

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 7

25 mei 1983

## BEHANDELING VAN OVERGEVOELIG- HEIDSREACTIES DOOR ANGELGIF \*

Hoe vaak overgevoeligheidsreacties ten gevolge van angelgif vóórkomen is niet goed bekend. Levensbedreigende reacties zijn echter zeldzaam.

Volgens de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek zouden van 1979 tot en met 1982 vijf personen door bije- of wespsteken zijn overleden, allen ouder dan 40 jaar. In werkelijkheid ligt dit aantal waarschijnlijk hoger doordat een aantal fataal verlopende reacties na bije- of wespsteken mogelijk niet als zodanig zal zijn herkend.

Levensbedreigende reacties worden in onze streken voornamelijk veroorzaakt door wespsteken (genus *Vespa*; meest voorkomende soorten: *Vespa vulgaris* en *Vespa germanica*) en in mindere mate door bijsteken (genus *Apis*). Verder bestaat nog een geringe kans te worden gestoken door hommels (*bombus*) of door de hoornaar (*Vespa crabro*).

Sinds uit Noordamerikaanse bron angelgif ter beschikking is gekomen zijn de mogelijkheden bij de diagnostiek en bij de behandeling van allergische reacties na bije- en wespsteken door hyposensibilisatie met zuiver angelgif aanzienlijk verbeterd. Er bestaat echter nog onduidelijkheid over het werkingsmechanisme van deze behandeling. Verder is het noodzakelijk deze langdurig voort te zetten, bovendien zijn de eventuele bijwerkingen op lange termijn nog niet goed bekend. Om die redenen is het van belang het toepassingsgebied zo goed mogelijk af te bakenen. In dit artikel volgt daarom een bespreking van deze behandeling en van de patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Verder wordt aandacht geschonken aan de verschijnselen, de

diagnostiek en de pathogenese van lokale en algemene reacties na bije- of wespsteken.

### VERSCIJNSELEN

#### *Lokale reacties*

De steek geeft een kortdurende scherpe pijn; daarop ontstaat een rode, jeukenzede zwelling, die binnen enkele uren weer verdwijnt. Indien men al eens eerder is gestoken ontstaat in het algemeen binnen vier tot zes uur een gelokaliseerde, geïndureerde, rode, pijnlijke zwelling die geleidelijk aan meer diffuus wordt. Steken in de mondkeelholte kunnen door oedeem ter plaatse de ademhaling bemoeilijken.

#### *Anafylactische reacties*

De algemene anafylactische reacties beginnen meestal binnen 15 minuten na de steek. De symptomen kunnen van patiënt tot patiënt sterk wisselen. Zij bestaan uit gegeneraliseerde jeuk, erytheem en/of urticaria, Quincke's oedeem, circulatoire collaps met zweet en hartkloppingen, stridor, drukgevoel op de borst, hypotensie, tachycardie en incontinentie. Voorts kan bronchusobstructie (hypersecretie, spasme en oedeem) ontstaan terwijl ook maagdash verschijnselen zoals buikkrampen en diarree kunnen optreden. Algemene reacties worden in sommige gevallen voorafgegaan door forse lokale reacties bij eerdere steken, dit is echter zelden het geval. In een aanzienlijk aantal gevallen ( $\pm 40\%$ ) treedt na een anafylactische reactie bij een volgende steek een dergelijke reactie niet meer op.<sup>1</sup> Verder is gebleken dat overgevoeligheid voor angelgif niet vaker

optreedt bij personen met een atopische constitutie. Wel kan bij patiënten met CARA een anafylactische reactie leiden tot een heftiger bronchusobstructie.

#### *Overige algemene reacties*

Deze reacties betreffen meestal het vaat- of het zenuwstelsel. Vasculitis, nefrose, encefalopathie en neuritis zijn beschreven.<sup>2</sup> Voorts hemoglobininurie ten gevolge van ernstige hemolyse, bloedingen, lever- en nierfunctiestoornissen, gewrichtsklachten en dermatitis.<sup>3-7</sup>

