

# Reakcja anafilaktyczna w przebiegu SLIT

Anaphylaxis in sublingual immunotherapy.

## SUMMARY

In sublingual immunotherapy /SLIT/ allergen is given as dissolvable tablet under the tongue or as an aqueous or glycerinated liquid preparation. SLIT can be self-administrated by patient and carries a much lower risk of anaphylaxis compared with subcutaneous immunotherapy /SCIT/. The main adverse effects of SLIT are local such as oral and ear pruritus, throat irritation and mouth edema. If patient receiving SLIT-tablets or drops develop infection, oral inflammation or oral wounds SLIT therapy should be stopped to allow complete healing. In the United States patient receiving SLIT-tablets should be prescribed self-injectable epinephrine and instructed in its proper use.

W podjęzykowej swoistej immunoterapii alergenowej /SLIT/ alergen podawany jest w postaci rozpuszczalnych pod językiem tabletek lub w postaci wodnego lub glicerolowego roztworu. Pacjenci przyjmują szczepionkę w domu, bez nadzoru lekarskiego, ponieważ ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej w przebiegu SLIT jest znacznie mniejsze niż w czasie podskórnej swoistej immunoterapii alergenowej /SCIT/. Objawy niepożądane w przebiegu SLIT są zwykle miejscowe, należą do nich: świąd jamy ustnej i uszu, podrażnienie gardła, obrzęk śluzówki jamy ustnej. W przypadku infekcji, zapalenia lub uszkodzenia śluzówki jamy ustnej pacjent odczulany metodą SLIT musi zaprzestać kontynuowania immunoterapii do czasu pełnego wyzdrowienia. W Stanach Zjednoczonych pacjent odczulany metodą SLIT wyposażony jest w autostrzykawkę z epinefryną i umie się nią posługiwać.

Zawadzka-Krajewska A.: Reakcja anafilaktyczna w przebiegu SLIT. *Alergia*, 2016, 4: 31-33

## Opis przypadku.

B.P. 6-cio letni chłopiec pozostający pod opieką przyklinicznej poradni alergologicznej został zakwalifikowany do swoistej podjęzykowej immunoterapii alergenowej /SLIT/ szczepionką jednoskładnikową wyciągu alergenowego tymotki łąkowej w postaci tabletek podjęzykowych. Dziecko prezentowało objawy pyłkowicy ze strony błony śluzowej nosa i spojówek zarówno w okresie pylenia drzew jak i traw. Objawy w czasie sezonu pylenia traw były jednak zdecydowanie większe, dlatego zdecydowano się na podjęzykową swoistą immunoterapię alergenowi pyłkami traw.

SLIT poprzedziła:

- obserwacja pacjenta w okresie ekspozycji na pyłki traw
- ocena swoistych IgE z alergenami powietrzno pochodnymi
  - brzoza srebrna - 23 KUA/L 4 kl.
  - olcha szara - 83 KUA/L 5 kl.
  - leszczyna - 74 KUA/L 5 kl.
  - dąb - > 100 KUA/L
  - tymotka - > 100 KUA/L
  - żyto - 23 KUA/L 4 kl.
  - bylica - 3,6 KUA/L 3 kl.
- ocena punktowych testów skórnych z alergenami pyłków:
 

– trawy 8 mm	– buk 6 mm
– żyto 6 mm	– topola 5 mm
– brzoza 7 mm	– kontrola ujemna 0
– olcha 4 mm	– kontrola dodatnia 6 mm.
– leszczyna 7 mm	

Pierwszą dawkę w postaci tabletki podjęzykowej jednoskładnikowej szczepionki alergenowej z alergenem tymot-

ki łąkowej (Grazax) chłopiec otrzymał w obecności lekarza w przyklinicznej poradni alergologicznej w dniu 4.03.2016 roku bez powikłań. Zlecono kontynuowanie podawania szczepionki w domu, rano do „pustej” jamy ustnej, spożywanie posiłku po 5 minutach od podania szczepionki. Poinformowano rodziców o zakazie przyjmowania szczepionki w okresie infekcji, zmian zapalnych i uszkodzenia śluzówki jamy ustnej. Podano bezpośredni kontakt telefoniczny do lekarza w celu powiadomienia o wystąpieniu objawów ubocznych i wyjaśnienia bieżących wątpliwości związanych z przyjmowaniem szczepionki. Rodzice podpisali zgodę na SLIT, zostali poinformowani o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych i otrzymali wskazówki dotyczące postępowania w razie ich wystąpienia. Zostali powiadomieni o konieczności skontaktowania się z lekarzem alergologiem w razie wystąpienia niepokojących objawów klinicznych.

