

UNIVERSITETET I OSLO

# Immunologiske mekanismer og effektmåling ved spesifikk immunterapi (SIT) for bjørkepollenallergi

---

**Antonita Nithila Amalathas**  
**Kull V08**

**Veileder: Ralph Dollner, MD, PhD**

# Innholdsfortegnelse

1	Abstrakt .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Innledning.....	5
4	Metode.....	6
5.	Bakgrunn .....	7
5.1.	Klassifikasjon av hyperreaktivetsreaksjoner.....	7
5.1.1	Anafylaktisk hypersensitivitet (Type I).....	7
5.1.2	Antistoffmediert hypersensitivitet (Type II).....	7
5.1.3	Immunkompleksmediert hypersensitivitet (Type III).....	7
5.1.4	Forsinket/ cellemediert hypersensitivitet (Type IV).....	8
5.2	Allergisk rhinitt .....	8
5.2.1	Diagnosen.....	8
5.2.2	Disponerende faktorer .....	8
5.2.3	Behandling.....	8
5.3	Cellulære komponenter .....	11
5.3.1	Makrofager .....	11
5.3.2	Nøytrofile granulocytter (mikrofager).....	11
5.3.3	Eosiofile granulocytter .....	11
5.3.4	Basofile granulocytter .....	12
5.3.5	Mastceller.....	12
5.3.6	T-celler .....	12
5.3.7	B-celler .....	14
5.4	Immunsystemet ved allergi .....	15
5.4.1	Akutt allergisk reaksjon.....	15
5.4.2	Kronisk allergisk reaksjon.....	15
5.4.3	Optimal tidspunkt og indikasjon til SIT .....	17
5.5	Mediatorer .....	17
5.5.1	Histamin .....	17
5.5.2	Leukotriener .....	17
5.5.3	IL-4.....	18

5.5.4 IL-5.....	18
5.5.5 IL-10.....	18
5.5.6 IL-12.....	18
5.5.7 IL-13.....	18
5.5.8 IFN- $\gamma$ .....	18
5.5.9 Prostaglandiner.....	19
6 Resultat.....	19
6.1 Mekanismer ved SIT .....	19
6.2 Molekylære forandringer under SIT.....	20
6.2.1 Endringer i IgE .....	20
6.2.2 Økning i IgG.....	21
6.2.3 Basofil aktivitet .....	21
6.2.4 Klinisk effekt.....	22
6.3. Intralymfatisk administrasjon (ILIT).....	23
7 Diskusjon og konklusjon.....	24
8 Referanser.....	25

# 1 Abstrakt

*The purpose of this literature study is to provide an overview of the immunological mechanisms and outcome measures in allergen specific immunotherapy (SIT) against birch pollen allergy. SIT is, of today, the only immunologically modulating, and therefore also the only potentially curative, treatment against allergy. Most studies show a transient increase in total and specific IgE, followed by a decrease. IgG has been shown to increase, especially the IgG4 subclass. Basophile trigger threshold seems to be in need of higher concentrations of allergen after treatment with SIT. Further on, regulatory T (Treg) cells play an important part in the development of immunological tolerance. Treg cells induce a switch in cytokine profile in helper T (Th) cells from Th2 type to Th1 type. Yet, the immunological mechanisms are not fully understood, and research so far shows contradictive results. These observations indicate that there are no established and reliable markers to measure treatment success with SIT. However these markers are used as additional parameters in monitoring the treatment. Of today outcome of treatment is measured using symptom- and medication scores. Research also shows that early intervention with SIT can prevent the transition from allergic rhinitis to asthma.*

Målet med denne litteraturstudien var å kartlegge immunologiske mekanismer og effektmåling ved allergenspesifikk immunterapi (SIT) i behandlingen av bjørkepollenallergi. SIT er per dags dato den eneste immunmodulerende og dermed også eneste potensielt kurative behandlingen for allergi. Det er ved de fleste studier observert en forbigående økning i total og spesifikk IgE i serum, etterfulgt av en nedgang. IgG har vist seg å øke, spesielt subklassen IgG4. Basofil aktivering synes å kreve høyere konsentrasjoner av allergen etter gjennomgått SIT. Videre spiller T-regulatoriske celler en viktig rolle i den immunologiske toleranseutviklingen, blant annet ved å forskyve balansen hos T-hjelpeceller fra en Th2 cytokinprofil mot en Th1 profil. Dog er de immunologiske mekanismene ennå ikke fullstendig kartlagt, og forskningen har vist motstridende resultater. Dermed har man ikke lyktes å finne noen egnet markør for vellykket behandling, og disse endringene brukes da heller som tilleggsparemetere ved overvåking av behandlingen. I dag vurderes status og effekt av behandlingen klinisk, ut i fra endringer i symptomer og tilleggsmedisiner. Videre har det blitt vist at tidlig behandling med SIT kan forhindre en videreutvikling av allergisk rhinitt til astma.

## 2 Forkortelser

APC	Antigenpresenterende celle
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
BCR	B-celle reseptor
Foxp3	Forkhead box protein 3
ICAM	Intercellular cell adhesion molecule
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
MHC	Major histocompatibility complex
NK	Natural killer
SCIT	Subkutan immunterapi
SIT	Spesifikk immunterapi
SLIT	Sublingual immunoterapi
TCR	T-celle reseptor
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TH1 celle	T- hjelpe celle type 1
TH2 celle	T – hjelpecelle type 2
TNF	Tumornekrosefaktor
Tr1	T-regulatorisk celle type 1
Treg celle	T-regulatoriske celler
VAS	Visual analogue scale/score

### 3 Innledning

I denne litteraturstudien har jeg valgt å se på mekanismer for hyposensibilisering ved behandling av allergi. Hyposensibilisering er et svært aktuelt felt i dag. Man ser stadig en økning i forekomst av allergiske sykdommer, hvor de har økt vesentlig i løpet av de siste 10 årene (1). Prevalensen er tilnærmet fordoblet de siste 20 årene, og alvorlighetsgraden øker (2). Allergisk rhinitt er den mest utbredte type I allergien i industrialiserte land (3). Symptomer ved allergisk rhinitt og allergisk konjunktivitt er kanskje ikke alvorlige i seg selv, men hos enkelte kan plagene virke inn på livskvaliteten (2;4;5). Allergisk rhinitt er den vanligste formen for kronisk sykdom hos mennesker(6), og derfor er allergenspesifikk immunterapi et høyst aktuelt tema.

Immunsystemet vårt beskytter oss mot inntrengere som bakterier, virus og parasitter. Når det oppstår feil i reguleringen, kan man bli hypersensitiv mot ellers ufarlige antigener. Antigener som gir slike reaksjoner kalles allergener.

Hyposensibilisering er en form for allergenspesifikk immunterapi, hvor målet med behandlingen er å påvirke immunsystemet til å oppnå toleranse for de symptomfremkallende allergenene. Dette konseptet ble lansert for første gang i 1911 av L. Noon og J. Freeman (1;7), som kan regnes som pionerne bak allergenspesifikk immunterapi. Denne metoden er per dags dato den eneste kausale og potensielt kurative behandlingen av allergiske sykdommer (1;4;8;9).

Mekanismene bak de immunologiske forandringene ved allergenspesifikk immunterapi er ennå ikke klart kartlagt, da det er komplekse forandringer (10). Vi skal se nærmere på de viktigste cellulære aktørene og mediatorer ved SIT, samt se på effektvurderingen av denne.

I denne oppgaven har jeg valgt å legge mest vekt på allergisk rhinitt og bjørkepollenallergi. Blant allergener utendørs er bjørkepollen er den nest vanligste årsaken til IgE mediert allergi i Nord- og Sentral-Europa (9).

## 4 Metode

Artikler er funnet ved søk på PubMed samt funnet av min veileder. Artikler som står som referanser i disse er også brukt. Jeg har sett på mekanismer for SIT, og har dessuten også sett nærmere på problemstillingen SIT ved bjørkepollenallergi. Både oversiktsartikler og enkeltstudier er tatt med.

Utvalgte artikler om SIT ved bjørkepollenallergi ble funnet ved et hovedsøk på PubMed 2011:

Søkeord: «birch» and «pollinosis» and «immunotherapy». Dette ga et resultat på 174 treff.

Filter: «human» reduserte treff til 168. Videre valgte jeg kun å se på publikasjoner fra de siste 4 årene. Dette ga et endelig treff på 46 artikler. Eksklusjon ble i første omgang gjort på overskrift- og abstract-nivå. En del artikler ble valgt bort da de kun fokuserte på kliniske resultater og ikke på immunologiske forandringer. Videre valgte jeg å kun fokusere på subkutan SIT, og tre artikler på sublingual terapi falt dermed bort.

Av de 9 valgte artiklene falt en bort da den ikke fantes tilgjengelig i full tekst, og en annen ble valgt bort da resultatene ikke skilte tydelig mellom effektene av forsøk med bjørk (Bet v 1) og midd (Der p1/Der p 2). 7 artikler er altså inkludert. Det er ikke gjort oppdatert søk på nyere artikler.

Det er i denne oppgaven ikke lagt vekt på kryssallergier.