#### MORTALITEIT ALS GEVOLG VAN DE REACTIES

Ruim de helft van de fatale reacties treedt binnen het uur op.<sup>3 8 9</sup> Na een uur blijft de kans hierop dus toch nog aanzienlijk. De mortaliteit ten gevolge van algemene reacties na insectesteken is echter onbekend en lijkt met name bij kinderen laag te zijn.<sup>8</sup> Oudere mensen hebben minder kans op overleven.<sup>8</sup> Hoewel gegeneraliseerde reacties kunnen optreden na steken op iedere willekeurige plaats, zouden steken in het hoofd/halsgebied een iets groter risico hebben.<sup>3</sup> Voor de samenstelling van het gif zij verwezen naar de literatuur.<sup>10</sup>

#### PATHOGENESE VAN DE REACTIES

##### *Type I - allergisch mechanisme*

Bij een groot aantal van de fataal verlopende reacties lijkt een type I-allergisch mechanisme (anafylactische reactie) een belangrijke rol te hebben gespeeld.<sup>3</sup> Voor het tot stand komen van een type I-reactie is de aanwezigheid van specifieke IgE-antigif-antilichamen noodzakelijk. Deze binden zich aan het oppervlak van mestcellen en circulerende basofiele granulocyten in het bloed. Wanneer deze met IgE beladen cellen in contact komen met het gif treedt een degranulatie op waarbij vasoactieve stoffen zoals histamine en leukotrienen ('slow reacting substance of anafylaxis') vrijkomen die onder andere een lokale en gegeneraliseerde vasodilatatie kunnen veroorzaken. Daarnaast ontstaan hypersecretie, oedeem en bronchoconstrictie in de luchtwegen. Histamine prikkelt de tractus digestivus en kan hartritmestoornissen en bewustzijnsveranderingen veroorzaken.

##### *Ander allergisch mechanisme*

Er zijn tot dusverre geen duidelijke aanwijzingen gevonden dat andere antilichamen dan IgE of een 'delayed' type overgevoeligheid een rol spelen bij de levensbedreigende reacties na bije- of wespesteken.

##### *Toxisch mechanisme*

Vooraf bij veel steken tegelijk kan ook een toxisch effect van belang zijn en kunnen hemolyse, lever- en nierfunctiestoornissen en de eerdergenoemde neurologische afwijkingen (encefalopathie, neuritis) optreden.<sup>9</sup> In hoeverre toxische mechanismen bijdragen tot het beeld na één of enkele steken is niet bekend.

#### DIAGNOSTIEK

Iemand die een gegeneraliseerde reactie heeft doorgemaakt komt in aanmerking voor verdere diagnostiek.

##### *Anamnese*

De anamnese is belangrijk en is er met name op gericht om te vernemen of na een vroegere steek inderdaad ernstige reacties zijn opgetreden zoals hypotensie en/of obstructie van de onderste of bovenste luchtwegen. Verder moet worden nagegaan in hoeverre andere (mede) oorzaken van de destijds doorgemaakte reactie kunnen worden uitgesloten. Deze zijn onder meer: vasovagale reactie en andere ziektebeelden, bijvoorbeeld mastocytose, of gebruik van geneesmiddelen, in het bijzonder antihypertensiva.

##### *Huidtesten*

Er kan gebruik worden gemaakt van de intracutane huidtest of van de priktest. Met deze testen kan op betrouwbare wijze worden aangetoond voor welk soort angeligif de patiënt overgevoelig is. Dit is belangrijk omdat alleen dat gif geschikt is voor een eventuele hyposensibilisatie (zie verder). Door het onderzoek uit te voeren met opklimmende doses, te beginnen met zeer kleine hoeveelheden van het gif, verkrijgt men bovendien een indruk over de mate van de overgevoeligheid ('huiddrempelwaarde'). Dit kan van nut zijn bij het vervolgonderzoek van patiënten bijvoorbeeld wanneer zij hyposensibilisatie ondergaan. Een voorwaarde is, zowel voor de optimale betrouwbaarheid als voor de veiligheid, dat het zetten en aflezen geschiedt

door iemand die hierin de nodige ervaring heeft. Het is evenwel niet mogelijk om met behulp van deze huidtesten met voldoende zekerheid te voorspellen of bij een hernieuwde steek een levensbedreigende reactie zal optreden.

