

Allergeenspecifieke immunotherapie voor wesp- en bijengif

Dr. J. Willekens
Kinderpneumologie UZ Gent
13/03/2019



Overzicht

- ▶ Achtergrond
- ▶ Kliniek
- ▶ Diagnose
- ▶ Preventie
- ▶ Behandeling



Casus 1

- ▶ Jongen 11 jaar
- ▶ Bijensteek onderbeen
- ▶ In de uren nadien: ontwikkeling van belangrijke roodheid en zwelling van onderbeen en voet
- ▶ Resolutie pas na 4 dagen

Behandeling?

- a. Antibiotica
- b. Corticoiden
- c. Antihistaminica
- d. Immunotherapie
- e. Adrenaline

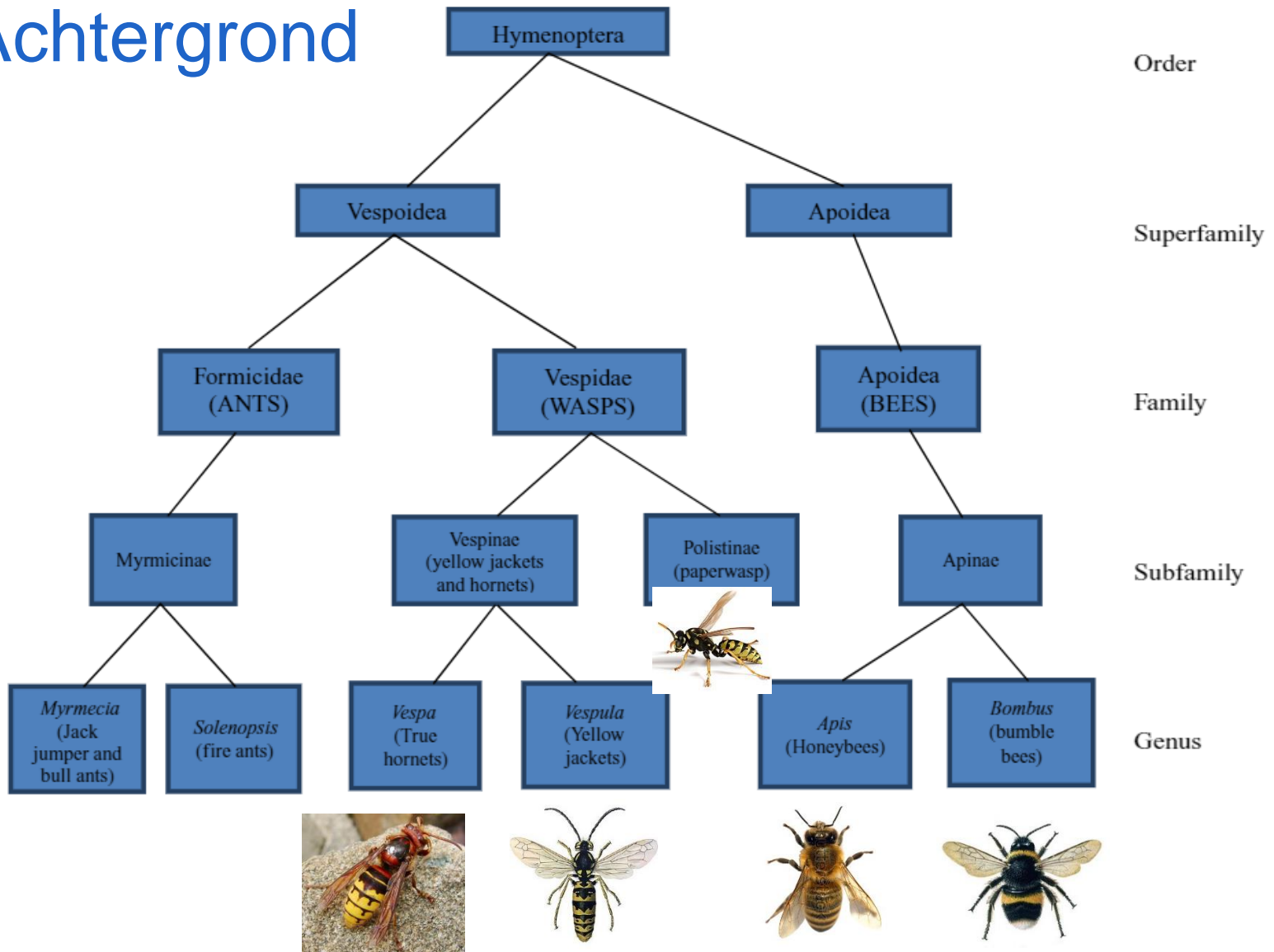
Casus 2

- ▶ Meisje 12 jaar oud
- ▶ Wespensteek arm
- ▶ Binnen de 5 minuten: veralgemeende urticaria, angio-oedeem, duizeligheid, dyspnoe
- ▶ MUG gebeld: adrenaline IM, ventolin aerosol en transport naar spoed

Verdere aanpak?

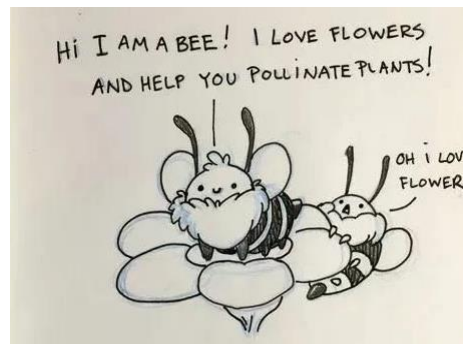
- a. Ontslag met epipen
- b. Immunotherapie
- c. Geruststelling (ze groeit er wel uit)

Achtergrond



Karakteristieken

BEEES VS WASPS



	Bij	Wesp
Gedrag	Bestuiver, sociaal	Rover, agressief
Steek	Enkel bij levensbedreiging	Laagdrempelig bij bedreiging
Aantal steken	1 (verliest angel)	Meerdere
Voeding	Nectar, bloemenstuifmeel	Suiker / andere insecten
Nest	Bijenkorf, in de lucht of natuurlijke holtes	Nest in de grond / korf in boom of struik
Levensduur	6w (koningin: enkele jaren)	Enkele weken (koningin: max 12m)
Timing	Voorjaar – zomer	Zomer - herfst

Kliniek

- ▶ Lokale reactie:
 - ▶ Ongecompliceerd (normal local reaction)

