

Niet-lokale bijwerkingen bij toepassing van sublinguale immunotherapie

A.M.H. Bijl, internist-allergoloog, dr. E.P. van Puijenbroek, huisarts
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

Veel patiënten in de huisartsenpraktijk hebben last van een inhalatieallergie, met als klachten conjunctivitis, rinitis en astma. De behandeling kan bestaan uit symptoombestrijding of beïnvloeding van het immunologisch mechanisme. Voor deze laatste vorm van therapie is sinds enkele jaren sublinguale immunotherapie (SLIT) beschikbaar, met een imago van grote veiligheid.¹ Uit meldingen bij Lareb blijkt dat deze veiligheid niet gegarandeerd is.

Immunologische achtergrond

Een inhalatieallergie voor huisstofmijt, boompollen, graspollen of harige dieren wordt vaak als zeer hinderlijk ervaren, met klachten zoals conjunctivitis, rinitis en astma. Deze klachten ontstaan door een allergische ontstekingsreactie. Binding van het allergeen aan specifiek immuunglobuline-E (IgE), dat op de membraan van de mestcel gebonden is, leidt tot vrijmaking van histamine en andere mediators uit mestcellen. Deze mestcellen zijn ruim aanwezig in de slijmvliezen van ogen, neus en lagere luchtwegen. Tevens ontstaat een lokale ontstekingsreactie, waarbij onder meer eosinofiele granulocyten betrokken zijn. De behandeling van een inhalatieallergie is doorgaans symptomatisch met orale of lokaal toegepaste antihistaminica of inhalatiecorticosteroiden.²

Subcutane desensibilisatietherapie

Een inhalatieallergie kan ook worden behandeld op het niveau van het verstoorde immunologische proces dat aanleiding geeft tot de klachten, met als doel een meer blijvend effect te bewerkstelligen. Door het toedienen van het desbetreffende allergeen volgens een bepaald schema wordt een zekere mate van tolerantie van het immuunsysteem voor dit allergeen bereikt. Met deze therapie, ook wel desensibilisatie of immunotherapie genoemd, is ruime ervaring opgedaan met subcutane toediening van gezuiverd allergeenextract. Na een opstartkuur, waarbij een oplopende dosis allergeen wordt toegediend, volgt een onderhoudsbehandeling. Voor een optimaal effect dient de behandeling twee tot drie jaar te worden voortgezet. Een belangrijk nadeel van deze therapie is dat in zeldzame gevallen acute anafylactische reacties kunnen optreden. Daarnaast wordt door veel patiënten, met name kinderen, het toedienen van wekelijks en later maandelijks injecties als belastend ervaren, vooral omdat

de injecties in de huisartsenpraktijk of op een polikliniek moeten worden toegediend en patiënten na de injectie minimaal een halfuur moeten worden geobserveerd.^{3,4} De plaats van subcutane immunotherapie in de eerste lijn is beperkt. De NHG-Standaard *Allergische en niet-allergische rinitis* geeft aan dat subcutane immunotherapie alleen dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige klachten die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandeling. Daarbij dient de diagnose geobjectiveerd te zijn met een RAST-test of huidtest en mag er geen sprake zijn van een allergie voor meer allergenen. Vanwege het potentiële risico op een anafylactische reactie dient de behandeling bij voorkeur in de ziekenhuissetting te worden gestart.²

Sublinguale desensibilisatietherapie

Sinds een aantal jaren zijn er allergeenextracten voor desensibilisatie beschikbaar voor sublinguale toediening. Een voordeel van deze sublinguale immunotherapie (SLIT) is dat de druppels eenvoudig door de patiënt zelf thuis kunnen worden gebruikt. De effectiviteit is echter niet bewezen.^{1,5} Toepassing van SLIT wordt niet aangeraden in de NHG-Standaard.²

Uit ruime ervaring opgedaan in diverse gerandomiseerde onderzoeken met extracten van verschillende fabrikanten zou blijken dat de bijwerkingen van SLIT over het algemeen mild zijn en gelokaliseerd rond de toedieningsplaats, te weten de mond en keelholte.^{6,7} Bovendien zou het risico op anafylactische reacties verwaarloosbaar of zelfs nihil zijn. SLIT heeft het imago een veilig product te zijn en dit is mogelijk de reden dat het de laatste jaren ook in de huisartsenpraktijk wordt voorgeschreven.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, dat meldingen van artsen, apothekers en consumenten van mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen registreert en analyseert, ontving in de afgelopen jaren diverse meldingen van bijwerkingen in relatie tot SLIT. Een aantal van deze bijwerkingen beperkte zich niet tot de toedieningsplaats. Dit kan een aanwijzing zijn dat SLIT aanleiding zou kunnen geven tot systemische bijwerkingen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van deze meldingen en worden twee casus besproken.

Meldingen bij Lareb

De bijwerkingendatabank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb bevat ruim 65.000 meldingen van vermoedens van bijwerkingen, gemeld door artsen, apothekers

en sinds 2003 ook geneesmiddelgebruikers. Een melding wordt bij opname in de databank inhoudelijk beoordeeld door een hiervoor opgeleide arts of apotheker, die op basis van de beschikbare gegevens een beoordeling maakt van het oorzakelijk verband tussen het verdachte geneesmiddel en de gemelde bijwerking.

De meldingen over de in Nederland beschikbare SLIT-preparaten werden nader geanalyseerd. Klachten in de mond-keelholte en ook lager in de tractus digestivus werden beschouwd als lokale bijwerking. Bij aanwijzingen voor een bijwerking buiten het lokale toepassingsgebied werd de melding nader bekeken. In een aantal gevallen was een geanonimiseerde kopie van de ontslagbrief en soms een verslag van de patiënt zelf beschikbaar. Zo nodig werd de melder om specifieke aanvullende informatie gevraagd.

Meldingen van bijwerkingen op SLIT

Tussen 1993 en 1 april 2008 werden in totaal 44 meldingen ontvangen van vermeende bijwerkingen van allergeenextracten voor SLIT, geproduceerd door verschillende fabrikanten.

Tabel 1 geeft een overzicht van de meldingen van bijwerkingen buiten het lokale toepassingsgebied na gebruik van SLIT, zoals gemeld bij Lareb. Het betreft 11 meldingen met in totaal 33 reacties. Van de 11 meldingen waren er twee afkomstig van een huisarts en negen van een specialist. Zes van hen waren niet de voorschrijver van SLIT, maar juist de specialist naar wie de patiënt na het optreden van de bijwerking was verwezen.

Uit de meldingen blijkt dat voornamelijk de huid en luchtwegen zijn aangedaan, zoals te verwachten bij allergische reacties. Drie reacties werden door de melder als anafylaxie geduid (patiënt G, H, K). Naast symptomen die typisch allergisch van aard waren, werden ook klachten gemeld die niet verklaarbaar zijn op basis van een immunologisch mechanisme (patiënt I en J).

Bij negen patiënten traden de (eerste) symptomen op in de instelfase van de kuur. Van tien meldingen is bekend dat SLIT werd gestaakt, bij één patiënt is dit niet bekend. Van deze tien is bekend dat vier van hen hierna succesvol werden behandeld met conventionele subcutane immunotherapie. Van patiënt K werd juist vermeld dat deze eerder ook bij conventionele subcutane immunotherapie een ernstige allergische reactie had doorgemaakt. Alle patiënten herstelden van hun bijwerking, al dan niet na behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden.

CASUS

Patiënt C is een glastuinder met een allergie voor chrysanthen, graspollen en katten. Vanaf het begin van de behandeling met SLIT-graspollenextract bemerkte hij direct na het doorslikken een opgezette keel met jeuk, rode vlekken en een piepende ademhaling. Patiënt zette de opbouwfase van de behandeling voort tot twee keer per week 20 druppels. Daarna werd SLIT gestaakt

vanwege de aanhoudende bijwerkingen en werd hij gezien door een allergoloog. Patiënt herstelde na het staken van SLIT en werd uiteindelijk succesvol behandeld met subcutane immunotherapie met graspollen.

Patiënte E is een meisje van 14 jaar met eczeem en hooikoorts bij blootstelling aan huisstofmijten, graspollen en boompollen. Enkele weken voor de reactie was bij haar een Epstein-Barrvirus (EBV)-infectie aangetoond. Na inname van de eerste dosis SLIT-boompollenextract kreeg zij binnen een uur last van jeuk aan de ogen, in de neus, aan de hals, het coeur en de armen, uitbreidend naar de handen. Twee uur na inname gaf zij een gevoel van zwelling aan in de keel en werd zij slap. Naar aanleiding van de klachten had zij zelf al levocetirizine ingenomen. Zij is spontaan hersteld. De behandeling met SLIT werd gestaakt.