#### *Bepaling van het specifieke IgE*

Specifieke IgE-antistoffen tegen an-gelgif in het bloed kunnen worden aangetoond met behulp van de 'RAST'-techniek (RAST = radio-allergosorbent test). Wanneer de huidtesten op de juiste wijze zijn uitgevoerd zal deze IgE-bepaling echter weinig aanvullende informatie verschaffen. Het komt zelfs voor dat geen IgE-antistoffen worden gevonden bij patiënten met een duidelijke anamnese en positieve huidtesten. In de gevallen waarin huidtesten niet of moeilijk zijn uit te voeren, zoals bij kleine kinderen of bij uitgebreid eczeem, kan de IgE-bepaling de huidtest vervangen.

#### *Provocatie-onderzoek*

In die gevallen waarin de anamnese twijfel laat bestaan of al dan niet een anafylactische reactie is opgetreden, kan worden besloten een provocatie door middel van een echte wespsteek te doen plaatsvinden. Dit kan alleen worden uitgevoerd op een intensive care-afdeling onder leiding van artsen die ervaren zijn in de behandeling van anafylactische reacties.

#### BEHANDELING VAN DE INSEKTESTEEK

Een eventuele angel dient te worden uitgestreken, dus geen pincetgreep tussen duim en wijsvinger, want daarmee drukt men de hierin aanwezige gifblaas juist leeg.

De behandeling van acute algemene reacties (anafylactische shock) bestaat in de eerste plaats uit de *directe* toediening van 0,3-0,5 ml adrenaline-oplossing (1 ml = 1 mg) intramusculair. Bij kinderen kan men beginnen met 0,1 ml, zonodig na 10 minuten te herhalen.<sup>11</sup> Bij hyperacute beelden kan zeer langzame intraveneuze toediening van adrenaline, zo mogelijk verdund met 10 ml isotonisch zout, zijn aange-wezen. Daarbij dient, wegens de kans op ernstige aritmieën, de pols te worden gecontroleerd. Direct hierna geven men een intraveneus inspuitsbaar anti-histaminicum (b.v. clemastine\* 1 ampul van 2 mg) en vervolgens cortico-

steroïden (b.v. 50 mg prednisolon\*\* of 200 mg hydrocortison\*\*\*), eveneens intraveneus; eventueel na enkele uren gevolgd door een orale dosis van 50 mg prednisolon. Bij bronchusobstructie kan een  $\beta_2$ -sympathicomimeticum per inhalatie of intramusculair worden toegediend.

Direct optredende, heftige reacties in de mondkeelholte kunnen worden behandeld met een lokale applicatie van adrenaline.

De grotere, later (na 4-6 uur) optredende, lokale reacties kunnen worden behandeld door koude, natte omslagen. Verder is beperkte, maar gunstige ervaring opgedaan met het bevochtigen en inwrijven van de insteekplaats met een wateroplosbaar zout van acetylsalicyl-zuur.

#### PREVENTIE VAN ALGEMENE REACTIES

Naast de hieronder vermelde therapeutische mogelijkheden kunnen algemene maatregelen worden genomen om bije- of wespsteken te voorkomen. In het algemeen wordt aangeraden het contact met bijen en wespen zoveel mogelijk te beperken. Voor bijzonderheden hierover wordt verwezen naar de literatuur.<sup>10</sup>

Iemand die een gegeneraliseerde reactie heeft doorgemaakt en bij wie op grond van anamnese en onderzoek allergie voor angelgif kan worden aangetoond komt in aanmerking voor preventieve behandeling. Eén van de mogelijkheden is het meegeven van een zogenaamd noodsetje, bestaande uit een automatische injectiespuit met adrenaline (Epipen)Φ, tien tabletten prednisolon en tabletten die een antihistaminicum bevatten. Uiteraard dienen de patiënt en zijn omgeving tevoren uitvoerig te worden geïnstrueerd omtrent het gebruik van dit noodsetje en ook een schriftelijke handleiding evenals een 'medical alert'-kaart mee te krijgen. Na gebruik van het noodsetje moet de patiënt zich steeds in verbinding stellen met een arts.

Een andere mogelijkheid bestaat uit hyposensibilisatie met het zuivere angelgif.