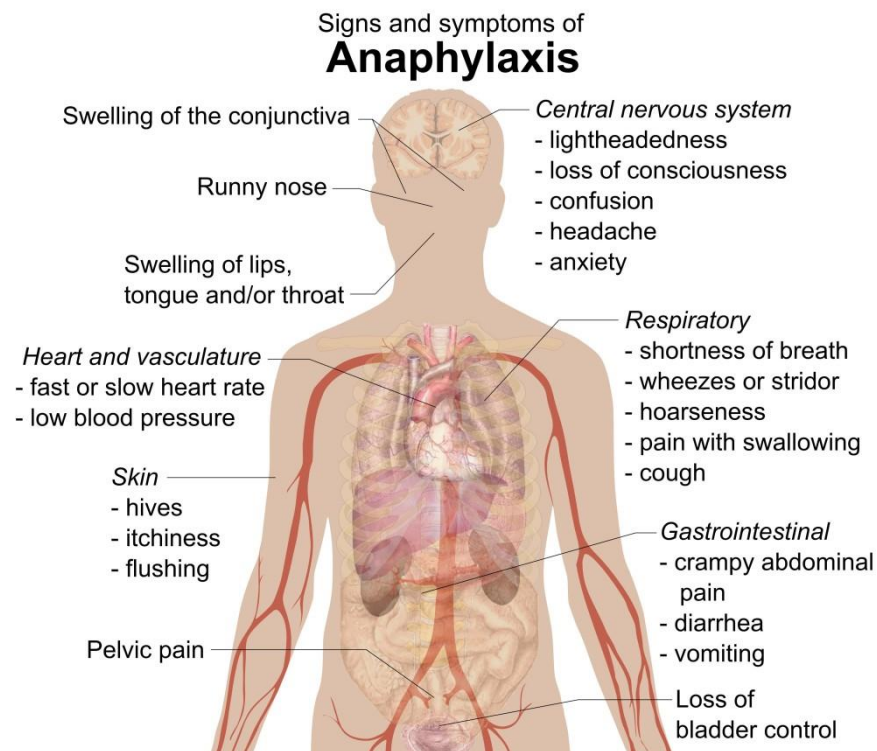


- ▶ Uitgebreid (large local reaction):
 - Belangrijke roodheid of zwelling
 - Maximaal na 48u, verdwijnt na enkele dagen
 - Behandeling: antihistaminica, PO steroïden



Kliniek

- ▶ Systemische reactie:
 - ▶ Mild: cutaan
 - ▶ Matig tot ernstig: respiratoire en cardiovasculaire symptomen
 - ▶ Anafylactische shock



Kliniek

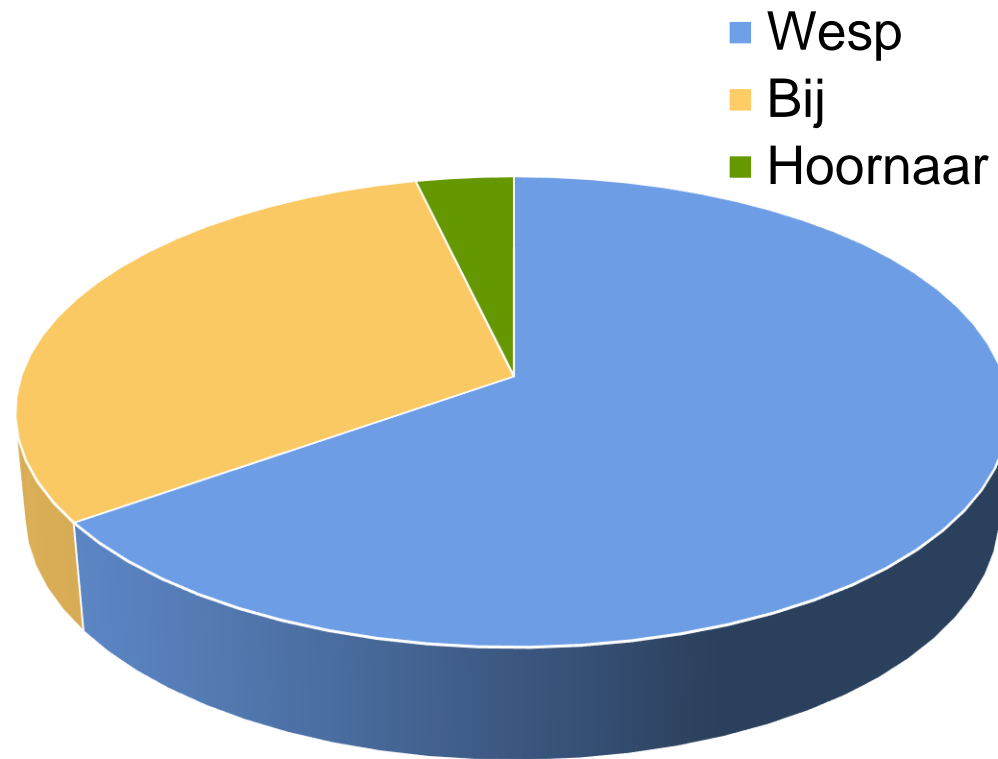
- ▶ Overige, zeldzamere reacties:
 - ▶ Bifasisch verloop
 - Terugkeer symptomen na enkele uren
 - ▶ Delayed-onset
 - Symptomen na enkele dagen-weken (bv serumziekte)
 - ▶ Multipele steken
 - Toxische reactie: braken, diarree, syncope, koorts, ...