Beschouwing

Het exacte werkingsmechanisme van zowel subcutane als sublinguale immunotherapie met allergeenextracten is niet bekend. Het allergeen wordt gebonden aan antigeenpresenterende cellen, die vervolgens communiceren met T-lymfocyten. Bij sensibilisatie, het overgevoelig worden voor een allergeen, zijn dit vooral T-helper-2-cellen. Bij desensibilisatie zou het evenwicht verschuiven naar een T-helper-1-profiel of worden regulatoire T-cellen geactiveerd.⁸ Als gevolg hiervan worden bij een volgende expositie aan het allergeen geen of minder T-helper-2-cellen geactiveerd en treedt daarmee geen allergische reactie meer op. Een deel van de lokale bijwerkingen kan worden verklaard doordat het allergeen via membraangebonden IgE bindt aan mestcellen in de sublinguale en orale mucosa, waarna de mestcel degranuleert. Hierbij komt onder andere histamine vrij, met als gevolg het optreden van kenmerkende allergische symptomen. Uitgebreide mestceldegranulatie kan leiden tot een cascade van gebeurtenissen door massale vrijmaking van diverse mediators, die op hun beurt weer mestcellen en basofiele granulocyten kunnen laten degranuleren. Als gevolg hiervan kan een anafylactische reactie ontstaan. Waarom de bijwerkingen bij toediening onder de tong in de beschreven meldingen niet beperkt bleven tot het toedieningsgebied, is niet duidelijk. Mogelijk is er sprake van uitgebreide mestceldegranulatie of komen toch minimale hoeveelheden allergeen in de systemische circulatie.

Bijwerkingen in gecontroleerde setting

In de literatuur worden veel onderzoeken beschreven waarin is gekeken naar de effectiviteit van SLIT. Bijwerkingen worden in het merendeel van dergelijke onderzoeken wel besproken, maar deze onderzoeken zijn niet primair opgezet om bijwerkingen te monitoren. Daarnaast treden bijwerkingen mogelijk minder frequent op doordat SLIT in deze onderzoeken meestal werd gebruikt in een gecontroleerde setting met intensieve begeleiding. In de dagelijkse praktijk zou het zo kunnen zijn dat het doseringsadvies minder goed wordt opgevolgd, waardoor de kans op bijwerkingen

Tabel 1

Overzicht van de meldingen van niet-lokale bijwerkingen bij toepassing van sublinguale immunotherapie