#### *Hyposensibilisatie*

Tot voor kort geschiedde hyposensibilisatie met een extract van het hele insectelichaam.<sup>12</sup> Bij provocatie door middel van een echte wespe- of bije-

\*\* b.v.: Di-Adreson-F aquosum® (Na-succinaat)

\*\*\* b.v.: Solu-Cortef® (Na-succinaat)

\* Tavegil®

Φ Op aanvraag verkrijgbaar bij Pharmacia

steek bleken de resultaten van deze behandeling echter vrijwel gelijk aan die van een placebo.<sup>2</sup> Indien wordt gehyposensibiliseerd met het zuivere angelgif worden zeer goede resultaten bereikt en wordt bij verreweg de meeste patiënten bescherming verkregen tegen de gevolgen van insekttesteken.<sup>2 13-15</sup> Over het werkingsmechanisme van de hyposensibilisatie heerst evenwel nog geen eenstemmigheid. Er zijn argumenten om aan te nemen dat de zich tijdens de behandeling ontwikkelende specifieke IgG-antistoffen de allergische reactie kunnen blokkeren. Het is echter nog niet mogelijk gebleken om met behulp van bepalingen van IgG, eventueel gecombineerd met die van IgE, een zekere uitspraak te doen omtrent de te verwachten reactie van de individuele patiënt. Dit berust mogelijk op het verschijnsel dat niet elke patiënt antilichamen maakt tegen dezelfde componenten van het angelgif. Ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe niet waargenomen. Wel treden, vooral in het begin van de behandeling, nogal eens forse lokale reacties op. In dat geval moet het interval tussen de injecties worden verkort en/of de dosering worden verlaagd. Gezien bovengenoemde problemen kan de indicatie voor hyposensibilisatie en de technische uitvoering hiervan het best in een centrum plaatsvinden waar ervaring met dit soort behandelingen is verkregen. Er is een aantal schema's die alle met zeer lage doseringen beginnen en geleidelijk opklimmen en alleen verschillen in de snelheid waarmee de onderhoudsdosering wordt bereikt. De zogenoemde 'rush' of snelle hyposensibilisatie heeft het voordeel dat na een aantal weken al een volledige bescherming is opgebouwd. Teneinde de patiënt optimale bescherming te bieden verdient het aanbeveling de hyposensibilisatie ruim vóór het insektenseizoen te laten beginnen.

Afhankelijk van de wijze waarop de behandeling wordt uitgevoerd is dit zes weken tot ongeveer vier maanden ervoor, terwijl tijdens het seizoen de hyposensibilisatie wordt gecontinueerd. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat de hyposensibilisatie na één of enkele jaren kan worden gestopt zodat in de overweging moet worden betrokken dat de behandeling mogelijkerwijs levenslang moet worden voortgezet.

Het stellen van de indicatie voor hyposensibilisatie is moeilijk, enerzijds omdat het slechts in beperkte mate mogelijk is het verloop van de reactie te voorspellen, anderzijds omdat de mortaliteit van deze anafylactische reacties die na een volgende steek kan optreden niet precies bekend is. Wat dit laatste betreft zijn sommige auteurs van mening dat een anafylactische reactie na insekttesteken voor gezonde individuen nauwelijks levensbedreigend mag worden genoemd.<sup>16</sup> Menige klinicus zal tegen deze opvatting bezwaar maken omdat niet altijd de shock maar soms ook de bronchusobstructie of het oedeem van de bovenste luchtwegen de afloop van de reactie bepaalt.<sup>1</sup>

#### CONCLUSIE

*Een patiënt die een gegeneraliseerde reactie na een bije- of wespesteek heeft doorgemaakt en bij wie allergie voor angelgif is aangetoond komt in aanmerking voor preventieve behandeling, hetgeen kan bestaan uit het meegeven van het zogenaamde noodsetje of uit hyposensibilisatie. Wat betreft de hyposensibilisatie lijkt het voorlopig verstandig terughoudend te zijn met het stellen van de indicatie. Hyposensibilisatie dient alleen te worden overwogen bij patiënten bij wie na een insektesteek hypotensie, heftige bronchusobstructie of oedeem van de bovenste luchtwegen is opgetreden, zeker wanneer deze reacties zich bij herhaling hebben voorgedaan.*

*Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar*

#### Genesmiddelenbulletin

##### Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam  
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
Dr J. Lubsen, Rotterdam  
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht  
Dr P. Siderius, Leidschendam  
Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

*Redactiecommissie:* Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

*Redactiestaf/-secretariaat:* J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Genesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur