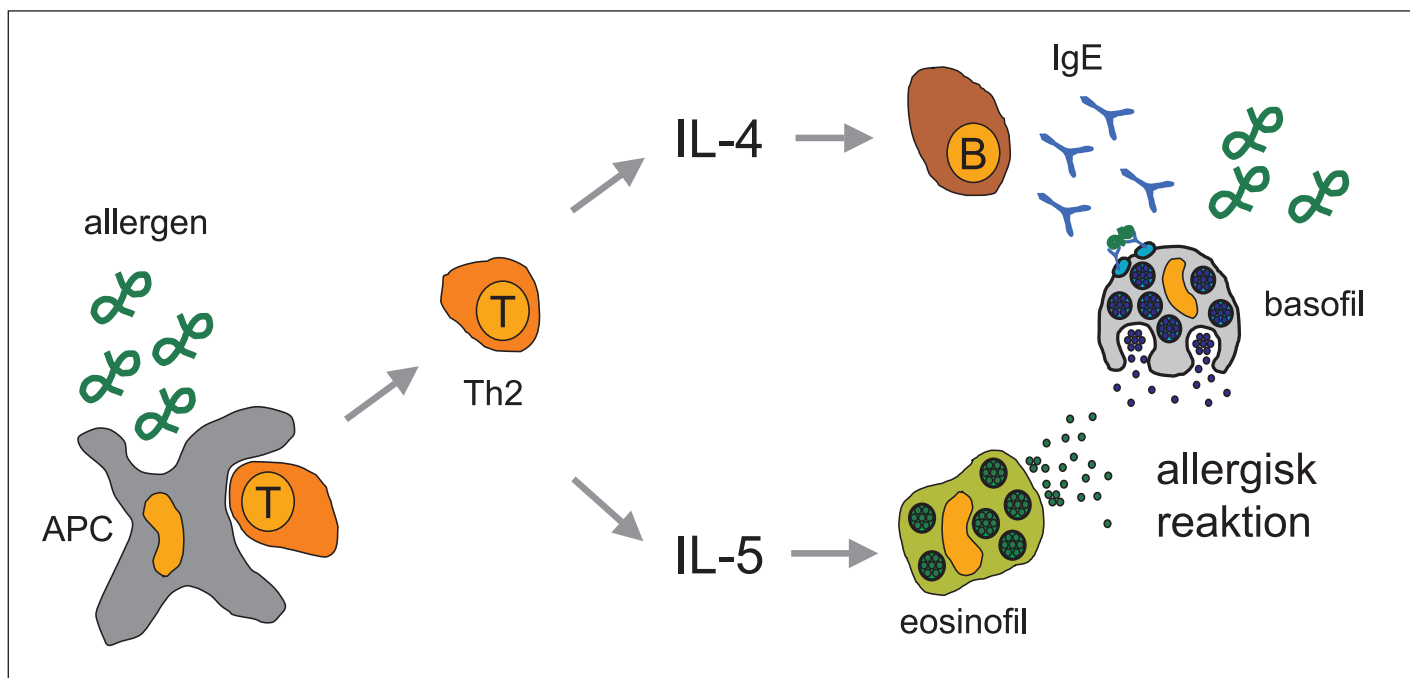
Helt nyt koncept for allergivaccination fra dansk firma

Traditionel allergivaccination medfører en del lægebesøg, idet vaccinationen skal foretages under behørig overvågning pga. en lille risiko for, at der tilstøder et allergisk anfald. Til behandling af græspollenallergi findes der i dag et alternativ, idet det danske firma ALK A/S for nylig lancerede et helt nyt koncept for allergivaccination, en smeltetablet, som patienten selv kan tage derhjemme. Resultaterne fra det kliniske udviklingsprogram tyder på, at tabletterne virker lige så godt som indsprøjtningerne, og at effekten på samme måde fortsætter, efter at behandlingen er afsluttet.