Prevalentie

- ▶ Uitgebreide lokale reactie:
 - ▶ 2,5– 26,4% (imkers: tot 38%)
- ▶ Systemische reactie:
 - ▶ 0,3-7,5% in volwassenen (imkers: 14-43%)
 - ▶ 0,4-0,8 % in kinderen

Prevalentie

▶ Aandeel in anafylaxie



Prevalentie

Table 6 Fatalities following Hymenoptera sting

Country	Fatalities per 1 000 000 inhabitants/year
USA	0.16
Australia	0.10
Denmark	0.25
France	0.48
Germany	0.18
Italy	0.03
England	0.09
Switzerland	0.45

Risicofactoren

- ▶ Volwassene > kind
- ▶ Oudere leeftijd
- ▶ Insect: bij > wesp
- ▶ Ernst van de vorige reactie
 - ▶ Uitgebreide locale reactie: 5-10% kans op systemische reactie
 - ▶ Anafylaxie: 40-60% kans op herhaling
- ▶ Cardiovasculair lijden
- ▶ Verhoogd serum tryptase

Geen risicofactor:

- Atopie
- Asymptomatische sensitisatie
- Hoog sIgE
- Positieve huidtesten

Diagnose

- ▶ Anamnese
 - ▶ Tijd tussen steek en reactie
 - ▶ Aantal steken
 - ▶ Klachten, ernst van de reactie
 - ▶ Toegediende behandeling
 - ▶ Risicofactoren
 - ▶ ...

Diagnose

▶ Bloedafname

▶ sIgE gif

- Dubbel positief? Bepaling van allergeencomponenten
- Asymptomatische sensitisatie