En del bakgrunnsinformasjon er hentet fra lærebøker. Skissering av behandlingsregime ved allergi er blant annet hentet fra internasjonale retningslinjer «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma» (ARIA) (4). Det er også gjort søk på UpToDate og Norsk elektronisk legehåndbok for å kartlegge aktuelle prosedyrer, og det er hentet noe informasjon fra Best practice.

## **5. Bakgrunn**

### **5.1. Klassifikasjon av hyperreaktivitetsreaksjoner**

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår når kroppens immunforsvar reagerer uhensiktsmessig og overdrevent. Dette kan for eksempel være mot et ufarlig antigen eller mot eget vev. Man deler reaksjonene inn i fire hovedtyper.

#### **5.1.1 Anafylaktisk hypersensitivitet (Type I)**

Type I-reaksjon er en straksreaksjon som sees ved IgE-medierte allergi. Reaksjonen innsetter i løpet av 5 til 10 minutter etter stimulering med allergenet (11). Allergenspesifikk IgE bindes til høyaffinitets Fc-reseptorer på blant annet mastceller. Når så IgE kommer i kontakt med allergenet, fører dette til at mastcellen degranulerer og frisetter mediatorer som histamin, prostaglandiner, leukotriener og forskjellige interleukiner. Dette kan blant annet føre til vasodilatasjon og bronkokonstriksjon. Den allergisk betingede vasodilatasjonen kan være såpass sterk, at det kan føre til en relevant hemodynamisk omfordeling av intravaskulær væske, altså et livstruende ”distributivt sjokk” (allergisk sjokk). Slike alvorlige reaksjoner er kjent i primære matallergier og insektgiftallergier. Symptomene ved pollenallergi er mest utpreget i øvre og nedre luftveier.

#### **5.1.2 Antistoffmediert hypersensitivitet (Type II)**

Her er det snakk om antistoffmedierte cytotoksiske reaksjoner. Overflateantigener vil kobles til antistoffer, og de aktuelle cellene blir fagocyttert av makrofager etter opsonisering – det vil si en slags merking. Alternativt kan cellen bli angrepet gjennom komplementsystemet. Dette skal vi ikke gå nærmere inn på her.

Type II reaksjoner kan forekomme i en rekke ulike situasjoner. Alloreaksjoner kan blant annet sees ved uforlikelighet innen ABO- eller rhesusystemet, ved blodtransfusjoner. Her dreier det seg om reaksjoner mot overflateantigener på erythrocytter. En slik reaksjon kan også oppstå ved allogen transplantasjon, hvor det dannes antistoffer mot overflateantigener på transplantert vev. Videre har man også autoimmune type II reaksjoner, hvor det dannes antostoffer mot eget vev. Eksempler på dette ser man ved ulike former for autoimmun hemolytisk anemi eller ved autoimmune thyreoiditter. Noen ganger oppstår også slike reaksjoner ved bruk av medikamenter.

#### **5.1.3 Immunkompleksmediert hypersensitivitet (Type III)**

Denne er karakterisert ved immunkompleks avleiring. Dette ser man blant annet ved senreaksjoner (late phase reaction) etter en type I reaksjon, eller ved vaskulitter. Her vil nedslag av immunkomplekser bestående av antigener og antistoffer føre til inflammatoriske reaksjoner ved for eksempel å indusere plateaggregering, stimulering av makrofager og rekruttering av nøytrofile via kjemotakse. Dessuten vil aktivering av komplementsystemet føre til stimulering og frisetting av mastcelle mediatorer.



### **5.1.4 Forsinket/ cellemediert hypersensitivitet (Type IV)**

Ved denne typen hypersensitivitetsreaksjon, er T-hukommelsesceller sentrale. Disse vil ved hjelp av MHC klasse II på APC gjenkjenne et antigen som det tidligere har vært i kontakt med og aktiveres. T-cellene prolifererer så og uttømmer cytokiner. Avhengig av cytokinprofilen vil så makrofager eller eosinofile tiltrekkes. Dessuten vil Th-celler aktivere T-drepeceller. Dermed oppstår en mer kronisk og langtrukken hypersensitivitetsreaksjon, som vil kunne medføre betydelig vevsskade. Eksempler på situasjoner hvor denne typen reaksjon forekommer er ved inflammatorisk tarmsykdom, sarcoidose og kontakteksem.

## **5.2 Allergisk rhinitt**

### **5.2.1 Diagnosen**

Allergi, er en overfølsomhetsreaksjon som følge av at kroppens immunsystem reagerer på allergener som vanligvis ikke er sykdomsfremkallende. Allergisk rhinitt er en atopisk øvre luftveisinflammasjon forårsaket av spesifikke allergener. Man skiller mellom sesongbetenget sykdom og helårs-rhinitt (2). Kardinalsymptomene er blant annet pruritus, nysing, rennende nese og tett nese (6). Allergisk rhinitt oppfattes som en systemsykdom og kan være ledsaget av allmennsymptomer som tretthet, slapphet og hodepine. Tilstanden kan også forekomme samtidig med astma, eksem og kronisk sinusitt (2).

Diagnosen er opplagt når symptomene opptrer i pollensesongen og varer utover 10 dager, og bekreftes ved objektive allergitest som prikktest eller IgE i serum (2;12).

### **5.2.2 Disponerende faktorer**

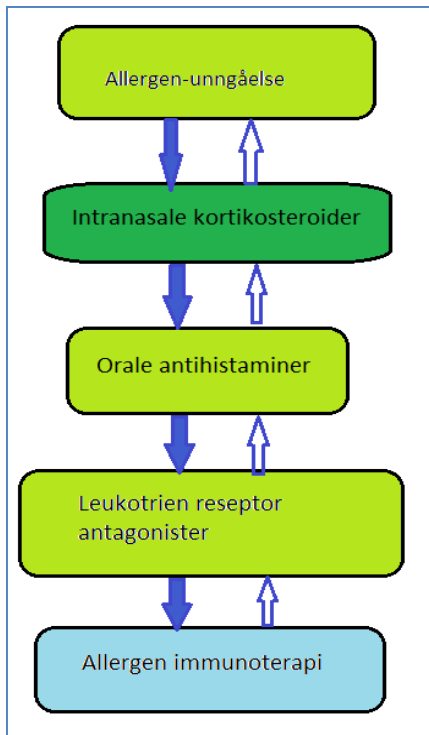
Da allergisk rhinitt er en atopisk sykdom, gir det en økt risiko på omtrent 50 % for å få sykdommen dersom en av foreldrene er atopiker, eller en risiko på 75 % dersom begge foreldre er atopikere, mot en risiko på 10 – 20 % dersom ingen av foreldrene er atopikere (2).

Også faktorer i miljøet, som for eksempel mikrobielle infeksjoner, kan ha noe å si for utviklingen av allergi (13;14). Hygieneteorien går blant annet ut på at balansen av Th1/Th2 kan bli påvirket tidlig i livet, og er én mulig forklaring. De fleste mennesker er født med en overvekt av Th2, og ved gjentatte eksponeringer mot mikrober tidlig i livet vil balansen endres til å bli mer Th1 vektet. Dersom man i samme tidspunkt også utsettes for allergener, vil reaksjoner mot disse også bli av type Th1. På grunn av redusert eksponering for mikrober i dagens vestlige samfunn, vil flere unnlåte å gjennomgå denne endringen (14).

### **5.2.3 Behandling**

Behandlingen per dags dato er symptomatisk. En forenklet skisse over ulike tiltak er illustrert i figur 1. Man må først og fremst kartlegge de aktuelle allergenene, dernest unngå eksponering (2). Mer presist kan man anbefale at pasienter med symptomer samt enten positiv prikktest eller spesifikke IgE antistoffer i serum, bør unngå eksponering (2;4;12;15). Herunder vil pasientopplæring være et viktig tiltak (2;15). Når det gjelder eksponering for pollen er ikke dette alltid lett å unngå. Her anbefales blant annet tiltak som å holde dører og vinduer lukket, bruk av filtre i ventilasjonsanlegg, samt dusj før man går til sengs (15). Når det gjelder medikamentell

behandling, er førstevalget hos voksne og ungdom intranasal behandling med glukokortikoider (2;4). Om ikke tilstrekkelig effekt, forsøkes perorale antihistaminer (2;16). Intramuskulær injeksjon med steroider har også vist å være effektiv (2), men dette anbefales ikke i internasjonal veileder (4).



**Figur 1** Gjengitt etter Moote et al. med modifikasjoner etter ARIA.

Forenklet skisse av terapimuligheter ved allergisk rhinitt, som et eksempel på en trinnvis behandlingsmodell.

En relativ ny behandlingsmetode er å blokkere IgE aktivitet ved hjelp av medisiner, for eksempel Omalizumab (2;12;16;17). Medikamentet brukes først og fremst på voksne og unge med alvorlig IgE- mediert astma (2;4). Dette gis som injeksjonsbehandling. Stoffet virker på et FcεRI-bindende domene på IgE, slik at færre reseptorer festes til mastcellen, samt gir færre sirkulerende IgE (12).

