

Afnæmingar

Inngangur

Ofnæmi getur komið fram með margvíslegum hætti. Um er að ræða einkenni sem koma fram þegar ónæmiskerfið ræsist í kjölfar snertingar þess við áreiti sem það telur vera líkama okkar framandi. Slikir ofnæmisvakar eru gríðarlega margir og geta valdið lífshættulegum einkennum, þó svo að þeir virðist vera skaðlausir fyrir einstaklinginn ef ekki væri um að ræða ofnæmi gegn ofnæmisvaldinum. Ofnæmissjúkdómar eru ein af algengustu orsökum veikinda og fjarvista fólks frá skóla og vinnu í hinum vestræna heimi og vex algengi þeirra stöðugt. Er nú áætlað að u.þ.b. 30% fólks í Bretlandi hafi slíka sjúkdóma og orsaki 6% allra heimsókna til heimilislækna.(1-2)

Einstaklingur getur þróað með sér ofnæmi hvenær sem er á lífsleiðinni en algengast er að fyrstu einkennum komi fram í æsku. Algeng einkenni ofnæmis eru ofnæmiskvef, versnandi astmi, kláði og erting, bjúgur, útbrot og meltingaróþægindi. Alvarlegri og sjaldgæfari einkenni eru ofnæmislost og ofsabjúgur sem geta valdið dauða einstaklingsins. Auk þess er til fjöldi annarra birtingarmyndna ofnæmis sem eru sjaldgæfari hvert um sig, en eru sem heild allnokkur hluti ofnæmiseinkenna. Sem dæmi um slíkt má nefna Steven-Johnson heilkenni, smitlaus (aseptic) heilahimnubólgu og ofnæmislungnabólgu.(3)

Ofnæmi fyrir sértækum ofnæmisvaka er samkvæmt venju skipt í fjóra meginflokka Gell og Coombs en að auki getur ónæmiskerfið ræst ósértækt framhjá mótefnaviðtökum gegnum lyfhrif eða eftir óþekktum leiðum. Frjókornaofnæmi er dæmi um ofnæmi vegna sértæks ofnæmisvaka en viss ofnæmisviðbrögð gegn salílyfjum (NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs eða bólgueyðandi gigtarlyfjum) eru dæmi um ofnæmi vegna ósértækrar virkjunar. Í þessari



Dr. Björn Rúnar Lúðvíksson, yfirlæknir.
Ónæmisfræðideild LSH.
Prófessor í ónæmisfræði
við læknadeild HÍ.

grein verður stuttlega gerð grein fyrir bólusetningu gegn ofnæmisvökum sem í daglegu tali hefur verið nefnd afnæming.

Mismunandi tegundir ofnæmissvars

Sértækum ofnæmisviðbrögðum er að öllu jöfnu hægt að skipta í fjórar gerðir, samkvæmt flokkakerfi Gell og Coombs. Fyrsti flokkurinn er háður sértækum IgE mótefnum og er kallaður "Type I hypersensitivity reaction". Annar flokkur kallast "Type II immunocytotoxic reaction" og byggist á frumudrepani áhrifum átfruma og NK-fruma. Sá þriðji kallast "Type III immune complex reaction" og byggir á útfellingu mótefnaflétta í æðar og aðra vefi. Fjórdi flokkurinn er "Type IV cell-mediated hypersensitivity" og byggist á virkjun T-eitilfruma og skaða því tengdu. Í dag er eingöngu hægt að meðhöndla einstaklinga sem hafa ofnæmi af flokki I með afnæmingu. Slikir sjúkdómar koma oftast fyrir í klínísku starfi lækna og getur

ofnæmisvakinn átt uppruna sinn að rekja t.d. til plantna, dýra, fæðu, lyfja, gerviefna, myglu, skordýra og málma. Í langflestum tilfellum er ofnæmisvakinn agnarsmár en hann þarf m.a. að komast inn fyrir ytri varnir líkamans í húð og slímhúð.