▶ Serum tryptase

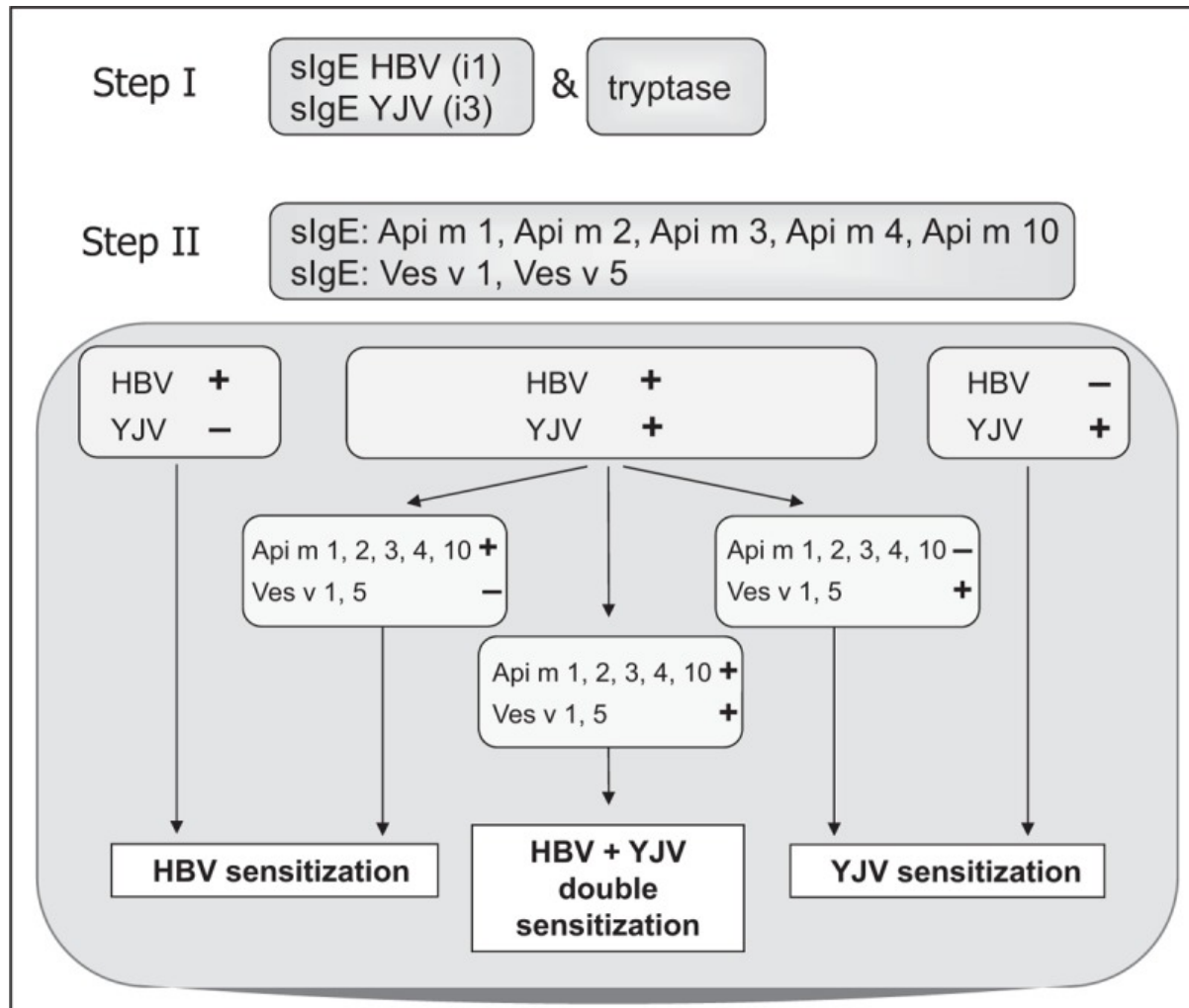
▶ BAT

Diagnose

Table 1. Identified venom allergens from honeybee (*Apis mellifera*), yellow jacket (*Vespula vulgaris*) and paper wasp (*Polistes dominula*). MW, molecular weight; CRP, carbohydrate-rich protein; DPP IV, Dipeptidyl peptidase IV; DW, dry weight; MRJP, major royal jelly protein.

Allergen	Name/Function	MW (kDa)	% of DW	Potential N-glycosylation
Honeybee (<i>Apis mellifera</i>)				
Api m 1	Phospholipase A2	17	12	1
Api m 2	Hyaluronidase	45	2	3
Api m 3	Acid phosphatase	49	1–2	2
Api m 4	Melittin	3	50	0
Api m 5	Allergen C/DPP IV	100	<1	6
Api m 6	Protease inhibitor	8	1–2	0
Api m 7	Protease	39	?	3
Api m 8	Caarboxylesterase	70	?	4
Api m 9	Carboxypeptidase	60	?	4
Api m 10	CRP/icarapin	55	<1	2
Api m 11.0101	MRJP 8	65	?	6
Api m 11.0201	MRJP 9	60	?	3
Api m 12	Vitellogenin	200	?	1
Vespula (<i>Vespula vulgaris</i>)				
Ves v 1	Phospholipase A1	35	6–14	0