Spesifikk immunoterapi (SIT) er indisert hos pasienter med bi- og vepsestikkallergi, pollenallergi, samt katte-, hunde- og middallergi. Her fokuserer vi på pollenallergi(18). Videre, i følge nasjonal veileder, bør SIT vurderes hos pollenallergikere når det ikke oppnås tilfredsstillende symptomlindring ved optimal farmakoterapi, samt til pasienter med rhinokonjunktivitt som begynner å utvikle bronkial hyperreaktivitet eller astma (18). I annen litteratur anbefales det å vurdere SIT hos pasienter med moderat til betydelig vedvarende allergisk rhinitt som ikke responderer på vanlig behandling (2), samt til pasienter med allergisk rhinitt, konjunktivitt og/eller allergisk astma som har funn av allergenspesifikk IgE eksempelvis ved prikktest (10). Det aktuelle allergenekstraktet kan administreres i form av subkutane injeksjoner (SCIT), eller som

sublingual terapi(SLIT). Behandlingen skal utføres av kompetent lege eller av erfaren sykepleier som gir injeksjoner og overvåker pasienten med lege tilstede (18).

En ny administrasjonsmåte ved SIT, intralymfatisk injeksjon (ILIT), har vært prøvd ut. Den første publikasjonen av et slikt forsøk på pasienter med gresspollenallergi er av Senti et al. fra 2008 (19). Denne studien viste lovende resultater, og vi skal se litt nærmere på dette helt til slutt.

I denne oppgaven har jeg valgt å vektlegge subkutan injeksjon. Ved denne administrasjonsmåten er det viktig å sette injeksjonen dypt subkutant for å redusere straksreaksjoner (18). Under behandlingsperioden er det dessuten viktig å unngå eller redusere eksponering for andre allergener som pasienten er sensibilisert mot (18).

Man deler behandlingen opp i to faser; en oppdoseringsfase samt en vedlikeholdsfase. I den første fasen gis allergenekstraktet jevnlig fra en lav startdose til gradvis økende doser over en periode på fem til åtte måneder (10). I følge nasjonal veileder benyttes det to metoder; hurtigoppdosering og klusteroppdosering, hvor det sistnevnte er standard for SIT i Norge (18). Klusteroppdosering gis som ukentlige injeksjoner i løpet av 7 uker. I starten gis flere injeksjoner per dag, med 30 minutters mellomrom. Deretter, når toleransen for allergenet er tilstrekkelig, gis en vedlikeholdsdose omtrent månedlig i en periode på 3 år ved pollen-, midd- og dyreallergi, og 5 år ved insektgiftallergi (2;10;18). Ved dårlig compliance, gjentatte alvorlige systematiske bivirkninger eller manglende effekt etter ett år, kan behandlingen avsluttes tidligere (18).

I følge den nasjonale veilederen (18) må disse kontraindikasjonene vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle før eventuell behandling kan settes i gang:

- Alvorlig hjerte- karsykdommer
- Alvorlig atopisk dermatitt
- Astma som ikke er under kontroll
- Mangeårig astma med irreversible forandringer i bronkiene
- Andre alvorlige lungesykdommer
- Immunologiske sykdommer
- Malignitet
- Barn under 5 år
- Svangerskap
- Behandling med beta-blokker
- Dårlig pasientcompliance

Forløpet av behandlingen samt effekt dokumenteres etter nasjonale retningslinjer i pasientjournalen og i vaksinasjonsjournalen. Bivirkninger registreres i Statens legemiddelverk. Vaksinasjonsjournalen inneholder blant annet en protokoll og et oppdoseringsskjema. Det føres dessuten opp dokumentasjon på forhold som symptomer, bruk av medikamenter som nasale steroider, leukotrienantagonister, antihistaminer, systemsteroider samt astmamedisiner. Det tas og lungefunksjonsprøver, og spesifikk IgE/IgG4 måles. For symptomer brukes det egenmeldingsskjema som blant annet inneholder en «visual analogue score» (VAS) hvor alvorlighetsgraden av symptomer markeres på en horisontal skala. I tillegg vurderes effekten også av lege (18). Lignende symptom- og medisineringscore brukes dessuten hyppig i kliniske studier av SIT (20).

## 5.3 Cellulære komponenter

### 5.3.1 Makrofager

Makrofager er en av de viktigste fagocytene i vårt immunsystem. Det kommer kanskje fram av navnet, som kan oversettes med «storspiser», at den er en viktig bekjemper av inntrengere. Makrofagene dannes først som monocytter utviklet i benmarg, og disse vandrer ut i blod og modnes til makrofager i løpet av ett døgn. Disse cellene finnes i mange av kroppens organer, blant annet i hud, slimhinner, milt, lever og lunger.

Grovt sett kan man dele inn makrofagenes aktivitet i tre stadier av aktivering (14). I fravær av inflammasjon er cellen i ikke-aktivert fase, og da uttrykker den få MHC klasse-II-molekyler på celleoverflaten. Vi finner da cellene enten som fikserte og bundet til kollagenfibre i vevet, eller som frie makrofager som kan bevege seg aktivt ved hjelp av kjemotaksis – det vil si de beveger seg etter konsentrasjonen av en rekke stoffer som finnes i områder hvor det er en pågående inflammasjon. I hovedsak er det her snakk om positiv kjemotaksis, altså at makrofagene beveger seg i retning *mot* kilden for de kjemotaktiske stoffene. Det er verdt å merke seg at de frie makrofagene nok er bedre fagocytter enn de fikserte. Når makrofagen er blitt primet, det vil si er i aktivert fase, fungerer den som antigenpresenterende celle og som aktiv fagocytt. Disse cellene uttrykker flere MHC-molekyler samt bestemte overflatereseptorer som for eksempel FC-reseptorer på overflaten. Makrofagene blir aktivert av blant annet interferon gamma (INF- $\gamma$ ) sekret fra aktiverte T-hjelpeseller, og interleukiner – særlig interleukin 4 (11). I den tredje fasen, som man kan kalle en slags hyperaktivering, blir cellen aktivert ved signaler direkte fra inntrengere. Dermed stopper proliferasjonen opp, og fokus rettes mot fagocytose, produksjon av TNF, samt det skjer en økning i antall lysosomer. Et eksempel på et signal som hyperaktiverer makrofagen, er lipopolysakkarider (LPS) på celleoverflaten hos gram negative bakterier.

### 5.3.2 Nøytrofile granulocytter (mikrofager)

De nøytrofile cellene har en levetid i blod på rundt 4 døgn. Immunologisk står de for fagocytose av inntrengere, produksjon av cytokiner som for eksempel TNF (Tumor nekrosefaktor), samt sekresjon av en rekke andre stoffer. Disse cellene er i inaktiv form i blodbanen. Deres aktiveringsvei er meget interessant. Ved tilstedeværelse av patogener, vil aktiverte makrofager skille ut cytokiner som for eksempel interleukin 1 (IL-1) og TNF. Dette vil føre til at endotelcellene uttrykker et membranprotein selectin (SEL). Dette tar dog 6 timer å få produsert og uttrykt på endoteloverflaten. De nøytrofile cellene på sin side, uttrykker selectin ligand (SLIG) på celleoverflaten – et adhesjonsmolekyl. Når cellen kommer i kontakt med SEL, vil SLIG bindes til SEL på endotel og den nøytrofile cellens hastighet bremses ned. Cellen går nå inn i en «rullefase» langs endoteloverflaten. Dersom cellen så møter på stoffer som tyder på pågående inflammasjon, eks. LPS (lipopolysakkarider), vil cellen uttrykke integrin (INT) på celleoverflaten. INT bindes så til et intercellulært adhesjonsmolekyl, ICAM, uttrykt på endotelcelleoverflate. Den nøytrofile cellen vil nå stoppe helt opp. Videre, ved hjelp av kjemoattraktanter, vil cellen kunne migrere fra blod, gjennom endotelbarrieren og ut i vev (14).

### 5.3.3 Eosiofile granulocytter

Eosinofile og mastceller er spesialiserte på å forsvare kroppen mot parasittiske infeksjoner. Disse cellene emigrerer ut fra blodbanen på lignende måte som de nøytrofile granulocytter, gjennom rulle- og stopp-faser. Molekylene som initierer disse fasene er derimot forskjellige fra celletype

til celletype, noe som gjør at de emigrerer ut av blod på ulike steder eller under forskjellige omstendigheter (14).

#### **5.3.4 Basofile granulocytter**

Basofile granulocytter har granula som blant annet inneholder histamin. Disse cellene minner mye om mastceller (11;12). I motsetning til de mer stasjonære mastcellene, er disse sirkulerende. Basofile uttrykker også rikelig med FcεRI høyaffinitetsreseptorer for IgE på celleoverflaten (12;21). Aktiverte basofile skiller dessuten også ut leukotriener i akutfasen ved allergi (21).

