

Vooraf huidafwijkingen door allergietherapie

# Dikke lip door SLIT

De effectiviteit van sublinguale immunotherapie (SLIT) tegen allergie is onvoldoende aangetoond. Deze behandeling kan echter wel gepaard gaan met bijwerkingen die regelmatig leiden tot stoppen met de therapie. Vooral bijwerkingen in de huid komen frequent voor.

Tekst | Annemarie Bijl en Eugène van Puijenbroek

Allergieën voor pollen, dieren-schilfers en huisstofmijten kunnen zeer hinderlijk zijn en jarenlang klachten veroorzaken. De behandeling van zo'n allergie is meestal symptomatisch door toepassing van antihistaminica of glucocorticoïden.

Al in het begin van de 20ste eeuw is getracht met een vast schema van subcutane toedieningen van allergeenextracten de immunologische oorzaak van de allergische reactie te behandelen [1]. Subcutane immunotherapie vindt nog steeds toepassing bij mensen met een aangetoonde IgE-gemedieerde allergie die het betreffende allergeen niet kunnen vermijden en onvoldoende reageren op farmacotherapie [2].

Bij subcutane immunotherapie is na een opdoseerfase met wekelijkse injecties de onderhoudsdosis bereikt. Voor een optimaal effect dient de onderhoudsbehandeling gedurende twee tot drie jaar met een maandelijke injectie te worden voortgezet. Dit leidt tot veranderingen in het immuunsysteem waarvan het precieze mechanisme niet duidelijk is. De toediening van de injecties vindt plaats door of onder supervisie van een arts, soms in gespecialiseerde (poli) klinieken, omdat er een potentieel risico bestaat op ernstige overgevoelighedsreacties. Dit risico is aanvaardbaar gemaakt door strenge voorzorgsmaatregelen en nacontroles te handhaven. Zo moet de

patiënt na elke injectie een half uur geobserveerd worden [2]. Daarnaast zijn de allergeenextracten steeds zuiverder en daarmee veiliger geworden.

Sinds een aantal jaren is een nieuwe methode beschikbaar om patiënten te desensibiliseren: door blootstelling aan het allergeenextract via de orale, sublinguale route. Het allergeen wordt in druppels of als

oplostablet toegediend en enige tijd onder de tong gehouden, waarna de patiënt het doorslikt. Het grote voordeel van sublinguale immunotherapie (SLIT) is, los van de afwezigheid van injecties, dat ze veel minder bijwerkingen kent en daarom in de thuis-situatie kan worden gebruikt [3]. In Nederland zijn de volgende producten beschikbaar: Oralgen, SLITone (voorheen



Sublinguale immunotherapie kan een lokale zwelling van mond veroorzaken.

## Dikke lip door SLIT

- > ALK oraal), Novo Helisen Oraal, Subliva Best, Staloral en Grazax.

In de afgelopen jaren ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb een aantal meldingen betreffende SLIT. In dit artikel geven we een overzicht van de aard van de bijwerkingen in deze meldingen, met een bespreking van de literatuur.

### Meldingen bij Lareb

De Lareb-databank bevatte eind januari 2008 37 meldingen van 71 bijwerkingen op SLIT. Op twee na werden de meldingen pas vanaf 2001 ontvangen. Van deze meldingen zijn er vijf als ernstige bijwerking gemeld, dat wil zeggen dat zij hebben geleid tot ziekenhuisopname of potentieel levensbedreigende situaties. Het ging hier om stridor, hypotensie, collaps, leukemie en uitgebreid onwel bevinden met diverse symptomen zonder duidelijk oorzakelijk verband. Bij geen enkele melding was de afloop fataal.

Het merendeel van de bijwerkingen trad op in de huid: bij 12 van de 37 meldingen was

een van de bijwerkingen daar gelokaliseerd (32%). De meest voorkomende bijwerking in deze categorie betrof angio-oedeem, veelal van gelaat, mond of lippen. Verder waren er vooral bijwerkingen van het maagdarmkanaal (24%) en van het immuunsysteem (21%). Een overzicht is weergegeven in de tabel.

De gemelde bijwerkingen kunnen verder worden onderverdeeld in bijwerkingen met klachten van algemene aard en klachten die zouden kunnen berusten op een allergische reactie. De algemene klachten zijn zeer divers. Meer dan eens zijn wazig zien, hoofdpijn, duizeligheid, psychische klachten en vermoeidheid gemeld. Voorbeelden van mogelijk allergische reacties die zijn gemeld, zijn lokale zwelling van mond, keel en gelaat, blaren in de mond, pijn of zwelling van de slokdarm, buikpijn en darmkrampen. Ook kortademigheid en druk op de borst, eczeem, urticaria, jeuk en jeukende ogen zijn genoemd. Twee mogelijke anafylactische reacties zijn gemeld.

Bij een groot deel van de meldingen waren de bijwerkingen aanleiding de therapie te

staken. Van de bijwerkingen van allergische aard is bij de meeste meldingen aangegeven dat ze na het staken van de behandeling verdwenen.