Pierwsze objawy po kolejnym podaniu szczepionki obserwowano 6.03.2016 / po trzeciej tabletkie szczepionki/ pod postacią zmian skórnych / zdjęcie. 1/, bólu głowy, zawrotów głowy, bólów brzucha, kaszlu i uczucia duszności. W tym czasie chłopiec był zdrowy, nie przyjmował żadnych leków poza lekiem przeciwhistaminowym, nie miał uszkodzeń śluzówki jamy ustnej. Mimo obserwowanych zmian rodzice nie zgłosili lekarzowi niepożądaną reakcji. Obserwowane objawy miały tendencję do nasilania się. Ostatnią dawkę szczepionki chłopiec przyjął 8.03.2016 r./łącznie pięć tabletek/. Wobec narastania objawów klinicznych, zmian przede wszystkim ze strony skóry, zawrotów i bólów głowy, bólów brzucha, duszności, suchego napadowego kaszlu rodzice nie podali kolejnej tabletki Grazaxu i w dniu 9.03.2016 zgłosili



Dr n. med.  
Anna  
Zawadzka-Krajewska

Klinika Pneumonologii  
i Alergologii  
Wieków Dziecięcego  
WUM w Warszawie

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Marek Kulus

## Słowa kluczowe:

podjęzykowa swoista immunoterapia alergenowa, anafilaksja, działanie uboczne SLIT

## Key words:

sublingual immunotherapy, anaphylaxis, adverse effect of SLIT

się z dzieckiem do lekarza alergologa. Chłopca hospitalizowano. W dniu przyjęcia do oddziału dziecko było w stanie dobrym. Zwracały uwagę nasilone zmiany na skórze typu wyprysku zlokalizowanego przede wszystkim na kończynach górnych, głównie na dłoniach. Chłopiec zgłaszał bóle głowy, brzucha, kaszlał. Parametry życiowe były w normie. Nie stwierdzono cech infekcji. Badanie spirometryczne było prawidłowe. Po ustabilizowaniu stanu klinicznego i ustąpieniu bólów brzucha i głowy chłopca wypisano do domu w stanie dobrym z rozpoznaniem reakcji anafilaktycznej w przebiegu podjęzykowej swoistej immunoterapii alergenowej, z zakazem kontynuacji odczulania. Zgłoszono niepożądany odczyn związany ze SLIT do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

### Dyskusja.

Odczulanie metodą doustnej immunoterapii rozważane było już od 1900 roku. W 1998 Światowa Organizacja Zdrowia / World Health Organization –WHO/ uznała, że podjęzykowa swoista immunoterapia alergenowa /sublingual immunotherapy – SLIT/ stanowi alternatywną drogę odczulania w stosunku do podskórnej, zwróciła jednak uwagę na konieczność poszerzenia badań klinicznych w tym kierunku(1). W 2009 roku Światowa Organizacja Alergologiczna /World Allergy Organization – WAO/ poparła stanowisko WHO zwracając dodatkowo uwagę na sposób przyjmowania szczepionek doustnych (2,3).

W podjęzykowej swoistej immunoterapii alergenowej alergen podawany jest doustnie w formie rozpuszczalnych pod językiem tabletek lub w płynie, gdzie alergen zawieszony jest w wodnym lub glicerolowym roztworze. Tabletki SLIT dostępne są w Europie i Japonii. W kwietniu 2014 roku Amerykańska Komisja do Spraw Leków i Żywności / Food and Drug Administration – FDA / zarejestrowała na swoim rynku tabletki podjęzykowe Oralair firmy Stallergenes (4). Dostępne są tam również tabletki podjęzykowe z alergenem tymotki /Grastek/ i ambrozji /Ragwitek/, obie szczepionki firmy Merck (5,6).

Na rynku polskim zarejestrowane są tabletki podjęzykowe:

- Oralair firmy Stallergenes – w skład których wchodzi alergen pięciu traw /krupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa/.
- Grazax firmy ALK — o jednoskładnikowym wyciągu alergenowym tymotki łąkowej oraz w formie płynnej ( alergen zawieszony w glicerolu):
- Staloral 300 firmy Stallergenes.