#### **5.3.5 Mastceller**

Mastceller er viktige aktører tidlig i inflammasjonsprosessen. De er en type hvite blodceller som er stasjonære og med lang levetid. Disse cellene har granula som inneholder blant annet store mengder histamin, samt kjemotaktiske faktorer som fører til akutfasereaksjon (11). Utover dette frisettes og nylig dannede stoffer som leukotriener og prostaglandiner som fører til senfase reaksjoner (12). Når disse stoffene frisettes, fører det blant annet til økt karpermeabilitet hvor væske trekker inn i vev, og til at andre celler tiltrekkes gjennom kjemotakse. Mastceller har dessuten Fc-reseptorer på overflaten for IgE (11), hvor IgE festes ved første gangs eksponering for et allergen. Ved senere kontakt med det samme allergenet, vil allergenet festes på disse IgE-antistoffene, noe som initierer degranulering. Dette er typisk ved type I hypersensitivitetsreaksjon.

Mastceller kan også drive fagocytose av opsoniserte bakterier, men de er mest effektive mot parasitter.

#### **5.3.6 T-celler**

T-lymfocytter modnes i thymus; derav navnet T-celle. For at en T-celle skal kunne bli aktivert, kreves det at en aktivert APC uttrykker *både* MHC molekyl klasse I og/ eller klasse II *og* kostimulerende proteiner. Når T-cellen så har blitt aktivert gjennom stimulering av T-cellerreseptor (TCR), sendes signaler fra celleoverflaten og inn til nucleus. Dette skjer via CD3-proteiner forankret i membranen, som forsterker signalet. APC inkluderer dendrittiske celler, makrofager og B-celler. Vi skal nå kort ta for oss disse tre aktiveringsveiene (14).

Når en dendrittisk celle blir aktivert, migrerer den ut av vevet og gjennom lymfesystemet til nærmeste lymfeknute. Samtidig uttrykkes det på celleoverflaten MHC klasse I og klasse II molekyler, samt kostimulerende faktor B7. Når cellen så kommer i kontakt med en naiv T-celle, aktiveres denne.

Aktiverte makrofager presenterer også MHC molekyler og kostimulerende proteiner. Makrofagene er dog stasjonære og migrerer ikke til lymfeknuter. De kommer derfor i kontakt med allerede aktiverte T-celler, og re-stimulerer disse for opprettholdelse av aktivitet (14).

Den tredje aktiveringsveien går via aktiverte B-celler, som uttrykker MHC klasse II molekyler og kostimulerende protein B7 på celleoverflaten. En spesiell gruppe B-celler, B-hukommelsesceller, sørger for en raskere immunrespons dersom kroppen skulle komme i kontakt med det samme allergenet igjen på et senere tidspunkt (14).

### ***T-hjelpeceller***

Det finnes en rekke forskjellige typer T-celler; hukommelsesceller, drepeceller, regulatoriske celler cytotoksiske og hjelpeceller. Vi fokuserer her på T-hjelpeceller. Disse cellene uttrykker CD4 koreseptorer på overflaten, som medvirker til at cellen fokuserer på MHC klasse II molekyler på de dendrittiske cellene (i motsetning til T-drepeceller som uttrykker CD8 og bindes til MHC klasse I). Når hjelpecellens TCR støter på det riktige antigenet, og TCR bindes MHC klasse II, stimulerer T-hjelpecellen og den dendrittiske cellen hverandre. Deretter vil den aktiverte T-cellen skille ut IL-2. Når så cellen har proliferert til flere identiske celler, vil disse ved restimulering utskille en del cytokiner (14).

Man kan dele opp de sistnevnte cellene i to undergrupper, Th1 og Th2, avhengig av sammensetningen av cytokinene de skiller ut. Det er verdt å merke seg at det dog finnes andre sammensetninger enn disse. Th1 skiller blant annet ut IL-2, IFN- $\gamma$  og TNF (14), og denne er spesielt dyktig i bekjempelsen av virale og bakterielle inntrengere (12;14). Th2 derimot, skiller ut IL-4, IL-5 og IL-10, og er spesielt dyktig mot parasitter. Cytokinene som skilles ut påvirker andre celler i immunforsvaret til aktivitet og antistoffproduksjon. Th1-celler vil eksempelvis initiere IgG3 antistoffproduksjon, mens Th2-celler påvirker B-celler til IgA produksjon eller typeskifte og IgE produksjon (14).

Hva er det som påvirker Th-cellen til å utvikle seg i den ene eller andre retningen? Jo, de blir påvirket av dendrittiske celler. De dendrittiske cellene stimuleres av cytokiner eller direkte av inntrengere via cytokin-reseptorer eller «pattern recognition» reseptorer. Den dendrittiske cellen vil tolke signalene og videre uttrykke kostimulerende molekyler på celleoverflaten. Disse vil være med på å påvirke hvilken retning Th cellen utvikler seg når den blir aktivert. Deretter vil Th cellen proliferere, og vil også kunne bli reaktivert (14).

Etterhvert vil Th cellene videreutvikles til Th-effektorceller. Disse kan enten forbli i blod-lymfebanen, eller migrere ut fra blod. Når cellen migrere ut, vil dens cytokin-profil kunne bli påvirket av omgivelsene. Dersom det dreier seg om en pågående bakteriell infeksjon, vil makrofager i området utskille IL-12. Dette vil påvirke Th-cellen til å skille ut Th1 cytokiner. Dersom det i stedet dreier seg om parasitter, vil det være høye konsentrasjoner av IL-4 lokalt, som vil stimulere til en sekresjon av Th2 profil. Utover dette påvirkes cellene og av en negativ feedback, hvor Th1-celler ved sekresjon av blant annet IFN-  $\gamma$  bremser proliferasjonen av Th2-celler, og motsatt hvor Th2-celler via IL-10 reduserer proliferasjonen av Th1-celler. Dessuten kan også cytokinene virke autoregulatorisk. Th1 skiller for eksempel ut IL-2 som stimulerer til proliferasjon av Th1-celler, mens Th2-celler skiller ut IL-4 som har en tilsvarende virkning på Th2-celler (14).

### ***Treg-celler***

Det finnes en rekke forskjellige T-regulatoriske celler. De fleste uttrykker CD4 overflatemolekyler (12). Treg-celler har vist å ha immunsuppressive egenskaper(13). Det finnes to hovedgrupper av Treg-celler; de naturlig forekomne Treg (nTreg) og de induserbare Treg-celler (iTreg) som blir indusert av antigener (1;12;14). De naturlig forekomne Treg er viktig for toleranse av egent vev, mens iTreg bevirker toleranse av antigener fra omgivelser (13).

En spesiell type Treg-celler, CD4+CD25+Foxp3+ Treg-celler er viktige aktører for undertrykking av aktivitet hos CD4+ T-celler (som er Th-celler som uttrykker CD4 molekyler og som gjenkjenner MHC type II molekyler), CD8+T-celler (i hovedsak cytotoksiske T-celler som

gjenkjenner MHC klasse I molekyler), dendrittiske celler og B-celler (12). Foxp3 er en transkripsjonsfaktor som fungerer som en markør for blant annet Treg-celler.

Treg aktivitet er altså viktig for utvikling av immunologisk toleranse, og dette gjelder også i forbindelse med allergi og behandling med SIT. Forskning har antydnet at det hos allergiske individer er en feil i denne reguleringsmekanismen, hvor CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg-celler har en redusert evne til å undertrykke både sekresjon av IL-5 og proliferasjon av antigenspesifikke T-celler (13). Disse cellene hemmer dessuten FcεRI-avhengig degranulering hos mastceller (3). Foruten de ovennevnte Treg-cellene, er Tr1 celler og viktige for toleranse. Dette er IL-10 produserende Treg-celler. Sammenligner man Tr1, Th1 og Th2 i blod hos friske og allergikere, dominerer Tr1 hos friske og Th2 hos allergikere (13). Treg og antigenspesifikke Tr1 er altså viktige for undertrykkingen av Th2-celler (3).

### 5.3.7 B-celler

B-lymfocytter er sentrale i antistoffmedierte reaksjoner, da de produserer og skiller ut antistoffer. En B-celle uttrykker kun én type B-celle reseptor (BCR), men denne er forskjellig fra B-celle til B-celle. Når flere BCR på en B-celle møter på og bindes til dens tilhørende antigenepitop, skjer det en kryssbinding av disse BCR med videre signalisering inn til cellekjernen om at det har skjedd en antigenbinding på BCR. B-cellen har og komplementreseptorer som bindes til komplementfaktorer. Disse reseptorene virker som koreseptorer, og forsterker signalene fra BCR inn til nucleus. Disse komplementfaktorene er ofte uttrykt på samme overflate som antigenepitopene (12;14).

En B-celle har i hovedsak to mulige aktiveringsveier. Den ene er T-celle avhengig hvor det, i tillegg til BCR sammenhoping, foregår en kostimulering av B-cellens overflateprotein CD40 via CD40-ligand på Th-celle. Den andre aktiveringsveien skjer ved stimulering av et eller flere antigener med flertallige epitoper på sin overflate, med tilstedeværelse av inflammatoriske markører som eksempelvis IFN $\gamma$  eller cytokiner. Når B-cellen så har blitt aktivert, vil den prolifere (12;14).

Deretter vil cellene gjennomgå en modning som kan deles opp i flere trinn. Ikke alle celler gjennomgår alle trinnene. Når en B-celle aktiveres vil den i første omgang produsere IgM. Videre kan cellen modnes og gjennomgå et typeskifte, og produsere antistoffer av type IgG, IgA eller IgE. Deretter kan cellene gjennomgå en «somatisk hypermutasjon», hvor genendringer vil føre til at BCR vil få endret affinitet for antigenepitopet. De cellene med høyest affinitet for antigenet vil prolifere mest. Både typeskifte og somatisk hypermutasjon er avhengig av at det er Th-celler tilstede (12;14).

Siste trinn i modningen, kan B-cellen enten bli en plasmacelle eller en hukommelsescelle. Plasmacellene modnes i milten eller i benmargen, og disse produserer store mengder med antistoffer. B-hukommelsesceller har mye lengre levetid, og disse sørger for en raskere immunologisk respons ved senere interaksjon med det samme antigenet.

Men hva er det som avgjør hvilken type immunoglobulin som skal produseres ved et typeskifte? De forskjellige antistofftypene er effektive i ulike situasjoner. For eksempel er IgG effektiv mot bakterier og virus, IgE er effektiv mot parasitter, mens IgA beskytter slimhinner mot inntrengere. I de forskjellige tilfellene vil det være cytokiner i omgivelsene som regulerer i hvilken retning

typeskiftet går. Ved høye konsentrasjoner av IL-4 og IL-5 vil det dannes IgE, ved mye IFN- $\gamma$  vil det produseres IgG, og IgA når det er TGF- $\beta$  tilstede (14).

## 5.4 Immunsystemet ved allergi

Ved allergi er det snakk om en feilregulering i immunapparatet som gir en uheldig reaksjon på allergener. Her skal vi se på IgE mediert allergi. Utover allergisk rhinitt, finnes blant annet allergisk astma, allergiske reaksjoner på matvarer og allergi mot giftstoffer fra insekter. Hos atopikere er det funnet overproduksjon av IgE, i motsetning til ikke-allergiske individer hvor immunsystemet produserer IgG antistoffer mot allergener (14). Vi ser nærmere på reaksjoner hos atopikere, med hovedvekt på allergisk rhinitt.

Vi kan dele en allergisk reaksjon opp i en akutfase reaksjon innen få minutter, og en senfase reaksjon som oppstår innen få timer (1;13;14). Ved første gangs eksponering av et allergen, vil det hos en atopiker produseres en stor mengde IgE antistoffer (14). Resultatet av denne prosessen er at individet blir sensitivisert mot det bestemte allergenet. Ved allergisk rhinitt tas allergenet opp av lokale APC. Allergenet primer Th-celler til en Th2-celle aktivitet. Dette betyr at blant annet sekresjon av IL-4 fører til klasseskifte hos naive B-celler (6;8), som går over til å bli IgE produserende plasmaceller (8;13). IgE-antistoff vil så festes til høyaffinitetsreseptorer (FceRI) på mastceller og basofile granulocytters celleoverflate (1;8;14). IgE vil dessuten ha en lengre levetid bundet til overflatereseptor enn når det er fritt sirkulerende (14). Det er altså disse forandringene man kaller sensitivisering.

### 5.4.1 Akutt allergisk reaksjon

Ved en eksponering av det samme allergenet på et senere tidspunkt, vil dette allergenet kryssbindes til IgE-antistoffer på mastcellen, Fc-reseptorene på mastcellen vil klynge seg sammen, og følgelig vil mastcellen degranulere og frigi en rekke substanser (8;11;14), som histamin, leukotriener, prostaglandiner, vekstfaktorer, og andre cytokiner og kjemokiner (6;8). Dette er den akutte fasen ved en allergisk reaksjon (8), også kalt straksreaksjon (type I hypersensitivitetsreaksjon). Ved rhinitt vil det dessuten være et økt antall sirkulerende basofile granulocytter (8;21).

Ved allergisk rhinitt, vil mediatorfrigjøringen føre til følgende; mastceller befinner seg nær overfladiske postkapillære venoler og her øker vaskulær karpermeabilitet, degranulering nær sensoriske nerver fører til kløe og nysing, samt nær glandler vil resultatet være økt sekresjon (6). Summert opp blir resultatet altså hovedsymptomene ved rhinitt (6;21), og histamin er trolig delaktig i de fleste av symptomene (6;12).

### 5.4.2 Kronisk allergisk reaksjon

IgE bindes også til høyaffinitetsreseptorer på dendritiske celler og monocytter. Dette øker opptaket av allergenet hos disse APC (8;21). Disse cellene vil så aktivere allergenspesifikke CD4+ T-celler (8), som er T-celler som uttrykker overflateproteinet CD4, vanligvis av T-hjelpeceller. IgE vil dessuten også bindes til lavaffinitetsreseptorer (FceRII) på B-celler (21).

Videre vil det ved en *kronisk* allergisk reaksjon være et økt antall sirkulerende eosinofile granulocytter (14). Her vil Th-celler rekruttere disse ved å skille ut IL-5 (14). Siden dette vil ta tid, går det under senfase reaksjon. Også mastceller skiller ut cytokiner som IL-5, IL-8 og TNF- $\alpha$ ,

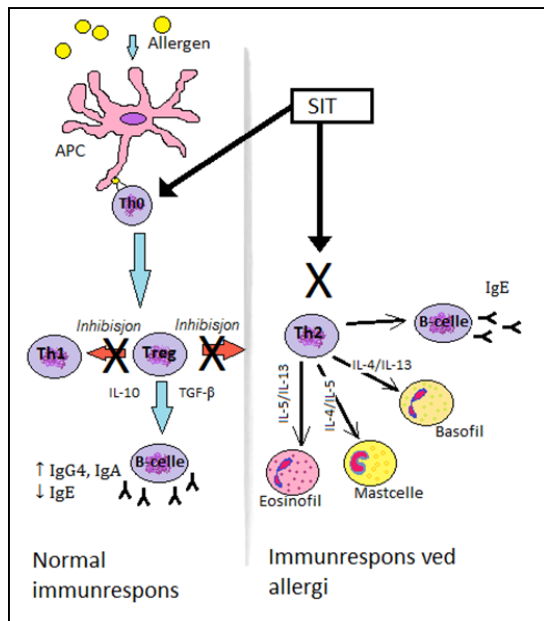


og disse vil enten virke kjemotaktiske eller oppregulere adhesjonsmolekyler, og dermed medvirke i senfase reaksjonen (6). Ved rhinitt er det blitt påvist at også de eosinofile har vesikler med IL-5 (21). IL-2 vil dessuten også kunne aktivere lymfocytter (6).

Ved langvarig inflammasjon i luftveiene, kan det altså gå mer over i en kronisk inflammasjon. I de øvre luftveier er det snakk om kronisk allergisk rhinitt eller kronisk rhinosinusitt, mens man snakker om astma i de nedre luftveier (22). Kronisk rhinosinusitt er og økende i prevalens og insidens, og det er en multifaktoriell tilstand med varig inflammasjon av slimhinnen i nese og bihuler (22;23). Én mulig disponerende faktor er allergisk rhinitt. Symptomene er nesetetthet, redusert luktesans og vedvarende mukopurulent sekresjon.

En teori om et sammenhengende luftveissystem taler for at sykdommer i øvre og nedre luftveier påvirker hverandre (22), eventuelt at allergi og astma er to varianter av samme sykdom (5). Det argumenteres blant annet med at det er samme type epitel som bekler hele systemet (5;22), samt at behandling av inflammasjon i øvre luftveier gir bedring i nedre og motsatt (22).

Hos allergikere aktiveres altså de fleste Th- celler til en type 2 produksjon av cytokiner (6;14), det vil si de skiller ut IL-4, IL-5 og IL-10. Hos pollenallergikere er det ved pollensesongen blitt observert en reduksjon i allergenspesifikk suppresjonsevne hos CD4+CD25+ Treg-celler (8), og som vi har sett tidligere er disse Treg cellene viktige for utviklingen av immunologisk toleranse med en mer Th1-vektet cytokinprofil.



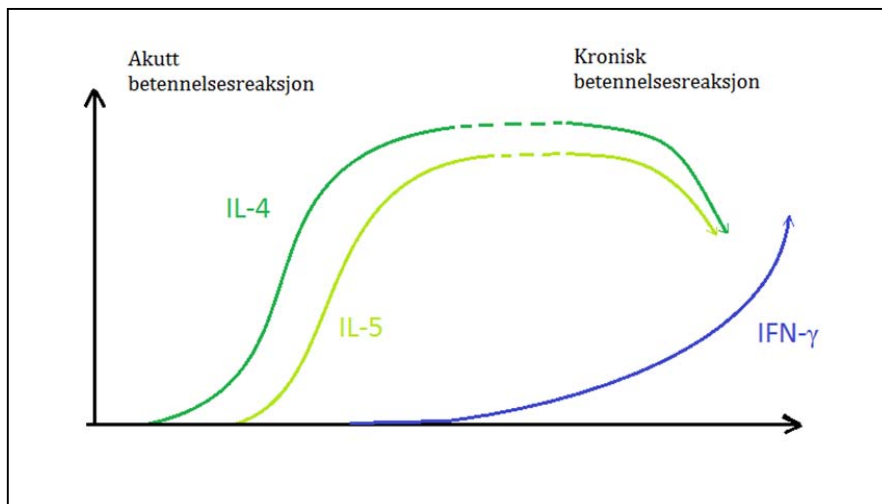
**Figur 2:** Modifisert etter Akdis et al. (24).

