

Allergische reacties op geneesmiddelen

DOOR DR. R. VOORHORST TE LEIDEN

Het aantal verschillende vormen van allergische reacties op geneesmiddelen is zeer groot. Dit wordt niet alleen veroorzaakt doordat er zoveel verschillende geneesmiddelen zijn en er in de wijze van toediening zoveel variatiemogelijkheden bestaan, doch ook doordat de allergische reacties, die onder deze omstandigheden ontstaan, variëren naar gelang van de vorm van allergie, die in het spel is. Er kunnen drie hoofdvormen van allergische reacties worden onderscheiden: de delayed-type allergie, met als prototypes: contacteczeem en tuberculine-reactie; de atopie (reagine-type allergie), prototype: hooikoorts; de anafylaxie (allergie door gewone antistoffen), met als prototypes: anafylactische shock, serumziekte en arthus-reactie.

Delayed-type reacties op geneesmiddelen. Deze vertonen meestal het beeld van contacteczeem. Het zijn chronische ontstekingsprocessen van de huid en de diepere lagen, eventueel ook van de slijmvliezen. Histologisch vindt men daarbij intra- en extracellulair oedeem en infiltratie van de weefsels, vooral om de capillairen, met voornamelijk mononucleaire cellen. Door secundaire bacteriële (bacterieel-allergische) processen, die zich hierop gemakkelijk kunnen superponeren, wordt het histologische beeld natuurlijk meer ingewikkeld.

De delayed-type allergische ontsteking ontstaat steeds als een zogenaamde vertraagde reactie: de latentietijd varieert van 5 tot 48 uur na het contact. Dit impliceert, dat een intracutane injectie met een oplossing van een verdachte stof zinloos is; de stof diffundeert als regel zo snel van de injectieplaats dat er lokaal geen reactie kan ontstaan. Om een delayed-type allergie aan te tonen, moet men een plakproef doen. Hiertoe legt men op de huid een depot van het geneesmiddel, dat onder meer via zweet- en talgklieren de huid binnendringt. In de huid wordt zodoende een bepaalde concentratie van het geneesmiddel op peil gehouden, hetgeen de oorzaak is dat delayed-type allergische reacties ontstaan. De sensibilisatie tegen geneesmiddelen geschiedt in de regel via huidcontact. Dit is onder andere het geval bij verpleegsters, die geneesmiddelen uitdelen zoals chlorpromazine (Largactil) of injecties geven, bijvoorbeeld penicilline en streptomycine. Men ziet het ook bij apothekersassistenten en bij personen werkzaam in de geneesmiddelenindustrie (kinine, antibiotica, enzovoort).

Een volgende mogelijkheid voor het ontstaan van een delayed-type geneesmiddelenallergie zijn iatrogene sensibilisaties door antibiotica-bevatten-

de oog- en oordruppels (chloramfenicol, penicilline) en door zalven, die bijvoorbeeld neomycine, perubalsem of antihistaminica bevatten. Delayed-type allergische reacties op bestanddelen van zalven kunnen er de oorzaak van zijn dat een met deze zelf behandelde huidaandoening niet geneest.

Een andere oorzaak van delayed-type reacties door sensibilisatie via de huid vormen goudinjecties. Vooral de kleine hoeveelheden goud, die bij de injecties in en op de huid terechtkomen, zouden sensibilisatie veroorzaken. Dat er bij patiënten die met goud zijn behandeld, sprake is van een depot, is zonder meer duidelijk. Is er eenmaal een delayed-type allergie ontstaan, dan is er door de aanwezigheid van deze goud-depots in het gehele lichaam overvloedig gelegenheid voor het ontstaan van ziekteverschijnselen.

Sensibilisatie en de daarop volgende delayed-type allergische ontsteking behoeven niet door dezelfde stof te geschieden. Het is voldoende als stoffen eenzelfde atoomgroep hebben, zoals bijvoorbeeld het geval is bij de para-amino-groep in sulfaverbindingen, procaine-derivaten en para-aminosalicylzuur (PAS). Men noemt dit kruisallergie.

