

# BEHANDLING AV ALLERGI MOT BI OCH GETINGSTING

Tony Fouchard & Sven Öhman

Allergiska reaktioner orsakade av bi/getinggift är tämligen vanliga, men livshotande reaktioner är sällsynta. Risken att efter ett tidigare stick, som gett urtikaria\* och Quinckeödem\*, få en svår livshotande reaktion vid ett förnyat stick har överskattats. Hyposensibilisering bör ges till den riskgrupp som kan identifieras, nämligen personer som tidigare haft allmänsymtom med andningsbesvär och/eller blodtrycksfall och som har påvisbara IgE-antikroppar mot giftprotein i hud eller blod. Behandlingen är effektiv men inte utan risk för allergiska biverkningar och bör därför handhas av specialist.

Till sommarens små förtretligheter kan höra att bli stungen av bin eller getingar. Härvid erfar alla människor en mer eller mindre uttalad brännande smärta och på stickstället utvecklas en rodnad, värmeökning och svullnad. Detta är en normal fysiologisk reaktion på det av insekten injicerade giftet. För en liten grupp betyder dock ett sådant sting inte bara ett obehag utan även en risk för livshotande symtom. Överkänslighetsreaktioner efter bi- eller getingstick är beskrivna redan från faraonernas Egypten. Det finns inga belägg för att denna typ av överkänslighetsreaktioner ökat i modern tid. Reaktionerna innefattar allt ifrån onormalt kraftiga och länge bestående lokala svullnader kring stickstället till livshotande allmänreaktioner med blodtrycksfall.

## HUR VANLIGA ÄR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTIONER PÅ BI/GETINGGIFT ?

Enligt amerikanska enkätundersökningar från början av 1970-talet hade 0,4-0,8 procent av tillfrågade ungdomar någon gång reagerat med allmänsymtom efter bi/getingstick. Sådana reaktioner var dubbelt så vanliga hos pojkar som hos flickor. Risken för reaktion var inte säkert ökad vid samtidig astma eller allergi.

I en senare undersökning av amerikanska vuxna fabriksarbetare rapporterade 4% att de reagerat med allmänsymtom efter stick och drygt 20% av de undersökta hade påvisbara IgE-antikroppar mot giftprotein i hud eller serum. Cirka hälften av

---

Tony Fouchard, överläkare, docent, Barnmedicinska Kliniken, och Sven Öhman, klinisk lärare, docent, Hudkliniken, Akademiska Sjukhuset, S-751 85 Uppsala. NORDISK MEDICIN VOL 101, 6-7/1986

---

(Ordlista finns på sid 7)

dessa hade aldrig reagerat nämnvärt vid stick. Risken för dessa personer med negativ anamnes\* men med påvisbara IgE-antikroppar i hud eller blod är dock liten att få allmänreaktion vid senare stick. Det är därför rimligt att anta att ungefär 1-2% av befolkningen löper risk att utveckla allmänreaktion i samband med bi-eller getingstick. Hos barn och ungdomar dominerar urtikaria och Quinckeödem medan vuxna dessutom kan få livshotande symtom med bronkospasm\*, larynxödem\* och blodtrycksfall. Risken för dödsfall är dock liten. I USA dör ca 40 personer varje år av bi/getingstick. Från Danmark rapporteras 26 dödsfall under en 20 årsperiod. Femton av dessa orsakades av geting, nio av bi och i två fall kunde insekten inte säkert identifieras. Fyra dog sannolikt en kvävningssdöd efter att ha blivit stungna i halsen. Det enda barnet i materialet ingick bland dessa fyra. Trots att barn ofta har lättare än vuxna att utveckla atopisk\* allergi, är allergi mot bi-getinggift vanligtvis mindre svår bland barn än bland vuxna och antikropps-koncentrationerna är genomsnittligt lägre. Hos fem förelåg kardiiovaskulära\* sjukdomar, som kan ha bidragit till dödsfallet. Endast fyra personer hade tidigare utvecklat allmänsymtom i samband med bi-getingstick och ytterligare en person hade tidigare haft en kraftig lokalreaktion. Den ende med astma utvecklade snabbt en anafylaktisk\* reaktion men inga astmasymtom. Som regel utvecklades ett chocktillstånd inom några minuter efter sticket och dödsfallet inträffade inom en timme.