Immunrespons hos friske individer og hos allergikere. Vi ser hvordan Treg-celler spiller en sentral rolle for immunologisk toleranse. Treg-celler inhiberer cytokinproduksjon hos både Th1 og Th2. Dessuten produseres IL-10 og TGF- $\beta$ . Ved SIT påvirkes immunsystemet og til toleranse, og man forhindrer en kronisk utvikling.

### 5.4.3 Optimal tidspunkt og indikasjon til SIT

SIT har vist å kunne virke forebyggende mot for eksempel astma hos pasienter med allergisk rhinitt (1;5). Det er kjent at allergisk rhinitt hos barn er en risikofaktor for samtidig utvikling av astma (5;25). Allergisk rhinitt er forbundet med økt risiko for utvikling av astma (5;10;22), og det er særlig stor risiko hos pasienter med helårsrhinitt (2). Ved langvarig inflammasjon vil det, som sagt, kunne gå over i en mer kronisk prosess. Det involverer blant annet eosinofil aktivitet, og med tiden vil det oppstå vevsskade og en remodelering som følge av den kroniske betennelsen.

Immunsystemets reaksjon går altså over fra en akutt og spesifikk reaksjon ved luftveisallergi, til en med kronisk og uspesifikk reaksjon over tid. Med tiden mister man muligheten til å påvirke denne overgangen (4;25;26). Derfor er det viktig å sette i gang med tiltak i en tidlig fase, slik at man kan hindre at allergien utvikler seg til å få karakter av en astma. SIT er per dags dato det eneste behandlingsalternativet som kan påvirke sykdomsutviklingen på en sådan måte (5;19).



**Figur 3** Modifisert etter H. Renz.

Grafen illustrerer dynamikken i Th1/Th2 profilen av cytokiner ved akutt og kronisk inflammasjon. IFN- $\gamma$  er en av de mest potente aktivatorer av monocyt-makrofag-systemet.

## 5.5 Mediatorer

### 5.5.1 Histamin

Histamin er en vasoaktiv aminosyre, som utskilles fra granuler i mastceller og basofile. Som vi har sett tidligere, er histamin er trolig den viktigste aktøren ved de fleste symptomene ved rhinitt (6). Den virker vasodilaterende, øker kapillærpermeabilitet og bronkokonstringerende (12).

### 5.5.2 Leukotriener

Disse stoffene er vasoaktive og virker dessuten kjemotaktisk og bronkokonstringerende, og på denne måten fremmer de inflammatoriske prosesser. De induserer dessuten sekresjon fra glandler (6). Leukotriener produseres blant annet av mastceller, basofile og makrofager (12).

### **5.5.3 IL-4**

IL-4 produseres av mange celletyper, blant annet av Th2-celler og mastceller. Dette cytokinet virker blant annet ved å stimulere til proliferasjon av aktiverte T-celler, B-celler og mastceller. Dog vil produksjonen av blant annet Th1-celler reduseres. Ved å nedregulere IL-12 produksjon inhiberes Th1 differensiering. IL-4 vil dessuten fremme uttrykkning av MHC klasse II på B-celler og makrofager. Videre vil IL-4 også medvirke til typeskifte fra IgG til IgE hos B-celler (12).

### **5.5.4 IL-5**

IL-5 produseres av mastceller og Th2-celler. Cytokinet vil føre til typeskifte til IgA, og vil dessuten fremme proliferasjon av aktiverte B-celler og eosinofile (12), samt basofil aktivering (13). IL-5 virker og kjemotaktisk på eosinofile (1).

### **5.5.5 IL-10**

Th-celler, Tr1, dendrittiske celler, B-celler og makrofager er blant kildene for IL-10 produksjon (1;12). IL-10 nedregulerer produksjon av en rekke cytokiner som igjen fører til inhibering av Th1 differensiering. Cytokinet virker også inhiberende på T-celle proliferasjon generelt, samt fremmer B-celle differensiering (12). Total og spesifikk IgE reduseres, mens IgG4-produksjon øker (24). I mastceller reduseres IgE-avhengig degranulering (1).

### **5.5.6 IL-12**

IL-12 produseres av dendrittiske celler, makrofager og B-celler. Cytokinet stimulerer T-cellevekst og -funksjon, og er blant annet med på å indusere naive T-celler til Th1 differensiering. IL-12 er også viktig for aktiviteten hos NK-celler, og stimulerer til produksjon av TNF- $\alpha$  og INF- $\gamma$  hos disse cellene. Dessuten motvirker cytokinet den hemmende effekten av IL-4 på INF- $\gamma$ . Når det gjelder allergi, er IL-12 viktigst ved matallergi. En studie av IL-12 produksjon av dendrittiske celler hos mus, viste at IL-4 avhengig produksjon av IL-12 var svekket hos allergiske sammenlignet med ikke-allergiske (27). Den samme studien påviste dessuten at fravær av IL-12, demonstrert ved tilsetning av anti-IL-12 antistoff, induserte allergiske reaksjoner.

### **5.5.7 IL-13**

Th2 og mastceller produserer IL-13. IL-13 inhiberer aktivering og cytokinproduksjon hos makrofager. Hos B-celler induserer cytokinet til klassebytte til IgG og IgE. Selv om IL-13 er assosiert med øvre luftveissykdommer, eksempelvis ved allergi, kan det også virke antiinflammatorisk.

### **5.5.8 IFN- $\gamma$**

Dette cytokinet produseres av NK-celler, samt av Th1-celler og cytotoksiske T-celler ved blant annet allergier. IFN- $\gamma$  inhiberer viral replikasjon, induserer typeskifte til IgG2s og inhiberer proliferasjon av Th2-celler – blant andre ting. Cytokinet er med på å aktivere makrofager.

### 5.5.9 Prostaglandiner

Prostaglandiner har forskjellige egenskaper. De kan øke karpermeabilitet, og kan enten stimulere eller inhibere immunologiske reaksjoner. En type prostaglandin, PGE<sub>2</sub>, kan dessuten indukere feber (12). Ved allergisk rhinitt er prostaglandin D<sub>2</sub> spesielt viktig, produsert av mastceller (6).

Som illustrert i figur 2 vil man ved SIT kunne påvirke de ulike cellulære aktørene, og dermed også mediatorer, for allergisk respons til å bli tolerante overfor allergenet. Ved å intervensere tidlig, vil man dessuten også kunne hindre en kronisk utvikling (5;25).

## 6 Resultat

### 6.1 Mekanismer ved SIT

Tanken bak SIT er at man ved å administrere økende doser av det aktuelle allergenet, inducerer til en slags desensitivisering, og dermed toleranse overfor allergenet (1). Som beskrevet tidligere er det viktig med tidlig intervensjon for å forhindre utvikling til en kronisk tilstand (25), noe som blant annet figur 3 illustrerer. En rekke forskjellige immunologiske forandringer er observert ved toleranseutvikling for spesifikke allergener under SIT. Vi skal nå se nærmere på dette.

SIT er assosiert med forbigående økning av allergenspesifikk IgE, og deretter hemming av sesongbetonet økning i IgE (25;28). Det vil si IgE-nivået sank gradvis gjennom SIT. Også IgA verdier har vist seg å øke, fremmet ved T-celler sekresjon av TGF- $\beta$  (25).

Ved SIT har man observert at spesifikk IgG øker, og da særlig subklassen IgG<sub>4</sub> (25;29). IgG har en hemmende virkning på en rekke prosesser. IgG motvirker binding av allergen-IgE-komplekser på B-celler, hemmer IgE mediert allergenpresentasjon og aktivering av B- og T-celler, samt virker hemmende på allergen-IgE kompleks avhengig aktivering av basofile (25).

Under SIT oppreguleres dessuten Treg aktivitet, samtidig som det skjer en hemming i sekresjon av Th<sub>2</sub> cytokiner. I en studie av friske birøktere som ble utsatt for gjentatte stikk, ble det observert et skifte fra antigenspesifikk Th<sub>1</sub>- og Th<sub>2</sub>-celler til IL-10 utskillende Tr<sub>1</sub> celler (30). Dette resulterte i redusert proliferasjon av antigenspesifikke T-celler samt nedsatt sekresjon av Th<sub>1</sub> og Th<sub>2</sub> cytokiner, og forandringene varte gjennom hele sesongen med normalisering etter 2 til 3 måneder. Lignende forandringer har man også funnet ved SCIT. Man ser en nedregulering av Th<sub>2</sub>-aktivitet ved blant annet reduksjon i sekresjon av IL-4 og IL-5, og videre en mer Th<sub>1</sub>-vektet immunologisk respons (25). Dette resulterer i en overdreven produksjon av IFN- $\gamma$ , og stimulering av IL-10 produserende Treg-celler. Dessuten øker konsentrasjonen av TGF- $\beta$  i perifert blod. Det er verdt å nevne at IL-10 er forbundet med blant annet typeskifte til IgG<sub>4</sub>, og TGF- $\beta$  på sin side med typeskifte i retning IgA (25), som vi så i figur 2.