Ves v 2.0101	Hyaluronidase	45	1–3	4
Ves v 2.0201	Hyaluronidase (inactive)	45	?	2
Ves v 3	DPP IV	100	?	6
Ves v 5	Antigen 5	25	5–10	0
Ves v 6	Vitellogenin	200	?	4

Diagnose



Diagnose

- ▶ Huidpriktesten:
 - ▶ Refractaire periode (>2-6 weken na steek)
 - ▶ Trapsgewijze ophoging van dosis gif

Preventieve maatregelen

- ▶ Blijf uit de buurt van wespen en bijen. Wespen zitten vaak in de buurt van vuilnisbakken, barbecues, picknicktafels, fruitbomen, enz.
- ▶ Zwaai niet met uw armen en sla nooit naar het insect
- ▶ Mijd felgekleurde of zwarte kledij
- ▶ Mijd sterk geurend parfum
- ▶ Loop nooit blootsvoets in het gras
- ▶ Draag bedekkende kledij bij het tuinieren
- ▶ Wespennesten verwijderen



Venom immunotherapy (VIT): geschiedenis

Notes on Desensitization of a Patient Hypersensitive to Bee Stings.

Author(s) : BRAUN, L. I. B.

Journal article : SOUTH AFRICAN MEDICAL RECORD 1925 Vol.23 No.18 pp.408-409 pp.