Pierwszą tabletkę w SLIT należy podać pod nadzorem lekarza. Po podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut (7,8). Brak objawów ubocznych umożliwia kontynuację podawania tabletek w warunkach domowych. Tabletkę należy przyjąć do „pustej” jamy ustnej, posiłek można spożyć po 5 minutach po rozpuszczeniu tabletki pod językiem. W przypadku pięcioskładnikowej tabletki podjęzykowej Oralair swoista immunoterapia alergenowi powinna rozpocząć się 16 tygodni przed spodziewanym okresem pylenia traw i być kontynuowana przez okres ich pylenia. Podobnie jednoskładnikowy wyciąg alergenowi tymotki łąko-

wej (Grazax) należy zacząć podawać na 16 tygodni przed okresem pylenia traw i kontynuować przez okres ich pylenia. Jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte 2-3 miesiące przed sezonem pylenia skuteczność szczepionki może być jedynie częściowa (9).

**Zgodnie z zaleceniami producenta szczepionek w czasie trwania SLIT w dniu szczepienia należy znacznie ograniczyć spożycie produktów zawierających histaminę, aminy biogenne i czynniki mogące zwiększyć uwalnianie histaminy, unikać gorących kąpielii i intensywnego wysiłku fizycznego.**

Badania dowodzą, że SLIT w postaci podjęzykowych tabletek jest znacznie bezpieczniejsza niż podskórna swoista immunoterapia alergenowa /SCIT – subcutaneous immunotherapy/ (10,11,12), reakcje anafilaktyczne są rzadkie (13,14).

Do najczęściej występujących objawów ubocznych obserwowanych u około 25% pacjentów należą: świąd i obrzęk błony śluzowej jamy ustnej, gardła, świąd uszu. Świąd śluzówki jamy ustnej trwa zwykle 10-30 minut po podaniu tabletki i najczęściej ustępuje po kilku dniach. U 6 do 11 % pacjentów występują objawy obrzęku w okolicy podjęzykowej, języka i gardła. Tego typu objawy obserwowane są w okresie późniejszym, bo po około 8 dniach odczulania, niż wspomniani wcześniej świąd jamy ustnej. Obrzęk krtani występuje rzadko (15,16). W badaniach oceniających leczenie dorosłych i dzieci produktem leczniczym Grazax 56% pacjentów zgłaszało objawy uboczne w pierwszych trzech miesiącach leczenia (9). Liczba pacjentów zgłaszająca działanie niepożądane znacznie zmniejszyła się podczas dalszego leczenia. Działania niepożądane podczas podawania Grazaxu przedstawiono w tabeli 1 (9). Na podstawie częstości występowania wg MedDRA objawy bardzo częste  $\geq 1/10$ , częste  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt częste  $\geq 1:1000$  do  $< 1/100$ , rzadkie  $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ , bardzo rzadkie  $< 1/10000$  (9,17).

**Czasowym przeciwwskazaniem do stosowania SLIT są infekcje układu oddechowego, zmiany zapalne i uszkodzenia w obrębie śluzówki jamy ustnej. W tym czasie należy zaprzestać swoistej immunoterapii alergenowej i zacząć ją kontynuować dopiero po pełnym powrocie do zdrowia.**

Przeciwwskazaniem do SLIT są (9,17):

- niekontrolowana, ciężka astma ( u dorosłych FEV1 < 70% przewidywanej wartości, u dzieci FEV1 < 80% przewidywanej wartości po odpowiednim leczeniu farmakologicznym)
- stany zapalne jamy ustnej o ciężkim przebiegu takie jak liszaj płaski z owrzodzeniem lub ciężka grzybica
- choroby nowotworowe, choroby autoimmunologiczne, choroby przebiegające z niedoborem odporności
- eozynofilowe zapalenie przetyku
- uczulenie na składniki szczepionki – Grastek i Grazax zawierają w swoim składzie żelatynę pozyskiwaną z ryb, a w skład Ragwitoku – poza żelatyną wchodzi również mannitol. Dostępne dane nie wskazują na wzrost reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na ryby (9). Substancją pomocniczą w Oralair jest jednowodna laktoza i mannitol (17).

### 1 ZDJĘCIE Zmiany skórne w czasie SLIT Grazaxem





W Stanach Zjednoczonych rekomenduje się wyposażenie pacjenta odczulanego metodą SLIT w autostrzykawkę z epinefryną (7,8).

W opisywanym przypadku pacjent odczulany był zgodnie ze wszystkimi zasadami swoistej immunoterapii alergicznej (SIT):

- miał pełne wskazania do SIT
- nie miał żadnych przeciwwskazań
- był zdrowy, nie miał chorób infekcyjnych ani uszkodzeń śluzówki jamy ustnej
- otrzymywał prawidłową dawkę podawaną w prawidłowy sposób.