Delayed-type allergische reacties wisselen sterk in intensiteit. Is een bepaald weefsel eenmaal aangetast, dan blijft het maandenlang gevoeliger voor nieuwe reacties, met andere woorden, de delayed-type allergie is ter plaatse veel sterker geworden. Heeft men eenmaal een eczeem gehad door een geneesmiddel, dan ontstaat dezelfde lesie opnieuw als men nu per os deze verbinding geeft. Een contacteczeem, bijvoorbeeld door chloramfenicol bevattende oogdruppels, flikkert weer op na oraal gebruik van chloramfenicol. Therapeutisch is er aan een delayed-type geneesmiddelenallergie niet veel te doen. Men kan met hoge doses corticoïden lokaal en algemeen de delayed-type allergische reacties tijdelijk onderdrukken. Desensibilisatie is tot op zekere hoogte mogelijk, doch uiterst moeilijk. Zij duurt slechts zolang men met de kuur bezig is en heeft daardoor slechts een minimale praktische betekenis.

Veel belangrijker is de preventie. Men moet trachten zichzelf en anderen niet te sensibiliseren. Voor verpleegsters en apothekersassistenten en voor arbeidskrachten in de industrie is dit in de praktijk evenwel zeer moeilijk te verwezenlijken. Wel kan men preventief vele gevallen van iatrogene delayed-type geneesmiddelenallergie voorkomen, door zich tot het uiterste te beperken bij de lokale applicatie van antihistaminica en antibiotica. Dit geldt ook voor neomycine vanwege de kruis-

allergie met streptomycine, kanamycine en bacitracine.

Atopische reacties op geneesmiddelen. Atopisch-allergische reacties zijn reacties tussen atopische allergenen en aan de cel gebonden reagents, waarbij als belangrijkste schadelijke stof histamine vrijkomt. De belangrijkste allergenen, die een atopische allergie geven, zijn die welke zich bevinden in stuifmeel van verschillende planten (voornamelijk grassen), in huidschilfers van mens en dier, in schimmels, insecten en mijten. Het zijn steeds groot-moleculaire verbindingen, welke de dialysemembraan niet passeren. Zij hebben vele chemische kenmerken gemeen. Het is daarom niet gemakkelijk in te zien, dat klein-moleculaire verbindingen, zoals de meeste geneesmiddelen, ook atopische reacties zouden kunnen geven. Wel zijn atopische reacties bekend bij apothekersassistenten op groot-moleculaire bestanddelen van *Radix ipecacuanhae*, *Radix liquiritiae*, *Folia senna* en *Lycopodium* (pillen). Extracten van deze stoffen geven positieve atopische huidreacties, zelfs tot in zeer sterke verdunningen (0,0001 procent en lager) en men kan met het serum van patiënten de reacties passief op een proefpersoon overdragen (reactie van Prausnitz-Küstner). Aangezien de verantwoordelijke reagents thermolabiel zijn (zij worden onwerkzaam na verhitting tot 56 graden Celsius gedurende een half uur), is een echte geneesmiddelatopie pas bewezen als men tevens een reactie volgens Prausnitz-Küstner met verhit serum doet die dan negatief uitvalt.

Vele onderzoekers begaan de fout om positieve huidreacties, welke men met oplossingen van geneesmiddelen heeft verkregen, zonder meer te beschouwen als een bewijs voor het bestaan van een atopische allergie. Dit is niet het geval. Ook bij anafylactische allergie (zie aldaar) kan men positieve huidreacties krijgen — dat wil zeggen, dat er histamine in de huid vrijkomt — wanneer men maar geconcentreerde testoplossingen gebruikt en de antistoftiter in het bloed hoog is. Een passieve overdracht („passive cutaneous anaphylaxis”) kan, als men vrij kort (24 uur) na de seruminspuiting test, nog wel positief zijn; het betreft hier immers patiënten met een hoge antistoftiter. De anafylactische reacties zijn echter negatief als men enige dagen wacht met het testen van de proefpersoon; de atopische reacties blijven positief, omdat reagents, in tegenstelling met de gewone anafylactische antistoffen, maandenlang aan de huidcellen gefixeerd blijven. Ook het bovengenoemde verschil in temperatuurgevoeligheid tussen reagents en anafylactische antistoffen maakt het mogelijk beide vormen van allergische reacties van elkaar te onderscheiden.

Van een aantal geneesmiddelen, onder andere penicilline, sulfonamiden en looizuur, wordt in de literatuur opgegeven, dat zij nogal eens positieve (immediate-type) huidreacties kunnen geven. Uit de desbetreffende literatuur blijkt als regel

echter niet dat de auteurs zich het verschil tussen het atopisch en het anafylactisch mechanisme bewust zijn. Men spreekt zich als regel niet uit over de aard van de verantwoordelijke antistoffen, met name niet of het β_2A -(IgA)globulines zijn of γ -(IgG)globulines, men vat ze samen tot de zogenaamde immedieate-type allergy. Toch is het maken van onderscheid, zowel in theoretisch als in praktisch opzicht, zeer belangrijk.