Abstract : An extreme case of idiosyncrasy to bee-venom in a woman of 32 years who appeared normal in every other way. Prior to the author's observations, here recorded, she had, in the course of 9 years, been stung on seven occasions, and in each instance by a single bee, and on each occasion the agony and terror had been worse than before.

Within 30 seconds or a minute of being stung, symptoms begin—a hot flush all over the body, pains as of travail, and an agonized sensation of impending suffocation, then a general trembling, followed by a comatoid stage, which may last 3 or 4 days. Objectively, the tips of the digits are livid, and wheals spread from the site of the sting all over the body so as to cause a general superficial swelling.

The author describes his attempts to "desensitize" the patient, who lives in a district of wild bees. A course of peptone and intravenous injections of calcium was found by experiment to be of no effect; but immunization by the ordinary method—in this case applying first diluted bee-venom and then the actual venom, in gradually increasing doses, to the abraded skin—was so successful that even at the end of two weeks the patient could tolerate 1.5 cc. of venom so applied. She then heroically suffered herself to be stung by a bee, and after a delay of 10 minutes showed an "extremely mild" reaction.

VIT: geschiedenis



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

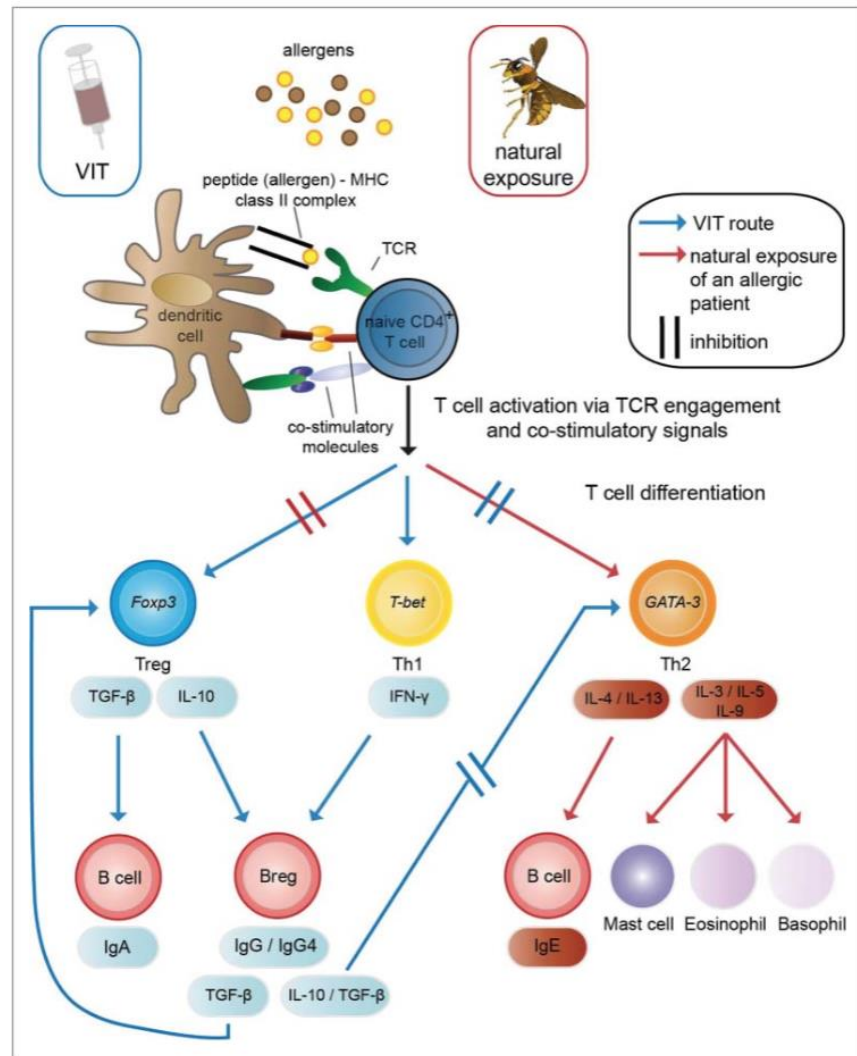
A Controlled Trial of Immunotherapy in Insect Hypersensitivity

Kevin J. Hunt, M.D., Martin D. Valentine, M.D., Anne K. Sobotka, Ph.D., Allen W. Benton, Ph.D., Frank J. Amodio, M.D.,
and Lawrence M. Lichtenstein, M.D.