Det är välkänt även från andra studier att personer med astma och/eller allergi inte löper någon ökad risk att utveckla allergi mot bi getinggift efter enstaka stick men att en sådan person kan reagera kraftigare än andra. Att sensibiliseringsrisken vid enstaka stick inte är ökad beror sannolikt på att sensibiliseringen sker parenteralt\* med hög allergendos. Atopikerns typiska särdrag är att bli sensibiliserad av ytterst små doser allergen, som kommer in i kroppen via slemhinnorna. Efter upprepade stick förekommer dock sensibilisering något oftare hos patienter med annan allergi.

## VAD HÄNDER DEN SOM TIDIGARE REAGERAT OCH BLIR STUNGEN PÅ NYTT ?

Många tror att den som en gång utvecklat en allmänreaktion efter stick löper stor risk att reagera på likartat sätt eller ännu kraftigare vid ett förnyat stick. Så är vanligtvis inte fallet.

I en uppföljning av 119 bi allergiska patienter, som blivit bistungna på nytt i väntan på hyposensibiliseringsbehandling, visade sig 45 procent reagera mindre svårt än föregående gång (40 procent fick endast en lokalreaktion), 43 procent reagerade på likartat sätt och 13 procent fick en kraftigare reaktion än vid det tidigare tillfället. Framför allt de som blev stungna på nytt inom två veckor eller först fem år efter en allmänreaktion utvecklade endast lokalsymtom. Barn upp till 12 års ålder reagerade vanligtvis lika starkt som föregående gång.

I en annan amerikansk undersökning av 47 barn med positivt hudtest för insektsgift och som tidigare reagerat med generell urtikaria och/eller Quincke-ödem efter stick inträffade 74 nya stick under en två års period. Vid endast åtta av dessa (17%) utvecklades en lätt allmänreaktion. Patienter, som endast haft stora lokalreaktioner men inga allmänsymtom, löper en mycket liten risk att senare utveckla en svår allmänreaktion även om de skulle ha påvisbara IgE-antikroppar mot giftprotein. Kännedom om denna naturalhistoria är viktig när man skall bedöma effekt av en given behandling och fastställa rimliga indikationer för hyposensibilisering.

#### VAD HÄNDER IMMUNOLOGISKT VID STICK AV BI/GETING ?

Överkänslighet mot bi/getinggift anses i flertalet fall vara ett typiskt exempel på IgE-förmedlad överkänslighet. Vid ett normalt stick injicerar biet ca 50µg. Dessa gifter innehåller peptider och proteiner med molekylvikter mellan 2.000 och 50.000. De viktigaste allergena komponenterna i bigiftet utgörs av fosfolipas A<sub>2</sub>, hyaluronidas, surt fosfatas och melittin och i getinggiftet fosfolipas A<sub>1</sub>, antingen 5 och hyaluronidas. Proteinerna i de båda gifttyperna är så olika att endast obetydlig korsreaktivitet föreligger. När immunsystemets celler konfronteras med dessa främmande proteiner reagerar de bland annat med antikropps bildning mot dessa. Hos personer med ökad benägenhet att bilda antikroppar av IgE-typ ingår även sådana antikroppar i immunsvaret. Förekomst av giftspecifika IgE-antikroppar kan även påvisas i hudtest eller i blodprov. Koncentrationen av dessa antikroppar stiger de första veckorna efter sticket, når sedan ett maximum varefter den åter börjar sjunka. Hur länge IgE-antikroppar kan kvarstå hos en sensibiliserad individ är oklart men variationen är sannolikt mycket stor, från kanske någon månad till många år, i vissa fall kanske hela livet.