Men geeft zich nogal eens veel moeite om de huidreacties op geneesmiddelen gevoeliger te maken. Dit heeft men bijvoorbeeld gedaan voor de penicilline, dat men koppelde aan een groot-moleculaire verbinding (polylysine), tot het penicilloyl-polylysine. Het resultaat is niet dat men nu beter een atopie kan aantonen, doch dat men de cutane anafylactische reactie gevoeliger heeft gemaakt. De plakproef is een essentiële methode om een delayed-type allergie aan te tonen, de snelle huidreactie (met positieve reactie volgens Prausnitz-Küstner) is dit voor de atopische allergie; voor de anafylaxie bestaat een dergelijke betrouwbare huidreactie echter niet.

Een ander misverstand is, dat vele artsen veronderstellen dat elke reactie die bij een atopische patiënt (met het astma-hooikoorts-dauwworm syndroom) wordt gezien, ook berust op atopische reagents. Het tegendeel is waar. Atopische patiënten kunnen evengoed als niet-atopische personen, anafylactisch reageren, zowel op voedingsmiddelen als op geneesmiddelen. Zij hebben, door hun vele en langdurige ziekten, meestal zo veel en zo vaak geneesmiddelen gebruikt, dat het in de lijn der verwachting ligt, dat zij ook vaak een geneesmiddelenallergie zullen krijgen. Is dit een zogenaamde snelle reactie, dan is het daarom nog geen atopie! Naar onze ervaring blijkt het als regel een anafylaxie te zijn.

Desensibilisatie door middel van injecties met extracten van *Radix ipecacuanhae*, enzovoort leidt bij apothekersassistenten soms tot een bevredigend resultaat. De meeste meisjes brengen echter een dergelijke langdurige kuur niet tot een goed einde doordat ze van baan veranderen of gaan trouwen. Desensibilisatie wordt dan overbodig.

Anafylactische allergie. De anafylactische allergie berust op de vorming van gewone antistoffen (IgG-globulines) tegen geneesmiddelen. Het is niet waarschijnlijk dat deze antistoffen zonder meer worden gevormd tegen vrije klein-moleculaire verbindingen. De laatste moeten waarschijnlijk eerst tot een groter complex behoren, bijvoorbeeld door fixatie aan eiwit of complexe koolhydraatmoleculen. Men realiseert zich, dat dit niet met elke chemische verbinding even gemakkelijk kan geschieden. De stoffen moeten namelijk steeds twee in chemisch opzicht actieve atoomgroepen hebben, de een voor het hechten aan de groot-moleculaire „carrier”, de ander om te dienen als antigene „determinant” voor de antistofvorming. In tegenstelling tot de sensibilisatie is voor de

reactie tussen geneesmiddel en antistof geen carrier nodig. Als het antigeen is gebonden aan een carrier, is het gevormde antigeen-antistofcomplex echter wel veel groter en minder goed oplosbaar. Er kunnen dan andere beschadigingen van het organisme ontstaan, bijvoorbeeld arthus-reacties.

Evenals in de serologie het resultaat van de antigeen-antistofreactie wisselt al naar de gekozen proefopstelling (precipitatie, agglutinatie, complementbinding, lysis en opsonisatie van bacteriën, neutralisatie van toxines), is ditzelfde ook het geval met de anafylactisch-allergische reacties. Wij kunnen in dit opzicht onderscheiden: klassieke anafylaxie, cytotoxische reacties, neutralisaties, arthus-reacties en serumziekteachtige beelden.