IgE-miðlað ofnæmi er sértæk svörun er beinist gegn sameindabyggingu eins ákveðins ofnæmisvaka og kemur ekki fram gegn öðrum vökum nema bygging þeirra sé nær samskonar. Slik tenging kemur af stað keðjuverkun sem felst fyrst í virkjun mastfruma sem eru í miklu magni undir húð og í slímhúð. Einnig geta frumur af basófila og eosínófila gerð tekið þátt í bólgusvarinu en það gerist venjulega síðar í ferlinu. Í kjölfarið ræsast frumurnar og losa tilbúna innanfrumu-blöðrur (endosome) með mörgum mismunandi boðefnum út í vefinn og einstaklingurinn fær ofnæmiseinkenni. Þessi bólgumiðlandi efni draga til sín fleiri bólgufrumur, þ.m.t. eosínófila og ákveðna tegund T-eitilfruma af Th-2 gerð sem auka enn frekar á ofnæmiseinkennin og stuðla að langvarandi bólgusvörum.(4)

Bólgumiðlar ofnæmissvars:

- -Histamín. Ertir taugaenda í húð og slímhúð og vikkar smáæðar og veldur leka blóðvökva. Kláði og hnerri.
- -TNF- α og MIP1 α . Eykur bólguviðbragð. Hiti, sársauki.
- -Tryptasi. Próteasi og brýtur niður prótein, þ.m.t. í berkjum. Hægt að mæla í blóði.
- -PAF. Dregur að hvítfrumur og virkjar granulócýta og blóðflögur. Bráðabólga.
- -Leukótrien. Margþætt áhrif s.s. aðdrátt eosínófila og neutrófila, berkjuprenging, aukinn leki smáæða í vefi og fleira.
- - Interleukín 4, 5, 13. Myndun og seitun IgE. Proskun eosínóphila. Hvetur til og viðheldur Th-2 bólgusvari (ofnæmi).

Því er ljóst að agnarlítið magn ofnæmisvaka getur hrint af stað keðjuverkun og stigmögnun ofnæmisáhrifa sem hvetja sig sjálf áfram og eykur auk þess næmi ónæmiskerfisins fyrir frekari virkjun með sama ofnæmisvaka seinna meir. Það eru slík viðbrögð sem valda einkennum ofnæmissjúkdóma.

Meðferðarmöguleikar ofnæmis

Meðferð með lyfjum sem draga úr einkennum (andhistamín, krómóglýköt, barksterar) er enn sem komið er algengasta meðferðin við ofnæmissjúkdómum. Þessir meðferðarmöguleikar beinast fyrst og fremst að ofangreindum ferlum og hindra þannig að einkenni sjúkdómsins komi fram eða dragi úr bólguvarinu þó svo að grunnorsök sjúkdómsins sé enn til staðar. Því má segja að þau dragi úr einkennum ofnæmisins en lækni það ekki. Ásamt hefðbundinni lyfjameðferð er fólki ráðlagt að reyna eftir fremsta megni að forðast ofnæmisvakann þegar hann hefur verið fundinn. Þetta getur gefist vel en er oft vandkvæðum bundið t.d. við frjókornaofnæmi.

Bólusetning gegn ofnæmi – Afnæming

Afnæmingarmeðferð (specific immunotherapy, SIT) er eina meðferðin sem mögulega er talin geta læknað ofnæmi varanlega. Árangur meðferðarinnar getur varað í a.m.k. 6 til 12 ár eftir að meðferð lýkur (4-5). Þessi meðferð er ekki ný af nálinni, heldur má rekja hana aftur til annars áratugar síðustu aldar. Sjúklingnum er gefin sprauta sem inniheldur lausn með ofnæmisvaknum í. Lausnin er gefin undir húð, vikulega í fyrstu, í vaxandi skömmtum til að byggja upp þol, þar til viðhaldsskammti er náð, en þá tekur við viðhaldsmeðferð sem gefin er á því sem næst 6 vikna fresti og stendur yfirleitt í 3 ár.

Að baki afnæmingarmeðferð býr flókin ferill, sem er ennþá ekki þekktur til hlítar. Í einstaklingum með ofnæmi framleiða B-frumurnar IgE mótefni vegna örvunar frá T-frumum af undirflokki Th-2. IgE mótefnin eru

einkennandi í ofnæmissjúkdómum og valda ofnæmiseinkennum með áhrifum sínum á aðrar frumur. Hjá þeim sem ekki eru með ofnæmi er Th-2 frumusvarið sem veldur ofnæmisviðbrögðum ekki fyrir hendi, heldur örva T-frumur af undirflokki Th-1 B-frumurnar til að framleiða IgG mótefni sem eru verndandi gegn myndun ofnæmis. Breytingar í þessa átt eiga sér stað við afnæmingarmeðferð. Einnig er talið að T-stýrifrumur gegni lykilhlutverki í þessum breytingum.(4)

Afnæmingarmeðferð leiðir því til meiri Th-1 örvunar og meiri IgG framleiðslu á kostnað Th-2 örvunar og IgE framleiðslu og veldur sértækri þolmyndun ónæmiskerfisins gegn ofnæmisvaldinum. Meðferðinni er skipt upp í tvö tímabil.