Eftersom det dröjer en tid innan den maximala antikropps koncentrationen nås efter ett stick hos såväl den primoimmuniserade som hos den tidigare sensibiliserade bör en utredning av en misstänkt

allergi mot bi/getinggift inte ske förrän några veckor till några månader efter sticket. Det kan tyckas onödigt att vänta med utredningen av personer som sannolikt sensibiliserats tidigare, men en antikropps konsumtion i samband med sticket kan leda till ett falskt negativt utredningsresultat om utredningen sker i anslutning till reaktionen.



#### HUR GÅR UTREDNINGEN TILL ?

IgE-antikroppar kan påvisas i huden med hjälp av prick- eller intrakutantest och i blodet med antiglobulintest med isotopmarkör (RAST). Eftersom gifterna innehåller ämnen med direkta farmakologiska effekter på kärl och mastceller är det viktigt att välja styrkan på testextraktet så att inga falskt positiva reaktioner erhålls.

Vid injektion av 0,02 ml i huden av gift i koncentrationen 1µg/ml utvecklade 76 av 85 patienter, som tidigare haft en stickorsakad allmänreaktion, en 5-10mm stor kvaddel men 26 av 56 icke-allergiska personer utvecklade en lika stor hudreaktion. Med styrkan 0,1µg/ml utvecklade 69 av 85 personer i den förra och 2 av 56 i den senare gruppen en positiv hudreaktion. Med denna testteknik är därför styrkan 0,1µg/ml att föredra framför 1µg/ml. Med den mindre känsliga pricktesttekniken kan dock koncentrationer upp till 10-100µg/ml användas. RAST-metoden är något mindre känslig än hudtestmetoden men har i gengäld något högre specificitet. En positiv RAST är därför vanligtvis tecken på att en sensibilisering skett.

Allmänreaktioner vid stick kan ibland förekomma utan att IgE-antikroppar kan påvisas i hud eller blod. Svimmingsreaktioner på grund av smärta eller

rädsla kan naturligtvis förekomma. Även generell urtikaria och Quinckeödem kan förekomma utan påvisbar allergi. Hur vanliga sådana icke-allergiska reaktioner är går inte att med säkerhet avgöra. En allergisk reaktion kan trots allt föreligga även om utredningen utfaller negativt. Detta kan inträffa om utredningen sker för tidigt eller för sent efter sticket (när antikropps-koncentrationen ännu ej nått upptäckbar nivå respektive åter sjunkit under densamma).

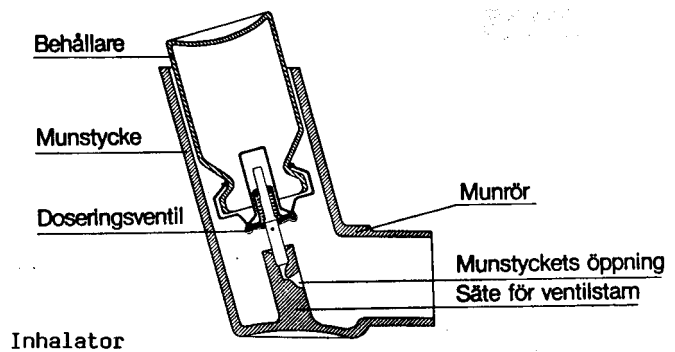
Cirka 20 procent av patienter med allmänreaktion påstår sig aldrig ha blivit stungna tidigare. En del av dessa har kanske glömt ett tidigare stick, som inte gav symtom men orsakade sensibilisering. Hos 5-10 procent av flera hundra personer med allmänsymtom efter stick kunde IgE-antikroppar inte påvisas. Sambandet mellan koncentrationen av giftspecifikt IgE och reaktionens svårighetsgrad är dålig, vilket talar för att andra faktorer påverkar den kliniska reaktionen. Patienter med höga antikropstitrar kan ibland få stora lokala reaktioner medan patienter med låga koncentrationer kan utveckla svåra allmänsymtom.