Immunotherapie	Aantal patiënten	Systemische reactie bij nieuwe steek (%)
Gif	18	1 (5,3%)
Whole-body extract	11	7 (64%)
Placebo	12	7 (58%)

VIT: werkingsmechanismen

- ▶ Shift in T-cell respons: van pro-inflammatoire Th2 respons naar inductie van regulatoire T-cellen
- ▶ Blokkeren van Th2 respons
- ▶ Inductie van regulatoire B-cellen: productie van allergen-blocking IgG4



VIT: indicaties

- ▶ Systemische reactie na een steek
- ▶ Gedocumenteerde sensitisatie via huidpriktesten en/of specifiek serum IgE

- ▶ Geen indicatie: uitgebreide lokale reactie

VIT: contra-indicaties

▶ Absoluut:

- ▶ Maligniteit (zolang geen remissie)
- ▶ Zwangerschap (geen opstart)
- ▶ Ernstig ongecontroleerd astma
- ▶ Twijfel over therapietrouw

▶ Relatief

- ▶ Cardiovasculaire comorbiditeit
- ▶ Medicatie: beta-blokkers – ACEI – immunosuppressiva
- ▶ Leeftijd <5 jaar
- ▶ Auto-immuunziekten
- ▶ Mastocytose / verhoogd serum tryptase

VIT: principes

▶ 2 fasen:

▶ Opbouwfase:

- Geleidelijk opklimmende dosissen
- Wekelijkse injecties, ged. 12 weken

▶ Onderhoudsfase:

- Onderhoudsdosis 100 µg gif (= equivalent van 2 bijen- of 5 wespensteken)
- Interval injecties: 4-6 weken

▶ Totale duur:

▶ 5 jaar

▶ Overweeg langere duur (levenslang?) bij hoogrisico patiënten

VIT: protocol UZ Gent

Week Nr	Concentratie (µg gif/ml)	Volume (ml)	Dosis (µg gif/injectie)
1	0.1	0.1	0.01*
2	1	0.1	0.1
3	10	0.1	1
4	10	0.5	5**
5	100	0.1	10**
6	100	0.2	20**
7	100	0.3	30**
8	100	0.4	40**
9	100	0.5	50**
10	100	0.6	60**
11	100	0.8	80**
12	100	1.0	100**

* Kan lager zijn, afhankelijk van de gevoeligheid van de patiënt

** Mogelijkheid om dosis in twee injecties toe te dienen met interval van 30 min.

VIT: effectiviteit

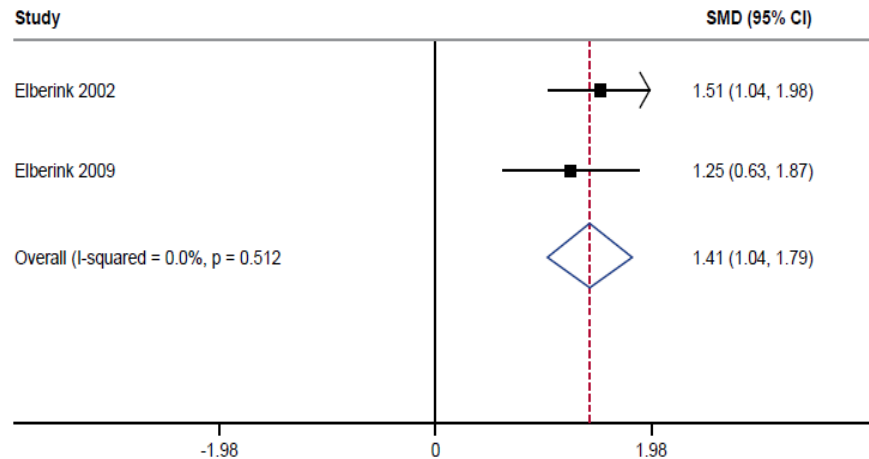
- ▶ Effectiviteit: preventie van toekomstige systeemreacties:
 - ▶ Bij: 77-84%
 - ▶ Wesp: 91-98%