Biolab A/S
Sindalsvej 29 DK
8240 Risskov
Telefon 8621 2866
E-mail: sales@biolab.dk

www.biolab.dk



Figur 1. Den allergiske reaktion. Allergenet kommer ind i kroppen via luftvejenes slimhinde. Her optages det af antigenpræsenterende celler, som vandrer til de lokale lymfeknuder, hvor der sker en stimulation af T-celler, som er specifikke for det pågældende allergen. T-cellerne vandrer tilbage til slimhinden og udsender signalstofferne IL-4 og IL-5. IL er forkortelse for interleukin, et signalstof, som aflæses af celler i immunsystemet (leukocyter). IL-4 påvirker antistofproducerende B-celler til at producere allergiantistoffet IgE og IL-5 tiltrækker og aktiverer eosinofile celler.

sygdommens forløb. Efter behandling med injektionsbaseret allergivaccination bliver ca. 40% kureret, i den forstand at de ikke igen kommer til at opleve behandlingskrævende symptomer. Ca. 40% oplever en markant forbedring og skal efterfølgende blot tage medicin i spidsbelastningssituationer, mens resten oplever en mindre forbedring i deres tilstand. Behandlingen vender udviklingen, lindrer symptomerne, nedsætter medicinforbruget og forebygger forværring. Lad os i det følgende se nærmere på hvordan.

Allergi er en sygdom i immunsystemet

Allergisk sygdom forekommer i forskellig sværhedsgrad typisk i luftvejene, i huden og i mave-tarm-kanalen. De vigtigste sygdomme er høfeber og astma, men allergiske patienter har ofte flere symptomer samtidig forårsaget af den samme allergi. Allergisk sygdom er variabel, idet symptomerne udløses ved indånding af det allergen, man er allergisk over for. Græspollen-allergikere er altså ikke syge om vinteren.

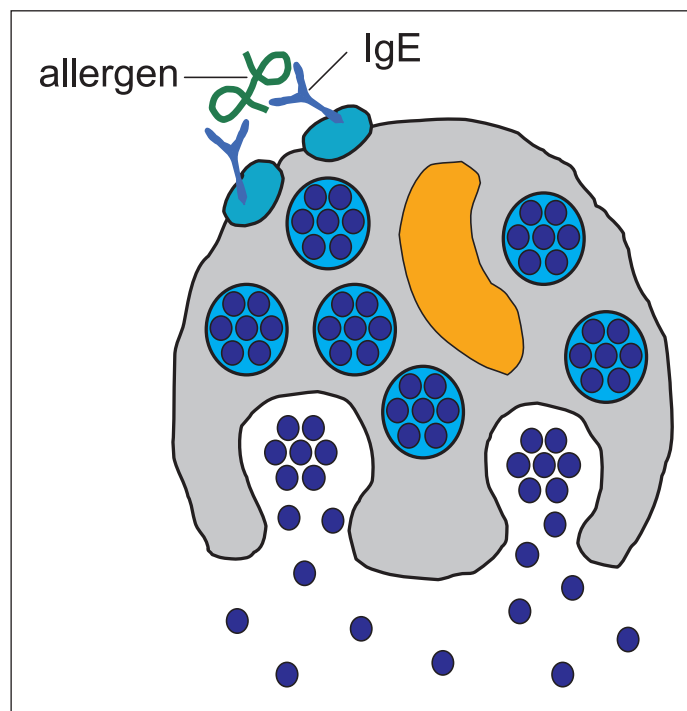
Høfeber, som ikke har noget med hø at gøre, er en allergisk inflammatorisk tilstand i slimhinden i øjne og næse. Astma er en inflammatorisk tilstand i lungerne. Da det jo er den samme slimhinde, har stort set alle astmapatienter også symptomer fra øjne og næse, og ca. halvdelen af høfeberpatienter oplever vejtrækningsbesvær. I virkeligheden kan man sige, at allergi er en sygdom i immunsystemet.

Den allergiske reaktion var egentlig tiltænkt parasitter

Den allergiske reaktion på harmløse allergener kan siges at være en misforstået kraftig reaktion, som egentlig var tiltænkt parasitter. Den forløber typisk i to faser: en straksreaktion, som forekommer 5-15 minutter efter eksposition, og en senfasereaktion, som kan forekomme 8-24 timer senere.

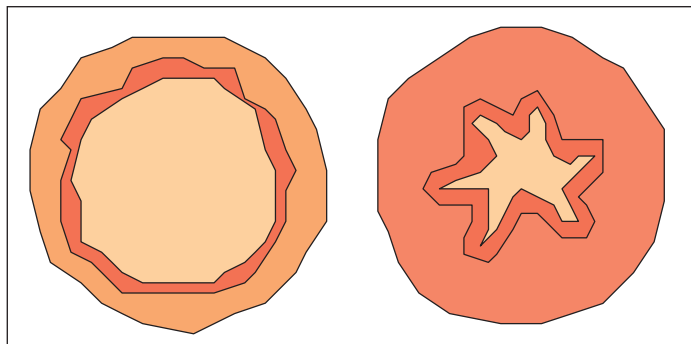
Straksreaktionen, som skyldes en nærmest eksplosionsagtig frigivelse af kemisk og fysiologisk aktive stoffer fra armerede celler som basofile- og mastceller, udløses ved krydsbinding af allergiantistof (IgE), som sidder i receptorer på overfladen af cellerne. Denne reaktion er ganske effektiv til bekæmpelse af en levende parasit.