Nie miał wypisanej i wykupionej autostrzykawkę z epinefryną /brak tego typu zaleceń w Polsce/, był jednak poinformowany o możliwościach wystąpienia objawów ubocznych. Rodzice dziecka wiedzieli jakie objawy mogą wystąpić i jak mogą sobie z nimi poradzić /leki/. W razie wątpliwości mieli bezpośrednio lub telefonicznie skontaktować się z alergologiem.

Mimo tego rodzice nie potrafili prawidłowo ocenić stanu klinicznego dziecka, stopnia nasilenia objawów i czasu, w którym powinni przestać kontynuować SLIT i skontaktować się z lekarzem.

Pracę nadano  
2016.12.15  
Zaakceptowano  
do druku 2016.12.16

■ Konflikt interesów nie występuje.

1

TABELA

## Działania niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Grazaxem (9)

Układ / Narząd	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często →	Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często →	Ból głowy, parestezje
	Niezbyt często →	Zawroty głowy Zaburzenia smaku
Zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często →	„Kołatanie” serca
Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika	Często →	Świąd uszu
	Niezbyt często →	Uczucie dyskomfortu w uszach • Ból uszu
Zaburzenia w obrębie oka	Często →	Świąd oczu • Zapalenie spojówek
	Niezbyt często →	Przekrwienie spojówek • Podrażnienie spojówek • Zwiększone łzawienie • Obrzęk oczu • Obrzęk powiek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często →	Podrażnienie gardła
	Często →	Kichanie, astma, suchość w gardle, duszność, uczucie dyskomfortu w nosie, przekrwienie nosa, • Ból części ustnej gardła, • Obrzęk gardła, wyciek wodnisty z nosa, katar alergiczny
	Niezbyt często →	Dysfonia, uczucie ucisku w gardle, zaczerwienienie gardła, niedoczulica gardła, przerost migdałków, świszczący oddech, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej części ustnej gardła
	Rzadko →	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często →	Świąd w okolicy ust
	Często →	Obrzęk ust, obrzęk warg, przykre uczucie bólu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzmiały język, zaburzenia połykania, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty.
	Niezbyt często →	Zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, przykre uczucie bólu w gardle, obrzęk podniebienia, suchość w jamie ustnej, pęcherze na wargach, zapalenie warg, ból w jamie ustnej, ból przy połykaniu, powiększenie gruczołów ślinowych, nadmierne wydzielanie śliny, obrzęk dziąseł, ból dziąseł, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, pęcherze na języku, ból języka, zapalenie żołądka, refleks żołądkowo-przelykowy, uczucie dyskomfortu w brzuchu, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często →	Świąd, pokrzywka, wyprysk, wysypka
	Niezbyt często →	Obrzęk naczynioruchowy Rumień, uderzenia gorąca
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często →	Uczucie zmęczenia, • ból w klatce piersiowej, gorączka
	Niezbyt często →	Uczucie gorąca, złe samopoczucie, odczucie ciała obcego,

**Piśmiennictwo:** 1. Bousquet J, Lockey Jockey, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-562. 2. Bousquet J. Sublingual immunotherapy: validated. Allergy 2006;(Supl. 81): 5-6 3. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position paper 2009. Allergy 2009;64(Supl. 91):1-59 4. US Food and Drug Administration approval notification: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Allergenic/UCM391580.pdf> (Accessed on April 04, 2014). 5. US FDA approval letter: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/allergenic/ucm393185.htm> (Accessed on April 15, 2014). 6. FDA approval letter is available on line: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Allergenic/ucm393806.htm> (Accessed on April 25, 2014). 7. Prescribing information for Oralair is available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Allergenic/UCM391580.pdf> (Accessed on November 24, 2014). 8. Prescribing information for Grastek [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circularis/g/grastek/grastek\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circularis/g/grastek/grastek_pi.pdf) (Accessed on April 15, 2014). 9. [www.ined-com.pl/images/pdf/ChPL\\_Grazax75\\_000\\_SQ-T\\_2014-01-10.pdf](http://www.ined-com.pl/images/pdf/ChPL_Grazax75_000_SQ-T_2014-01-10.pdf) 10. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD002893. 11. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4-12. 12. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1021-1035. 13. Rodriguez-Perez N, Ambriz-Moreno Mde J, Canonica GW, Panagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:304-310. 14. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. Allergy 2009;64:963-964. 9990779130 15. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2011;127:64-71. 16. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. J Allergy Clin Immunol 2011;127:72-80. 17. [bazalekow.info/Oralair-300ir-wyciagalgierz-pykow-traw-590](http://bazalekow.info/Oralair-300ir-wyciagalgierz-pykow-traw-590)