Mastcelle- og basofil aktivitet reduseres også ved SIT, enten direkte eller indirekte via Treg-celler. Dette skjer direkte gjennom kontakt mellom forskjellige overflatemolekyler eller gjennom cytokinsekresjon, eller indirekte gjennom T- og B-celleaktivitet. Også eosinofiles aktivitet

nedreguleres på lignende måter (3;10), og det er blitt påvist både redusert eosinofil aktivitet og kjemotaktisk faktor i serum ved SIT (28).

## **6.2 Molekylære forandringer under SIT**

Pollenkorn er relativt store partikler, og inneholder mange forskjellige allergener. Men ikke alle potensielle allergener er like. Definisjonsmessig skilles majorallergener fra minorallergener. Hermed er et majorallergen definert som allergen med en minst 50 prosent sensibiliseringsindeks blant allergikerne. Tilsvarende kalles allergener for minorallergen hvis sensibiliseringsindeks er lavere en 50 prosent. Eksempelvis ved bjørkepollen (*Betula verrucosa*) har man majorallergenet Bet V 1, pluss flere minorallergener som Bet V 2, Bet v 3 osv. Blant bjørkepollenallergikere er Bet v 1 det desidert mest klinisk relevante allergenet, og i Skandinavia er nesten alle bjørkepollenallergikere sensibilisert mot Bet v 1.

Når man utvinner pollenekstrakter til å lage hyposensibiliseringsekstrakter, vil disse nødvendigvis inneholde alle allergener av den respektive pollenkorn. Alle godkjente ekstrakter for SIT ved bjørkepollenallergi i Norge er av den slag, og konsentrasjonen av de enkelte allergener (som Bet v 1) er strengt tatt ukjent. Applikasjonen av den slags hyposensibiliseringsekstrakt medfører derfor en risiko for at pasienten blir sensibilisert mot et allergen som vedkommende ikke har vært sensibilisert for fra før. Ved bruk av rekombinante allergener kan man velge spesifikke allergener for terapien og bestemme den nøyaktige konsentrasjonen i ekstraktet. Dermed er det mulig å unngå sensitivisering for nye allergener samt unngå alvorlige bivirkninger (3;31). Rekombinante allergener produseres ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi (31), og modifiserte allergener produseres ved kjemisk modifisering (3). Rekombinate hyposensibiliseringsekstrakter er ikke innført i markedet ennå. Den første studien som ble publisert om effekten av rekombinant SIT for bjørkpollenallergi undersøkte ren Bet v 1 ekstrakter, og man fant en like god effekt ved dette som for SIT med pollenekstrakter (32).

Jeg valgte blant annet 7 artikler som omhandlet SIT ved bjørkepollenallergi. Uten aktivt å ha begrenset mine søk i den retning, endte jeg i hovedsak opp med studier som har tatt i bruk kjemisk modifisert eller rekombinant bjørkepollenekstrakt. Av de 7 studiene var fire av dem randomiserte kontrollerte studier som var dobbeltblinde og med placebokontroller. De resterende tre var kasus-kontroll studier, men ikke randomiserte. Studiene tok for seg forskjellige elementer ved SCIT. Én av studiene sammenlignet effekten av SCIT ved bruk av naturlig bjørkepollenekstrakt opp mot rekombinant Bet v 1 (33). Jeg valgte å inkludere denne artikkelen. Det er ikke gjort flere søk på denne problemstillingen.

### **6.2.1 Endringer i IgE**

I alt 5 studier så på IgE ved SIT. Av disse var tre dobbeltblinde RCT (9;34;35). To av disse studiene observerte en nedgang i IgE-binding til lavaffinitetsreseptorer etter SIT, og ingen

endring hos placebogruppen. Würtzen et al. så på nedgangen i IgE i forhold til konkurrerende hemming via non-IgE (35). Etter ett år med SIT hadde samtlige i intervensjonsgruppen en nedgang i IgE, og fortsatt redusert etter ytterligere ett år. Det var signifikant forskjell mellom SIT- og placebogruppe. Denne studien studerte dessuten IgE-fasilitert allergenbinding på B-celler, med data fra 31 pasienter. Bindingen var redusert hos SIT-gruppen etter gjennomført behandling. Det viste seg å være en del variasjoner i placebogruppen, men forskjellen mellom SIT og placebo var signifikant.

Den tredje av de ovennevnte studiene, Ceuppens et al., fant en økning i IgE etter det første året. Dog var det ingen signifikant forskjell når man sammenlignet med placebogruppen (34).

Gadermaier et al. fant ved korttids-SIT liten eller ingen inhibisjon av IgE reaktivitet, det vil si binding av IgE til allergenet Bet v 1. Langtidsbehandling viste derimot en sterk inhibisjon (36).

En japansk studie, Shirasaki et al., sammenlignet effekten av villtype bjørkeallergen med rekombinant allergen, bla. Bet v 1 (33). 40 pasienter med spesifikk IgE mot bjørk, hvorav 20 ble behandlet med SIT og 20 med placebo, ble sammenlignet med en frisk kontrollgruppe på 10 personer. Man studerte blant annet korrelasjonen mellom IgE nivå mot naturlig bjørkepollen og IgE mot rekombinant Bet v 1, Bet v 2 og Bet v. Man fant en sterk korrelasjon til Bet v 1, svak men signifikant korrelasjon til Bet v 2. Studien konkluderer dessuten med at resultatene stemmer godt overens med funn i Skandinavia.

### **6.2.2 Økning i IgG**

Tre av RCT-studiene rapporterte en økning i serum av allergenspesifikk IgG (9;34;37). Samtlige studier viste økning i spesifikk IgG når man sammenlignet før og etter SCIT, hvorav to studier også kunne vise til en signifikant økning i subklassen IgG4 (34;37). I disse studiene observerte man også en signifikant økning i spesifikk IgG når man sammenlignet SCIT med placebogruppen, hvor det i placebogruppen ikke var noen signifikant endring i verdiene. Én av studiene viste dessuten til en fortsatt signifikant høyere verdi av IgG hos SCIT-gruppen enn placebogruppen også etter pollensesongen (34).

En studie av Gadermaier et al. sammenlignet effekt av SCIT-behandling under ett år med behandling over ett år, det vil si korttids- og langtidsbehandling (36). Denne viste at ved korttidsbehandling hadde 2 av 7 pasienter en økning i spesifikk IgG, mot 3 av 5 i langtidsgruppen.

En annen ikke-randomisert kasus-kontroll studie av Lalek et al. viste en økning i bjørkespesifikk IgG (38). Når man sammenlignet serumverdier mellom friske kontroller, ikke-behandlede pasienter og SIT-behandlede, så man hos den siste gruppen en signifikant økning i bjørkespesifikk IgG4 etter 2 og opp til 5 måneder med behandling (38).

### **6.2.3 Basofil aktivitet**

Ved måling av basofil aktivitet, målt den molekylære aktiviteten ex vivo. Tre studier hadde undersøkt basofil aktivitet. Av disse tre studiene var to dobbeltblindet RCT. Den ene RCT-

studien målte blokkering av basofil aktivitet i serum før og etter SCIT (34). Man fant at i intervensjonsgruppen trengtes det høyere konsentrasjoner av Bet v 1 for basofil aktivering etter SCIT, noe som ikke var tilfellet for placebogruppen. Den andre studien tok for seg histaminsekresjon fra basofile, målt henholdsvis etter 1 og 2 år med SCIT eller placebo (35). Denne viste en tydelig reduksjon i histaminsekresjon hos SCIT-gruppen etter 1. og/eller 2. år, hvor kun 4 personer hadde en reduksjon som var under 20 %. Hos placebogruppen var det kun 2 pasienter med målbar reduksjon etter det første året.

Den siste studien var av Lalek et al., som undersøkte basofil aktivitet ved en rekke tester (38). Ved observasjon av basofil allergen-triggersensitivitet før og etter SCIT, var denne signifikant redusert etter henholdsvis 2 og 3 måneder, og ytterligere signifikant redusert etter 5 måneder. Testene ble utført januar, mars og mai. Dog ble det ved testing i blomstringssesongen for bjørk, observert en *økning* i basofil reaktivitet etter 3 og 5 måneder.

#### **6.2.4 Klinisk effekt**

Måling av klinisk effekt av SIT ble gjort på bakgrunn av symptomer samt behov for tilleggsmedisinering. Fire av studiene tok for seg klinisk effekt av SIT (34;35;37;38), hvorav tre dobbeltblindet RCT og én ikke-randomisert kasus-kontroll studie.

Würtzen et al. sammenlignet SIT med placebo og fant etter 1 år en signifikant reduksjon i medisiner på 72,1 % og reduksjon i symptomer på 38,2 %. Etter 2 år var reduksjonen i medisiner på 81,4 % og symptomer på 40 %. Også vurdering på VAS viste en signifikant forskjell mellom gruppene (35).

Ceuppens et al. opererte med en kombinert symptom- og medikamentscore, og målinger ble gjort under høysesongen for bjørkepollen. Det første året var det ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen. Det påfølgende året var scoren redusert med 24 % hos SIT-gruppen sammenlignet med placebogruppen (34).