Senfasereaktionen er en inflammatorisk proces. Inflammation ses typisk på hud og slimhinde som et rødt, hævet område og er et immunologisk alarmberedskab, som kan udløses af angreb af bakterier eller parasitter. For at gøre området tilgængeligt for immunsystemet bliver de lokale blodkar utætte, og væske, proteinstoffer og celler lækker ud i vævet, som derved hæver og bliver rødt og irriteret. Inflammatoriske celler tilkaldes og aktiveres. De vigtigste inflammatoriske celler er eosinofile og basofile celler, samt T-celler.



Figur 2. Degranulering af basofil celle. Krydsbinding af IgE på cellens overflade fører til umiddelbar frigivelse af oplagrede stoffer, først og fremmest histamin, men også proteaser og kemotaktiske stoffer. Endvidere udsendes cytokiner, leukotriener og prostaglandiner.

I lungerne bevirker den allergiske inflammation tre reaktioner fra vævet: 1) muskulaturen omkring bronkierne trækker sig sammen, 2) slimhinden hæver, og 3) der afsendes store mængder slim. Hvis vi nu tænker på parasitten, er dette en fornuftig reaktion. Ormen skal hostes op, så vi gør lufrøret mindre, hvilket medfører forøget lufthastighed, og slimen gør det svært for ormen at finde fæste. Men mod et harmløst pollenprotein er dette en uforholdsmæssig kraftig reaktion, som i sin yderste konsekvens kan medføre døden pga. luftmangel.



Figur 3. Allergisk inflammation i bronkierne. Skitsen viser, hvordan allergisk inflammation bevirker, at bronkierne snører sig sammen, samtidig med at slimhinden hæver. Luftens passage besværliggøres yderligere af, at slim afsendes i det forsnævrede lufrør.

Allergivaccination

Kært barn har mange navne og allergivaccination kendes også under betegnelserne allergen specifik immunterapi eller hypsensibilisering. Allergivaccination har været brugt i hundrede år, siden englænderen Noon i 1911 første gang beskrev, hvordan indsprøjtning af små mængder pollenekstrakt under huden kunne lindre symptomerne hos pollenallergiske patienter [4]. Men det var først gennem udviklingen i 1970'erne af videnskabelige metoder til at kontrollere den variation, der altid findes i råvarer fra naturen, at vaccinerne blev standardiserede og dermed ensartede i sammensætning fra produktion til produktion. Meget af den banebrydende forskning såvel klinisk som laboriemæssigt, der ligger til grund for den forbedrede standardisering, blev udført i Danmark gennem projektet Dansk Allergen Standardisering 1976, DAS 76.

De forbedrede vacciner kunne nu dokumenteres i randomiserede dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede kliniske forsøg, og allergivaccination er i dag en dokumenteret sikker, effektiv og reproducerbar behandling. I 1998 publicerede WHO sin anbefaling af allergivaccination til behandling af høfeber og astma af udvalgte patienter [5]. Behandlingen skal helst foretages på en specialiseret klinik, da der er en lille risiko for, at vaccinationen udløser et allergisk anfald.

Allergivaccination ændrer immunsvaret

Allergivaccination virker direkte på immunsystemet og ændrer den immunologiske reaktion på de fremmede proteinstoffer, allergenerne. Man skulle måske umiddelbart tro, at virkningsmekanismen indebar en dæmpning af det allergiske immunsvaret, men det er kun delvis forklaringen. Vaccinationen starter et nyt og beskyttende immunsvaret ved siden af det gamle, og den kliniske forbedring kan forklares ved etableringen af en balance mellem de to parallelle immunsvare.