### Reden tot staken

In de literatuur zijn veel studies te vinden waarin de werkzaamheid van SLIT is onder-



## Bijwerkingen treden op in vele orgaansystemen

### Orgaansysteem waarin de bijwerking optreedt

Huid en onderhuid
Maagdarmstelsel
Immuunsysteem
Respiratoir en thorax
Zenuwstelsel
Oog
Psychiatrie
Infecties
Diagnostische bevindingen
Bloed en lymfatisch systeem
Hart
Metabolisme en voeding
Bewegingsapparaat
Neoplasmata

### Aantal reacties

12
9
8
6
4
4
3
3
2
2
1
1
1
1
1
1



Bijwerkingen van sublinguale immunotherapie, ingedeeld naar orgaanklasse waar de symptomen optreden.



Irritatie aan de ogen  
als gevolg van SLIT.

zocht. In een recente studie met Nederlandse kinderen van 6 tot 18 jaar met graspollen-allergische rinitis bleek qua werkzaamheid geen significant verschil tussen SLIT en placebo wat betreft symptoomscore (zie ook het artikel op blz. 28), maar wel wat betreft bijwerkingen. Vooral traden lokale klachten in mond en keel op [3].

Uit een meta-analyse van effectiviteit-studies met SLIT zijn geen ernstige bijwerkingen gebleken [4]. De conclusie van een Britse studie met 186 volwassenen in de huisartsenpraktijk is weliswaar dat SLIT veilig is, maar uit de resultaten blijkt dat 70% van de ermee behandelde ten minste milde klachten had tegenover 44% met placebo [5]. Ook waren 7 patiënten in de SLIT-groep zelf gestopt met de behandeling vanwege bijwerkingen en staakte bij 4 van hen de arts de behandeling wegens systemische bijwerkingen zoals kortademigheid en een dichte keel.

In een klein aantal studies is primair naar de veiligheid van SLIT gekeken. Zo zijn in een studie met een sublinguale allergentablet 198 patiënten gedurende drie jaar gevolgd [6]. Hierbij werden 17 bijwerkingen gezien bij 7,5% van de patiënten, voornamelijk oedeem van de lippen, rinitis, maag-darmklachten en urticaria. Een onderzoek met 126 jonge kinderen liet negen bijwerkingen

zien bij 7 patiëntjes: jeuk in de mond, buikpijn en diarree [7]. De onderzoekers stellen dat deze bijwerkingen, alhoewel mild en lokaal, soms toch aanleiding zijn de therapie te stoppen. Deze bevinding is in overeenstemming met de onze.

Opvallend is dat, in tegenstelling tot onze meldingen, bijwerkingen in de huid zoals eczeem, rash en jeuk niet frequent zijn beschreven. Ook zijn bij het Lareb enkele bijwerkingen gemeld die niet zeer mild waren of die op afstand van de toedieningsplaats optraden, zoals kortademigheid en urticaria. Bijwerkingen treden vooral op in de fase van doseringsopbouw [8].

Van de in Nederland beschikbare producten voor SLIT is alleen Grazax geregistreerd, met registratiedossier [9]. De overige producten zijn in de handel krachtens overgangsrecht totdat definitief over de registratieaanvraag is beslist. De productinformatie, met daarin de te verwachten bijwerkingen en contra-indicaties, is alleen beschikbaar als patiëntenbijsluiter en via de website van de fabrikant.

### Beperkte informatie

Op dit moment kan de conclusie zijn dat zowel uit de literatuur als uit de meldingen aan het Lareb blijkt dat SLIT bijwerkingen kent en dat deze redenen kunnen zijn de behandeling te staken. Aan het Lareb werden bij-

werkingen van de huid en in het maagdarmkanaal het frequentst gemeld. Het betreft hier vooral lokale reacties in de mondkeelholte en de slokdarm. Van subcutane immunotherapie is bekend dat bijwerkingen vooral optreden bij patiënten die (relatieve) contra-indicaties hebben en bij doseerfouten of bij blootstelling aan allergeen, bijvoorbeeld in het pollenseizoen.

Omdat van het merendeel van de producten voor SLIT officiële productinformatie ontbreekt, is informatie over doseringsvoorschriften – en met name aanpassing hiervan – en over bijwerkingen en contra-indicaties beperkt beschikbaar. Aangezien de meeste ervaring met SLIT is opgedaan in studies met een selectie van patiënten onder gecontroleerde omstandigheden en met intensieve begeleiding, is van belang dat artsen en apothekers alert blijven op bijwerkingen bij toepassing van SLIT in de dagelijkse praktijk.

A.M.H. Bijl is internist-allergoloog, E.P. van Puijenbroek is huisarts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb te 's-Hertogenbosch.

Correspondentie: a.bijl@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

# Lareb

Regelmatig schenkt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in het Pharmaceutisch Weekblad aandacht aan een bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept apothekers op deze te blijven insturen: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## LITERATUUR

- 1 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:558-62.
- 2 Nederlandse Vereniging voor Allergologie. Immunotherapie in de eerste lijn. Consensusprotocol Nederlandse Vereniging voor Allergologie. [www.nvva-allergologie.nl](http://www.nvva-allergologie.nl).
- 3 Roder E, Berger MY, Hop WC, et al. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):892-8.
- 4 Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.
- 5 Smith H, White P, Annala I, et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):831-7.
- 6 Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy.* 2001;56(10):989-92.
- 7 Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, et al. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy.* 1999;54(10):1110-3.
- 8 Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(5):565-71.
- 9 Dutch SPC Grazax. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h33788.pdf>. 29 sep 2006. [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). Geraadpleegd 20 februari 2008.