## BEHANDLING

### Medikamentell

Eftersom eventuella livshotande symtom utgörs av larynxödem, bronkospasm och eller blodtrycksfall är adrenalin det viktigaste motmedlet. Det ges djupt subkutant\* i dosen 0,2-0,5 mg beroende på ålder. Då flertalet dödsfall inträffar inom en timme efter sticket måste patienten själv eller någon närstående ge adrenalin. I andra länder finns speciella ampiner för detta ändamål. I Sverige måste patienten instrueras i hur man drar upp och injicerar adrenalin. Det kan innebära praktiska svårigheter att alltid ha adrenalin, spruta och injektionsnål med sig och vara svårt för patienten att i en ängslig situation hantera den på rätt sätt. Därför har möjligheten att tillföra adrenalin på annat sätt undersökts.

Med hjälp av adrenalinspray (Medihaler) 0,15 mg/dos kan adrenalin tillföras via slemhinnorna. En ytterligare fördel med detta administrationsätt är att läkemedlet direkt kan nå ett eventuellt larynxödem eller spastiska bronker. Vid blodtrycksfall måste dock tillräckligt hög dos ges för att erhålla en allmän vasokonstriktion\*. Den dos som måste ges för att erhålla signifikant pulsstegring kan variera betydligt men ligger som regel mellan 10 och 20 inhalationer, vilket är betydligt mer än rekommenderad FASS-dos. Vid besvärande urtikaria och Quinckeödem är ett antihistamin, till exempel clemastin, att rekommendera.



Kortikosteroider har en mindre väldokumenterad effekt men bör ges vid svår allmänreaktion. Fem mg betametason 1-2 gånger första dygnet är en lämplig dos.

### Hyposensibilisering

I över femtio års tid har man försökt förebygga upprepade allmänreaktioner vid bi/getingstick genom att injicera succesivt stigande doser av ett helkroppsextrakt av bi och geting. Skyddseffekten av denna behandling uppgavs vara god och 80-95 procent av behandlade patienter rapporterade betydligt lindrigare symtom när de blev stungna på nytt. I slutet av 1960-talet började effektiviteten av denna behandling ifrågasättas, när man kunde visa att hudtest med helkroppsextrakt inte kunde skilja giftallergiska från icke-allergiska personer. Den första kontrollerade behandlingsstudien rapporterades 1978. Patientmaterialet innefattade tre grupper som samtliga haft en tidigare allmänreaktion i samband med stick. En grupp fick rent giftextrakt, en annan helkroppsextrakt och den tredje placebo. Efter 6-10 veckors behandling lät samtliga patienter sticka sig av bi/geting. Allmänreaktion inträffade hos 60 procent bland dem som fått placebo eller helkroppsextrakt men endast hos en av 18 (5%) som fått giftextrakt, och vid förnyat stick utvecklade inte någon en förnyad allmänreaktion. Skyddseffekten vid underhållsbehandling med 100 µg giftextrakt/månad beräknas vara 97 procent.

Vid hyposensibilisering med giftextrakt sker en mycket snabb ökning av specifikt IgE som når en toppnivå efter 2-3 månader och därefter sjunker långsamt. Först efter 1-2 års behandling nås som regel utgångsvärden. Koncentrationen fortsätter att minska, men det är sällan hudtest eller RAST-reaktionerna blir helt negativa inom 3-4 år. Detta inträffar dock oftare hos barn än hos vuxna. Egenomligt nog kan hudreaktionen ibland bli negativ trots att specifika IgE-antikroppar fortfarande

kan påvisas i blodet och vice versa. Trots den förhöjda IgE-antikropps-koncentrationen efter några veckors-månaders behandling föreligger ingen ökad känslighet för giftet. Tvärtom talar erfarenheten för att klinisk tolerans uppnås så snart underhållsdosen nåtts. Det förefaller ju också rimligt att om patienten tål att få 100 µg giftprotein injicerat utan reaktion så bör patienten även tåla den mindre giftmängd som insekten injicerar.