- **Uppbyggingartímabil.** Yfirleitt er byrjað að sprauta ofnæmisvaknum undir húð á upphandlegg í 1:100.000 af viðhaldsstyrk efnisins. Þessu er yfirleitt náð með vikulegri meðferð í 3 til 4 mánuði.
- **Viðhaldstímabil.** Þegar að lokastyrk er náð (yfirleitt 1ml undir húð af mesta styrk lyfsins) þá er meðferðinni viðhaldið á 4 til 6 vikna fresti í 3 til 5 ár.

Nýtt lyf í töfluformi

Nú nýlega var nýtt lyf skráð hér á landi sem einnig er hægt að nota til bólusetninga gegn ofnæmi. Þetta er nýtt meðferðarform þar sem ofnæmisvaknum sem finnst í vallarfoxgrasi er komið fyrir í töfluformi sem tekin er daglega. Taflan er síðan látin leysast upp í munni. Viðkomandi verður að hefja meðferðina a.m.k. tveimur mánuðum fyrir frjókornatímabilið og stendur meðferðin yfir í 3 ár. Fyrstu töfluna verður að taka hjá lækni en framhaldið sér fólkið sjálft um heima fyrir. Lyfið hefur verið á markaði erlendis síðan 2006 og reynslan af notkun þess enn sem komið er verið góð eða a.m.k. sambærileg við hina hefðbundnu stungulyfjameðferð (6). Þessi leið hentar þó eingöngu ef um afmarkað grasofnæmi er að ræða og viðkomandi hafi náð 18 ára aldri.

Árangur afnæmingarmeðferðar

Nýlegar rannsóknir benda til þess að afnæmingarmeðferð geti minnkað líkurnar á því að einstaklingar myndi nýtt ofnæmi síðar. Rannsóknir benda einnig til þess að líkurnar á því að fá síðar einnig ofnæmisastma minnki hjá þeim sem fengið hafa afnæmingarmeðferð (7-8). Talið er að árangur meðferðar eigi að vera kominn í ljós 6 til 12 mánuðum eftir að meðferð hefst. Ef árangur er ekki viðunandi getur ýmislegt legið þar til grundvallar.

- Huga þurfi að skammti og biðtíma hverjar lyfjagjafir á viðhaldstímabili
- Ekki hefur tekist nægjanlega vel til við val ofnæmisvalds
- Magn ofnæmisvalds í umhverfi er fyrir ofan meðferðarmörk afnæmingarinnar
- Mikið um aðra áreitisvalda í umhverfi (tóbaksreykur, mengun)

Ef árangur er enn óviðunandi að ári liðnu og ekkert af ofangreindum þáttum á við þá ætti að íhuga aðrar meðferðarleiðir.

Ábendingar afnæmingarmeðferðar

Fram til þessa hefur afnæmingarmeðferð fyrst og fremst verið boðin þeim sem eru með slæmt ofnæmi sem ekki hefur látið undan lyfjameðferð. Í ljósi þessarar nýju rannsóknar er ef til vill rétt að endurskoða þessa afstöðu og bjóða meðferðina fleirum og fyrr til að reyna að forðast þróun frekara ofnæmis og ofnæmisastma. Meðferðin stendur eingöngu til boða þeim sem hafa sannarleg einkenni um ofnæmi fyrir frjókornum (t.d. gras og birki), rykmaurum, skordýrabítum (t.d. geitungar) og dýrum (t.d. köttum). Hins vegar er enn sem komið er ekki hægt að afnæma fyrir fæðu, en niðurstöður ýmissa rannsókna sem beinast að slíkum leiðum lofa góðu þegar horft er til næstu 10 til 15 ára (9).