Som udtryk for at det allergiske immunsvaret ikke er forsvundet, vil patienter efter succesfuld behandling stadig reagere positivt ved en priktest i huden. Man vil også kunne fremprovokere allergiske symptomer med meget høje doser allergen. Men ►



**World Class
Partnering at
BioTech Forum
2009**

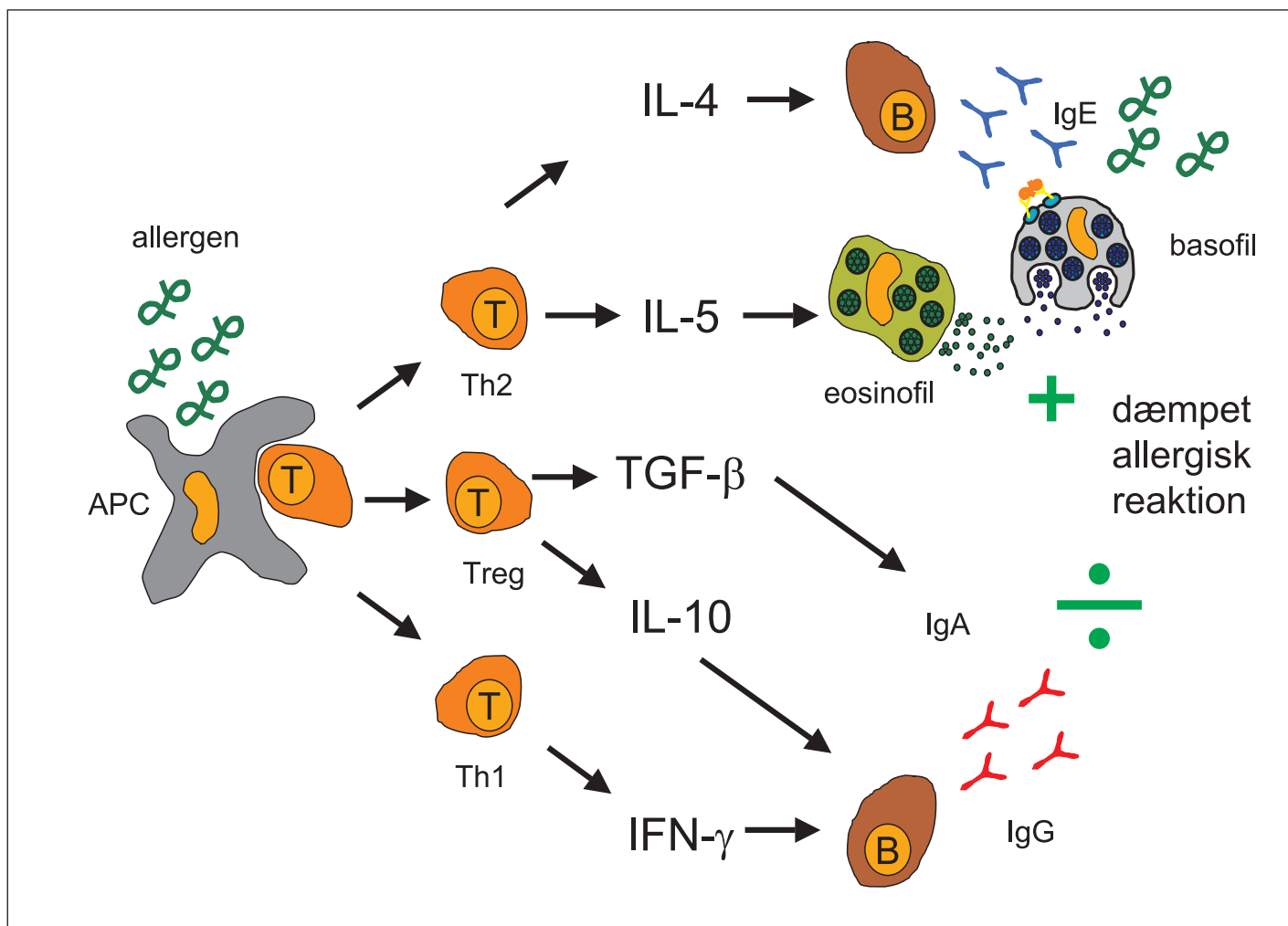
November 25–27 – three days that will enhance your business development. At BioTech Forum 2009 you can build a foundation for extended collaboration by taking part in the partnering event – a unique opportunity to meet both prospective business partners and customers as well as researchers, collaborators, public authorities and colleagues.