PATIËNT, LEEFTIJD, GESLACHT	ALLERGEEN	INSTEL/ONDERHOUD	COMEDICATIE	GEMELDE BIJWERKING	LATENTIETIJD, BEHANDELING, AFLOOP
A, vrouw, 21	Gras- en boompollen	Instel	Diverse antihistaminica	Angio-oedeem lip, tong, keel Stridor	<15 minuten; herstel met antihistaminica en corticosteroiden; SLIT gestaakt; SCIT: gb
B, vrouw, 41	Gras- en boompollen	Instel	O.a. metoprolol, rofecoxib, fluticason nasaal	Oedeem, erytheem, zwelling keel en submentaal, kortademigheid Gegeneraliseerde jeuk	Latentie niet bekend; behandeld met antihistaminicum; hersteld, staken niet bekend
C, man, 36	Graspollen	Instel + deelonderhoud	Cutane corticosteroiden	Keelzwellings, jeuk, rode vlekken Piepende ademhaling	Telkens meteen na doorslikken; gestaakt na bereiken onderhoudsschema; hersteld; SCIT: gb
D, man, 28	Graspollen	Instel	Levocetirizine	Jeuk in mond Exantheem, duizelig, wegelingen	Meteen In week 2, na 5 druppels; behandeld met observatie op SEH, clemastine; SLIT gestaakt; hersteld; SCIT: gb
E, vrouw, 14	Gras- en boompollen	Instel (na 1 ^e toediening)	Geen	Jeuk mond, oog, neus, nek, borst, armen Opgezet gevoel keel, slap worden	1 uur Na 2 uur; behandeld met levocetirizine; hersteld; SLIT gestaakt; SCIT: gb
F, vrouw, 35	Boompollen	Instel	Neussprays	Urticaria op extremiteiten	SLIT gestaakt; spontaan hersteld
G, vrouw 37	Kuur 1: gras- en boompollen Kuur 2: andere bloempollen	Instel Instel 2 ^e kuur	Pyridostigmine, orale anticonceptie	Vanaf begin angio-oedeem mond; jeuk lippen, gelaat, ellebogen Instel 2 ^e kuur: algehele malaise en 2 keer collaps met diarree/krampen, dyspnoe, angio-oedeem keel, transpiratie, doemgevoel: mogelijk anafylaxie	10 dagen, na 3 maanden verminderd Nov. en dec. 2004, 's nachts (uren na inname), niet geobjectiveerd door arts; SLIT na 2 ^e keer gestaakt; hersteld
H, man, 13 jaar	Graspollen	Instel (30 minuten na 1 ^e toediening)	Onbekend	Anafylaxie	Behandeld met clemastine; hersteld; SLIT gestaakt
I, vrouw, 39	Graspollen en huisstofmijt	Onderhoud	Fexofenadine	Gewichtstoename Fors perifeer oedeem, bradycardie, dyspnoe d'effort	2 maanden 6 maanden Cardioloog: geen decompensatio cordis; hersteld na staken alle medicatie
J, vrouw, 36	Huisstofmijt	Vanaf instel	Onbekend	Paresthesie handen Verminderde inspanningstolerantie armen	Geleidelijk ontstaan, geen andere oorzaak; herstel na staken
K, vrouw, 15	Graspollen	Instel (na 1 ^e toediening)	Salmeterol-/fluticasoninhalatie, fluticason nasaal, desloratadine, montelukast	Anafylaxie (extreme dyspnoe met piepen, duizelig met krappe tensie, orofaryngeale zwelling en diarree)	<10 minuten; herstel na behandeling met 7 inhalaties salmeterol/fluticason, 3 maal 10 mg desloratadine door patiënt zelf, later door huisarts tevens dexamethason en salbutamol; SLIT gestaakt

gb = geen bijwerkingen; SLIT = sublinguale immunotherapie; SCIT = subcutane immunotherapie.

Bovenstaande meldingen waren geassocieerd met de volgende producten voor SLIT: ALK Oraal, SLITone, Sublivac, Oralgen en Grazax.

wordt verhoogd. Onduidelijk is tevens wat de invloed is van blootstelling aan allergenen (pollenseizoen), comedicaatie en comorbiditeit, zoals onderliggende infecties, op het optreden van bijwerkingen.

In een onderzoek bij Nederlandse kinderen van 6-18 jaar met allergische rinitis op basis van graspollen werd geen

significant verschil tussen graspollen-SLIT en placebo gevonden wat betreft symptoomscore, maar wel wat betreft bijwerkingen. Er traden vooral lokale klachten op in de mond en keel.¹

In een meta-analyse van effectiviteitsonderzoeken met SLIT wordt gesteld dat geen ernstige bijwerkingen optraden.⁹

Kernpunten

- Allergeenextracten voor sublinguale toediening worden in het algemeen als veilig beschouwd; er zouden vooral milde lokale bijwerkingen in de mond kunnen optreden.
- Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving echter diverse meldingen van bijwerkingen die optraden buiten het toedieningsgebied.
- Deze bijwerkingen waren veelal niet mild van aard en vaak een reden om de therapie te staken.
- Bij nieuwe geneesmiddelen is het veiligheidsprofiel vaak nog onvoldoende bekend; onverwachte bijwerkingen kunnen worden gemeld bij Lareb.

Toch wordt in de literatuur melding gemaakt van systemische bijwerkingen bij toepassing van SLIT. In een Brits onderzoek bij 186 volwassenen in de huisartsenpraktijk wordt weliswaar geconcludeerd dat sublinguale immunotherapie een veilige behandeling is, maar uit de resultaten blijkt dat maar liefst 70% van de behandelde minimaal milde klachten had (versus 44% bij placebo, $p < 0,05$).¹⁰ Tevens zijn zeven patiënten in de behandelde groep zelf gestopt met de behandeling vanwege bijwerkingen en werd bij drie van hen de behandeling door de arts gestaakt wegens bijwerkingen op afstand, zoals kortademigheid en een dichte keel.