VIT: effectiviteit

- ▶ 6 RCTs, 392 patiënten
- ▶ VIT (mier, bij, wesp) in kinderen en volwassenen
- ▶ Heroptreden van systemische allergische reactie bij nieuwe steek:
 - ▶ 3/113 (2.7%) VIT groep
 - ▶ 37/93 (39.8%) onbehandelde patiënten

Effectief voor de preventie van systemische allergische reacties

VIT: effectiviteit



- Meta-analyse: 2 studies
- VIT vs placebo
- QoL scores
- Groot effect ten gunste van VIT

Figure 4 Meta-analysis of RCTs investigating the effectiveness of VIT on VQLQ (random effects)

Belangrijke verbetering van de levenskwaliteit

VIT: veiligheid









- ▶ Uitgebreide lokale reactie:
 - ▶ 12,7% VIT bij
 - ▶ 11,5% VIT wesp

- ▶ Systemische bijwerkingen:
 - ▶ 14/150 (9.3%) VIT
 - ▶ 131/921 (14.2%) VIT bij
 - ▶ 8/289 (2.8%) VIT wesp

Klein maar significant risico op systemische bijwerking

VIT: kosten-effectiviteit

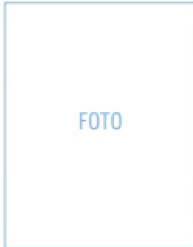
► Terugbetaald in België

R Pharmalgen Bee (ALK)	
bijengif	
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm. [flac.]	
  4 x 0,12 mg + solv.	Rx b  € 122,49 
R Pharmalgen Wasp (ALK)	
wespengif	
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm. [flac.]	
  4 x 0,12 mg + solv.	Rx b  € 148,55 

Epipen



Allergiepas

ALLERGIEPAS	EERSTE HULP BIJ ALLERGISCHE REACTIES
	
Naam:	<hr/> <hr/>
Geboortedatum:	<hr/> <hr/>
Bellen in nood:	<hr/> <hr/>
Is allergisch voor:	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Casus 1

- ▶ Jongen 11 jaar
- ▶ Bijensteek onderbeen
- ▶ In de uren nadien: ontwikkeling van belangrijke roodheid en zwelling van onderbeen en voet
- ▶ Resolutie pas na 4 dagen

Behandeling?

- a. Antibiotica
- b. Corticoiden
- c. Antihistaminica
- d. Immunotherapie
- e. Adrenaline

Casus 1

- ▶ Jongen 11 jaar
- ▶ Bijensteek onderbeen
- ▶ In de uren nadien: ontwikkeling van belangrijke roodheid en zwelling van onderbeen en voet
- ▶ Resolutie pas na 4 dagen

Behandeling?

- Antibiotica
- Corticoiden**
- Antihistaminica**
- Immunotherapie
- Adrenaline

Casus 2

- ▶ Meisje 12 jaar oud
- ▶ Wespensteek arm
- ▶ Binnen de 5 minuten: veralgemeende urticaria, angio-oedeem, duizeligheid, dyspnoe
- ▶ MUG gebeld: adrenaline IM, ventolin aerosol en transport naar spoed

Verdere aanpak?

- a. Ontslag met epipen
- b. Immunotherapie
- c. Geruststelling (ze groeit er wel uit)

Casus 2

- ▶ Meisje 12 jaar oud
- ▶ Wespensteek arm
- ▶ Binnen de 5 minuten: veralgemeende urticaria, angio-oedeem, duizeligheid, dyspnoe
- ▶ MUG gebeld: adrenaline IM, ventolin aerosol en transport naar spoed

Verdere aanpak?

a. Ontslag met epipen

b. Immunotherapie

c. Geruststelling (ze groeit er wel uit)

Take home message

- ▶ VIT is effectief
- ▶ VIT is veilig
- ▶ Juiste indicatie selecteren