Höiby et al. studerte også effekten etter 18 måneder. Det første året var polleneksponeringen svært lav. Dette året var det ingen signifikant forskjell i hverken medikamentscore eller symptomscore mellom SIT og placebo. Etter 18 måneder var det en 25 % reduksjon i symptomscore hos SIT sammenlignet med placebo, men denne var ikke signifikant. Medikamentscore var derimot signifikant redusert med 51,9 %. En kombinert medikament- og symptomscore viste dessuten en signifikant reduksjon på 36,5 % (37).

Den siste studien, av Lalek et al., var en ikke-randomisert studie. De kliniske resultatene ble målt i symptomscore, med maksimum mulig score på 80, og i medisineringscore. Resultatene før og etter 1 års behandling ble sammenlignet. Dette viste en nedgang i median total symptomscore fra 58 til 26,7, og nedgang i median medikamentscore fra 9,5 til 4,3. Dessuten fant man en sammenheng mellom nedgangen i symptomscore og nedgang i basofil reaktivitet (38).

### **6.3. Intralymfatisk administrasjon (ILIT)**

Som tidligere nevnt, er det gjort forsøk med intralymfatisk administrasjon ved SIT, første gang ved Senti et al. (19). Denne studien var åpen randomisert med 165 pasienter med gresspollenallergi. Pasientene ble randomiserte til enten SCIT eller ILIT. SCIT ble administrert etter vanlig prosedyre, mens ILIT ble gitt i tre injeksjoner i løpet av en 2 måneders periode. Når man sammenlignet begge gruppene, fant man ingen signifikant forskjell når det gjaldt nedgangen i serum IgE. Heller ikke medikamentsscore eller symptomscore viste noen signifikant forskjell. Den immunologiske toleransen viste seg dessuten også å være like varig ved ILIT som ved SCIT, slev om behandlingstiden ved ILIT var adskillig kortere.



## 7 Diskusjon og konklusjon

De immunologiske mekanismene ved SIT er mange og kompliserte. Blant de viktigste endringene er nedgangen i total og spesifikk IgE (34-36), blant annet ved konkurrerende binding av non-IgE, som IgG (1;9;34;37). Særlig subklassen IgG4 har vist seg å være viktig i denne sammenheng (1;34;37). Treg-celler har vist seg å stå sentralt i toleranseutviklingen, og herunder inngår blant annet et skifte fra Th2 cytokinprofil til Th1 retning (1;8;13;24;28). Også en nedgang i basofil aktivitet, samt i mastcelleaktivitet er observert (3;28). Dog har det ikke vært entydige resultater ved alle studier. Noe kan muligens tilskrives at enkelte av studiene har hatt relativt små utvalg, og at andre studier ikke har vært randomiserte.

Utover dette har det heller ikke vært mulig å knytte disse immunologiske endringene sikkert til klinikken (20). SIT har dokumentert klinisk bedring, men noen biologisk hovedmarkør for å følge denne utviklingen har man ennå ikke lyktes å finne. Derfor vektlegges kliniske resultater ved SIT, i form av bedring i symptom- og medikasjonsscore, som beste parametere for effektmåling. De immunologiske endringer brukes derimot som ekstra parametere for å overvåke behandlingen (20).

SIT har dessuten vist å kunne påvirke immunsystemet på en sådan måte, at man ved tidlig intervensjon kan forhindre utvikling til astma (5;22;25). Og ved bruk av modifiserte og rekombinante allergener, har man kunnet effektivisere behandlingen og gjøre den tryggere. En viktig ulempe ved SIT er derimot at behandlingen strekker seg over flere år, og dermed er god compliance nødvendig for å få et vellykket resultat (18). Forsøk med ILIT for gresspollenallergi har vist at man ved intralymfatiske injeksjoner kan få tilsvarende resultater som ved SCIT, og man kan da få forkortet behandlingstiden fra flere år ned til få måneder (19;29). Dette kan forhåpentligvis løse problemet med manglende compliance. Og det er høyst aktuelt å kartlegge ILIT for bjørkepollen.

Allergenspesifikk immunterapi er altså et felt som har hatt mye fremgang den siste tiden, og som stadig er under utvikling. SIT har et stort potensiale til å bedre livskvaliteten hos allergikere, og i og med at pollenallergi og allergier generelt er økende på verdensbasis, vil man få en stor gevinst ved å videreutvikle dette feltet.

## 8 Referanser

--\*--

- (1) Gruber S, Eiwegger T, Akdis C. Allergenspesifikk immunterapi. Immunologiske mekanismer som markører på behandlingseffekt. *Allergi i praksis* [1], 6-12. 2011. Astma og allergiforbundet.  
Ref Type: Magazine Article
- (2) Lindbæk M, Hjortdahl P, Møller P, Nordahl SHG. Allergisk rhinitt. *Norsk Elektronisk Legehåndbok* . 30-3-2012.  
Ref Type: Online Source
- (3) Fujimura T, Okamoto Y. Antigen-specific immunotherapy against allergic rhinitis: the state of the art. *Allergol Int* 2010 Mar;59(1):21-31.
- (4) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Sep;126(3):466-76.
- (5) Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011 Jun;96(3):91-100.
- (6) White MV, Kaliner MA. Mediators of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Oct;90(4 Pt 2):699-704.
- (7) Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011 Jun;66(6):713-24.
- (8) Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011 May;31(2):175-viii.
- (9) Pree I, Shamji MH, Kimber I, Valenta R, Durham SR, Niederberger V. Inhibition of CD23-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules. *Clin Exp Allergy* 2010 Sep;40(9):1346-52.
- (10) Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 Suppl 1:S5.
- (11) Geneser F. Bindevæv. In: Østergaard B, editor. *Histologi - på molekylærbiologisk grundlag*. 1st ed. Munksgaard Danmark / Finn Geneser; 1999. p. 211-38.
- (12) Delves P, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology*. 12th ed. Wiley-Blackwell; 2011.
- (13) Skrindo I. T lymphocytes in upper airway allergy: Effector T cells and regulatory T cells in pollen induced allergic rhinitis *Faculty of Medicine, University of Oslo*; 2011.
- (14) Sompayrac L. *How the Immune System Works*. 3rd ed. Blacwell Publishing; 2008.

- (15) Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma and allergic rhinitis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) . 11-10-2013.  
Ref Type: Online Source
- (16) deShazo R, Kemp SD. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) . 29-1-2013.  
Ref Type: Online Source
- (17) Rosenwasser LJ. Mechanisms of IgE Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011 Apr;11(2):178-83.
- (18) Praktisk veileder i allergivaksinasjon. Bolle R, Berstad A, Florvaag E, Steinsvåg S, editors. 2nd. 2011. Den Norske Legeforening. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsvurdering.  
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (19) Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Nov 18;105(46):17908-12.
- (20) Pfaar O, Anders C, Klimek L. Clinical outcome measures of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 Jun;9(3):208-13.
- (21) Howarth PH. The cellular basis for allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50(23 Suppl):6-10.
- (22) Ramakrishnan JB, Kingdom TT, Ramakrishnan VR. Allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: their impact on lower airways. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013 Feb;33(1):45-60.
- (23) Johannessen T, Nordahl SHG. Bihulebetennelse, kronisk. *Norsk Elektronisk Legehåndbok* . 3-2-2012.  
Ref Type: Online Source
- (24) Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 81:11-4.
- (25) Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Apr;119(4):881-91.
- (26) Renz H. Das Zytokinnetzwerk. In: Kapp A, Klimek L, Werfel T, editors. *Allergische Entzündungen: Zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2002. p. 35-42.
- (27) Temblay JN, Bertelli E, Arques JL, Regoli M, Nicoletti C. Production of IL-12 by Peyer patch-dendritic cells is critical for the resistance to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Sep;120(3):659-65.
- (28) Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Apr;119(4):780-91.
- (29) Senti G, Johansen P, Kundig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 Dec;9(6):537-43.

- (30) Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, RÅ¼ckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10â€‘secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008 Nov 24;205(12):2887-98.
- (31) Cromwell O, Hafner D, Nandy A. Recombinant allergens for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Apr;127(4):865-72.
- (32) Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov;122(5):951-60.
- (33) Shirasaki H, Yamamoto T, Koyanagi Y, Watanabe N, Himi T. Detection of specific IgE antibodies in sera of Japanese birch-allergic patients using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2 and Bet v 4. *Allergol Int* 2008 Mar;57(1):93-6.
- (34) Ceuppens JL, Bullens D, Kleinjans H, van der Werf J. Immunotherapy with a modified birch pollen extract in allergic rhinoconjunctivitis: clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy* 2009 Dec;39(12):1903-9.
- (35) Wurtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2008 Aug;38(8):1290-301.
- (36) Gadermaier E, Flicker S, Aberer W, Egger C, Reider N, Focke M, et al. Analysis of the antibody responses induced by subcutaneous injection immunotherapy with birch and Fagales pollen extracts adsorbed onto aluminum hydroxide. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151(1):17-27.
- (37) Hoiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2010 Jul;40(7):1062-70.
- (38) Lalek N, Kosnik M, Silar M, Korosec P. Immunoglobulin G-dependent changes in basophil allergen threshold sensitivity during birch pollen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2010 Aug;40(8):1186-93.