Orsaken till att känsligheten inte ökar trots ökande koncentration av giftspecifikt IgE är oklar. Ökningen av så kallade blockerande antikroppar av IgG-typ kommer senare än IgE-svaret, och når sitt maximum efter flera månader för att sedan långsamt sjunka under underhållsbehandlingen. Att IgG-antikroppar har en skyddseffekt är visat vid passiv överföring av sådana antikroppar före stick.

Skyddseffekten vid hyposensibilisering är bättre ju högre koncentration av giftspecifikt IgG som uppnås och ju högre kvoten giftspecifikt IgG/IgE är, men man har inte med säkerhet kunnat fastställa någon koncentration över vilken ett absolut skydd föreligger. Detta talar för att inte bara IgG antikroppar utan även andra okända faktorer bidrar till skyddseffekten.

#### HUR LÄNGE SKALL BEHANDLINGEN FORTGÅ?

Under 1970-talet hävdade man att behandlingen skulle fortgå så länge patienten hade påvisbara IgE-antikroppar. Patienter vars behandling avslutats sedan de blivit negativa för bigift i hudtest har bara undantagsvis fått en allmänreaktion vid förnyat stick. Eftersom endast få patienter och då framför allt barn blir helt negativa i hudtest och RAST efter flera års behandling har man förmodat att behandlingen kan bli livslång för övriga patienter.

Hyposensibilisering med andra typer av extrakt brukar avbrytas efter 3-4 år fastän antikroppar då fortfarande är påvisbara. Trots detta är det få som blir så försämrade efter avbruten behandling, att de blir lika känsliga som före behandlingen. Med dessa erfarenheter i åtanke har man nu på försök avbrutit behandlingen med insektsgift efter 3-6 år.

Rapporterna hittills talar för att flertalet patienter som blir stungna på nytt endast reagerar lindrigt eller inte alls. Eftersom naturalhistorien efter en allmänreaktion visar en variabilitet i reaktionen vid förnyade stick måste man dock ha ganska stora material för att med säkerhet kunna fastställa risken för svåra reaktioner efter avbruten behandling.

#### VILKA SKALL HYPOSENSIBILISERAS?

Med våra ökade kunskaper om naturalhistorien vid bi/getingallergi har indikationerna för hyposensibiliseringsbehandling skärpts de senaste åren. Vi kommer aldrig att helt kunna förhindra svåra allmänreaktioner, därför att vi inte kan identifiera hela riskpopulationen. Klart är dock att alla som haft livshotande reaktioner med larynxödem, astma och/eller blodtrycksfall har säkert påvisbara IgE-antikroppar och bör behandlas. Däremot anses inte längre generell urtikaria Quinckeödem vara en absolut indikation för behandling. Indikationerna för behandling bör vara något vidare för vuxna än för barn, eftersom barn sällan utvecklar så svåra reaktioner som vuxna. Samtliga patienter bör dock utrustas med lämpliga läkemedel att ha i beredskap om en svår reaktion skulle inträffa.

#### LITTERATUR

Den fullständiga litteraturlistan omfattar 36 olika arbeten, för den som vill läsa mer rekommenderas artikeln i original samt litteraturlista från centralredaktionen för Nordisk Medicin.

#### ORDLISTA

Anamnes	Sjukdoms förhistoria.
Atopisk allergi	Ärftlig benägenhet för överkänslighet mot skilda ämnen. (eksem)
Anafylaktisk chock	Kraftig allergisk reaktion som kan övergå i chock med hudutslag, feber, ödem och kollaps av kärlsystemet.
Bronkospasm	Kramp i luftrörsmuskulaturen, vilket leder till astma och andnöd.
Quinckeödem	Kortvarigt uppträdande allergiska svullnader under huden speciellt i ansiktet men även i munhållans slemhinnor.
Larynxödem	Allergiska svullnader i struphuvudets slemhinnor.
Urtikaria	Nässelfeber
Parenteralt	Införsel av främmande ämnen i kroppen som ej sker via matsmältningskanalen.
Subkutant	Under huden.
Vasokonstriktion	Kärlsammandragning
Kardiovaskulära	Hjärt och kärlsjukdomar.