Þegar tekin er ákvörðun um afnæmingu er mikilvægt að eftirfarandi þættir séu hafðir í huga:

- **Alvarleiki einkenna.** Ljóst er að lífshættuleg einkenni gefa frekar tilefni til meðferðar frekar en þau sem vægari eru. Þannig eiga allir sem hafa fengið ofnæmislost eftir geitungabit að fara í afnæmingu.
- **Tímalengd einkenna.** Sterkari rök eru fyrir afnæmingu fyrir grasi en birki þar sem frjókorna tímabil birkis hér á landi er mjög stuttur.
- **Hvernig gengur að forðast ofnæmisvald m.t.t. einkenna.** Klárt samband verður að vera til staðar milli einkenna og þeirra einkenna sem afnæma á fyrir.
- **Hvernig þolist og virkar hefðbundin lyfjameðferð.** Þó svo að langflestir þoli vel hin hefðbundnu ofnæmislyf þá geta hliðarverkanir og/eða virkni lyfjanna gert það að verkum að afnæming sé orðin eini meðferðarkosturinn.
- **Mun viðkomandi hafa tíma til að sinna afnæmingar meðferð.** Hver heimsókn tekur a.m.k. 30 til 60 mín. og meðferðin felur í sér u.þ.b. 12 vikulegar heimsóknir til að ná viðhaldsmeðferð sem síðan er haldið áfram á 6 vikna fresti í 3 til 4 ár.
- **Kostnaður er mismunandi eftir fjölda ofnæmisvaka og meðferðarstað.** Sem betur fer þá tekur tryggingastofnun mikinn þátt í afnæmingarmeðferð. Á fyrsta ári er því kostnaðarhlutur einstaklings á bilinu 25 til 35 þ.kr. (lyf 5 til 6 þ.kr. meðfeðargjald 20 til 30 þ.kr.) og u.þ.b. 20 til 25 þ.kr. á ári eftir það.
- **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 undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdómar eða alvarlegur og illa meðhöndlaður astmi geta verið frábendingar um slíkt meðferðarform.

Hliðarverkanir afnæmingar

Almennt er hliðarverkunum afnæmingar skipt í staðbundnar og almennar.

- **Staðbundnar.** Algennt er að fólk fái sambærileg útbrot á stungustað og þegar það var húðprófað fyrir ofnæmisvakanum. Slík svörun er saklaus og gengur hratt yfir. Einstaka sinnum kemur fyrir að fólk fái meiri bólgu svörun með roða, eymslum og bólgu. Slík svörun gengur yfir á nokkrum klukkustundum.
- **Almennar.** Slíkar svörunir eru mjög sjaldgæfar. Einkenni geta minnt á ofnæmi með óþægindum í augum, nefi eða húð. Yfirleitt er um væg einkenni að ræða sem hefðbundin ofnæmislyf slá hratt á. Mun sjaldgæfara er að fólk fái alvarleg ofnæmiseinkenni með slæmum astma eða ofnæmislosti. Ef slíkt gerist þá þarf oftast að leggja viðkomandi inn á spítala til eftirlits í sólarhring. Í mörgum slíkum tilfellum hefur þurft að nota adrenalín (EpiPen) auk annarra ofnæmis- og stera-lyfja. Þar sem slík lífshættuleg einkenni eiga sér stað í langflestum tilfella innan 30 mínútna frá því að meðferð var beitt er gerð krafa um það einstaklingar í afnæmismeðferð hér á landi beri á sér EpiPen á meðferðardegi og biði á göngudeild eða hjá meðferðarlækni a.m.k. 30 mínútur eftir að efninu hefur verið sprautað undir húð.

Afnæmingarmeðferð gegn ofnæmi hefur tíðkast á Íslandi í u.þ.b. þrjá áratugi. Nú er í gangi rannsókn er varðar samantekt á fjölda einstaklinga sem fengið hafa afnæmingarmeðferð og á árangri meðferðarinnar á Íslandi.

Árangur af afnæmingarmeðferð með tilliti til arfgerðar hefur auk þess ekki verið kannaður. Því eru ekki þekktir neinir erfðavísar sem benda til góðrar eða slæmrar svörunar við afnæmingarmeðferð. Er það von greinarhöfundar að rannsókn okkar nú muni varpa nýju ljósi á tilurð slíkra tengsla.

Heimildir

1. Royal College of Physicians Working Party. Allergy: The unmet need. A blueprint for better patient care. London: Royal College of Physicians of London, 2003 júní:xiii-xv.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998;351:1225-32.
3. Stevenson DD, Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. American Clinics Allergy and Immunology. 1998; 18(4):773-798.
4. Akdis CA et al: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy, Chem Immunol Allergy 91: 195-203, 2006
5. Eng PA et al: Twelve year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood, Allergy 61: 198-201, 2006
6. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Apr;117(4):802-9
7. Des Roches A et al: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children, J Allergy Clin Immunol 99: 450-453, 1997.
8. Purello-D'Ambrosio F et al: Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study, Clin Exp Allergy 31: 1295-1302, 2001
9. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. Allergy. 2008 Mar;63(3):299-309.