In een klein aantal onderzoeken is wel primair naar de veiligheid van SLIT gekeken. Een onderzoek bij 126 jonge kinderen liet negen bijwerkingen zien bij zeven patiëntjes, te weten jeuk in de mond, buikpijn en diarree.¹¹ In een onderzoek met een sublinguale allergeentablet werden 198 patiënten gedurende drie jaar gevolgd. Hierbij werden 17 bijwerkingen gezien bij 8% van de patiënten, voornamelijk oedeem van de lippen, rinitis, maag-darmklachten en urticaria.¹² In een ander onderzoek werd specifiek gekeken naar het verschil in frequentie en ernst van de bijwerkingen bij gebruik van SLIT met één allergeen (76 patiënten) of met meer allergenen (83 patiënten). De frequentie en ernst verschilden niet tussen de twee groepen. In beide groepen werd, naast ongeveer 45 keer een milde lokale bijwerking, eenmalig matig ernstig angio-oedeem gezien.¹³

Thuisgebruik

Hoewel de mogelijkheid van het gebruik in de thuissituatie een voordeel is, kan dit ook een nadeel zijn, omdat er minder toezicht is op factoren waarvan bij de toediening van conventionele subcutane immunotherapie bekend is dat zij bijwerkingen kunnen uitlokken, bijvoorbeeld gelijktijdig optredende infecties en blootstelling aan allergenen, zoals huisdieren of het pollenseizoen. Bij patiënte E bleek sprake te zijn van een recentelijk gediagnosticeerde EBV-infectie. Het is niet uit te sluiten dat deze infectie van invloed is geweest op het ontstaan van de klachten. In het geval van patiënt C was er sprake van een beroepsallergie en een allergie voor katten. Het is niet bekend of hij regelmatig werd blootgesteld aan deze allergenen, maar herhaalde blootstelling aan relevante inhalatieallergenen kan de prikkelrem-

pel voor een ander specifiek allergeen, zoals toegediend met SLIT, verlagen (*priming*). Ook kan er bij het ontstaan van de klachten sprake zijn geweest van een onderliggend, onbehandeld, allergisch beroepsastma.^{3,4}

Daarnaast valt te betwijfelen of thuisgebruik altijd een voordeel biedt met het oog op therapietrouw en correcte dosering. Recentelijk werd een casus beschreven van een 16-jarig meisje met rinoconjunctivitis en astma op basis van een huisstofmijtallergie. In het derde jaar van de behandeling met SLIT nam zij, na een onderbreking van drie weken, een dosis die overeenkwam met zes keer de maximale dosis. Binnen vijf minuten was er gegeneraliseerde jeuk, roodheid en urticaria en kortademigheid met piepen. Op de SEH colabeerde zij met onmeetbare tensie en pols. Na behandeling met onder andere adrenaline is zij hersteld.¹⁴

Er is nog één geval van een anafylactische reactie op SLIT in de literatuur beschreven: Dunsky beschrijft een vrouw van 31 jaar die in de VS voor haar multipole allergieën een verdund en mogelijk niet-gestandaardiseerd mengsel van verschillende inhalatieallergenen sublinguaal toepaste op advies van haar behandelaar. Zij ontwikkelde toenemende klachten van jeuk, urticaria en zwelling van de handpalmen. Voortzetting van de therapie leidde tot toenemend oedeem, kortademigheid met piepen en duizeligheid. Zij werd symptomatisch behandeld en SLIT werd gestaakt.¹⁵

Conclusie

SLIT met allergeenextracten lijkt over het algemeen een veilige behandelingsoptie voor de allergische patiënt. In de literatuur worden echter incidenteel ernstige bijwerkingen beschreven. Ook bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn bijwerkingen gemeld die niet beperkt bleven tot het lokale toepassingsgebied. Voorschrijvers van SLIT moeten alert zijn op dergelijke bijwerkingen. Huisartsen hebben de mogelijkheid om ervaringen uit de dagelijkse praktijk met nieuwe geneesmiddelen actief te rapporteren en te delen met andere behandelaars door deze te melden bij Lareb.

Literatuur

De literatuurlijst kan worden opgevraagd bij de uitgever: Van Zuiden Communications B.V., tel.: 0172-47 61 91, e-mail: modernmedicine@zuidencom.nl.