The partnering event is being organized by EBD Group, the leading partnering firm for the global life science industry. EBD's expertise means you can look forward to a world class partnering event that provides delegates with state-of-the-art functionality, usability and on-site services. Experience the dynamics yourself by signing up at www.biotechforum.org

**Welcome to Stockholm, November 25–27
at Stockholm International Fairs**

EBD GROUP Official media partner **BiotechSweden** **BIOTECH FORUM 2009**
Biotech & Medtech Partnering

Arranged by: Stockholm International Fairs
Address: Stockholmsmässan Mässvägen 1 Älvsjö Tel: +46 8 749 4100
Fax: +46 8 749 6177 E-mail: biotechforum@stofair.se



Figur 4. Allergivaccination fremmer et beskyttende immunsvær. Ved allergivaccination indsprøjtes vaccinen under huden på oversiden af underarmen. Allergenet bliver optaget af antigenpræsenterende celler, der vandrer til lymfeknuderne i armhulen, hvor specifikke T-celler instrueres til at producere signalstoffet interferon gamma, $IFN-\gamma$. $IFN-\gamma$ får B-celler til at producere IgG-antistof, som derefter konkurrerer med IgE om at binde allergenet. Samtidig stimuleres regulatoriske T-celler til at producere $TGF-\beta$ og IL-10. Disse signalstoffer har to funktioner. Dels stimulerer de til yderligere antistofproduktion, herunder IgA-antistof, som eksporteres til slimhindens overflade, hvor det kan bekæmpe allergenet, allerede inden det kommer ind i kroppen. Dels dæmper de den allergiske inflammation. Allergivaccination hæmmer altså den allergiske straksreaktion ved at der dannes IgG antistof, som konkurrerer med IgE, og dæmper den allergiske inflammation ved at der dannes regulatoriske T-celler.

tærsklen for hvor store doser allergen der skal til for at udløse symptomer er hævet, og mange patienter oplever sig kurerede, idet de ikke siden hen oplever doser, som udløser symptomer. Disse patienter behøver altså heller ikke siden hen tage medicin.

Den allergiske inflammation i luftvejenes slimhinder er et væsentligt aspekt af sygdomsbilledet. Ved at udtage biopsier af næseslimhinden og efterfølgende analysere antallet af celler og deres aktiveringsstatus har en engelsk forskergruppe kunnet vise, at allergivaccination medfører en reduktion i både antallet af celler og i cellernes aktiveringsgrad for alle betydende typer af inflammatoriske celler [6]. Allergivaccination virker altså direkte på den immunologiske årsag til allergisk sygdom og ændrer dermed sygdommens naturlige forløb.

Allergivaccination forebygger udviklingen af astma

De beskyttende immunologiske mekanismer, som vaccinationen afstedkommer, er altså varige, og effekten er dokumenteret at holde efter afsluttet behandling. Men allergivaccination virker også forebyggende og dæmper udviklingen af astma i børn med høfeber. Det er vist i et skandinavisk studium, hvor børn med høfeber forårsaget af græspollen og/eller birkepollen blev fulgt i 10 år. I kontrolgruppen havde 45% udviklet astma efter 10 år, mens dette kun gjaldt 25% i den vaccinerede gruppe [7].

Andre studier viser, at allergivaccination også dæmper udviklingen af nye allergier.

Et spændende spørgsmål er, om allergivaccination kan forebygge udviklingen af allergi i det hele taget, ligesom børnevaccinationsprogrammet forebygger smitsomme sygdomme og har medført at f.eks. kopper i dag stort set er udryddet. Et igangværende studium forsøger at belyse dette spørgsmål, idet helt små børn, 12-18 måneder gamle, vaccineres med en blanding af allergener fra græspollen, husstøvmider og kattehår. Resultatet er desværre ikke lige om hjørnet, da børnene skal følges i mange år, før man kan se, om de udvikler allergi i teenageårene.

E-mail-adresse

Jørgen Nedergaard Larsen: jnlkd@alk-abello.com

Referencer

1. Petersen KD, Drugs of Today 2008; 44 (suppl B): 17.
2. Lamb CE *et al.*, Curr Med Res Opin 2006 ; 22:1203.
3. Bousquet J *et al.*, Allergy 2008 ; 63 (suppl 86):8.
4. Noon L. Lancet 1911; 177:1572.
5. Bousquet J *et al.* (eds), Allergy 1998; 53 (suppl 44):1.
6. James LK *et al.*, Clin Exp Allergy 2008; 38:1074.
7. Jacobsen L *et al.*, Allergy 2007; 62:943.