Welke reactie ontstaat hangt enerzijds af van de titer van de gevormde antistoffen, van de snelheid en van het ogenblik waarop zij worden gevormd en van de aard van deze antistoffen (monovalente of bivalente); anderzijds van de wijze waarop het geneesmiddel het organisme bereikt en daarin doordringt. De wijze van toediening kan sterk wisselen, van trage resorptie bijvoorbeeld uit een pil tot uiterst snelle resorptie door intraveneuze injectie of intratracheale toediening. Ook is het mogelijk dat een geneesmiddel eerst enzymatisch moet worden omgezet of gedeeltelijk afgebroken, zoals bijvoorbeeld het geval is bij het slecht oplosbare sulfathiazol.

a. *Anafylactische reacties.* Speciaal als de allergeenantistof-complexen oplosbaar zijn, kunnen deze reactieproducten histamine uit de mestcellen en basofiele cellen vrijmaken. Wij zien dan verschijnselen welke variëren van urticaria, quincke's oedeem (glottisoedeem), sub-shock, shock, tot zelfs exitus. Speciaal bij inspuitingen met geneesmiddelen kan er bij een bestaande anafylaxie soms binnen enkele minuten een dodelijke reactie optreden (intraveneus ingespoten röntgencontrastmiddelen, broomsulfaleïne, penicilline, novocaïne-derivaten, antisera).

Bij anafylactische reacties komt steeds histamine in kleine of grote hoeveelheden vrij. Bestaan er nu tevens afwijkingen van de bronchusboom die met een histamine-hyperreactiviteit gepaard gaan, dan kunnen astmatische klachten het beeld compliceren. Ook kan men bij orale toediening maagdarmsverschijnselen krijgen in de vorm van misselijkheid, braken en diarree.

b. *Cytotoxische reacties* zien wij als de geneesmiddelen sterk worden gefixeerd door de wand van bepaalde cellen die als carrier fungeren. Als zich nu antistoffen gaan hechten aan de aan deze cellen gefixeerde geneesmiddelen, dan ontstaat er een celbeschadiging, die onder andere kan leiden tot aantasting van leukocyten (amidopyrine, butazolidine-derivaten); trombocyten (Sedormid); erytrocyten (chinidine, fenacetine, PAS, chlorproniazine, salazosulfapyridine en cellen van de capillairwand. Het complement, dat wij uit de bacteriologie

kennen, kan hierbij soms een wezenlijke factor zijn.

c. *Neutralisaties* van geneesmiddelen door antistoffen vindt men bijvoorbeeld bij inspuiting van soortvreemde hormonen, zoals corticotrofine (ACTH) en insuline (resistentie). Heeft het lichaam antistoffen gevormd tegen paarden-antitetanus- γ -globuline dan kan, behalve dat er zich na inspuiting verschillende allergische reacties kunnen voordoen, bovendien het tetanus-antitoxine worden geneutraliseerd. Hierdoor wordt de profylactische, passieve bescherming tegen het tetanustoxine te niet gedaan. In de literatuur zijn enige gevallen beschreven van tetanus, ontstaan ondanks het tevoren lege artis toedienen van antiserum. De oorzaak van het mislukken van de profylaxe werd gezocht in het feit, dat de seruminjecties met anafylactische reacties gepaard waren gegaan. Ditzelfde geldt mutatis mutandis ten aanzien van het therapeutisch effect van difterie-antitoxine.

d. *Arthus-reacties* zijn eigenlijk beschadigingen van het bloedvatstelsel vooral veroorzaakt door capillaire trombi, die gepaard gaan met circulatiestoornissen, variërend van oedeem tot necrose. Hierbij is de vaatwandlezie het gevolg van de antigeen-antistof-reactie. Deze ontstaat wanneer antigeen en antistof zich aan verschillende zijden van de capillairwand bevinden, zoals het geval is bij seruminspuitingen. De sterkste arthus-reacties zien wij, wanneer er precipiterende, bivalente antistoffen in het spel zijn. Deze zijn gemakkelijk op te wekken bij het konijn. Wij zien bij de mens arthus-reacties speciaal na seruminjecties. Bij geneesmiddelenanafylaxie komen arthusreacties minder frequent voor; zij leiden meestal ook tot minder ernstige complicaties (alleen oedeem), omdat de antigeen-antistof-complexen als regel niet zulke grote afmetingen hebben. Arthus-reacties kan men zien na injecties met corticotrofine, insuline, penicilline-procaïne verbindingen, enzovoort. Gezien de histologische bevindingen moeten wij gevallen van erythema nodosum en allergische vasculitis na geneesmiddelengebruik, bijvoorbeeld na sulfaverbindingen, ook beschouwen als arthus-reacties.

e. *Serumziekte-achtige beelden* zijn de meest frequente vormen waaronder een geneesmiddelen-allergie voorkomt. Wij hebben de patiënt meestal reeds een tijdlang (gedurende een week tot tien dagen) het geneesmiddel gegeven. Dit heeft zich door het gehele lichaam verspreid, wanneer de patiënt plotseling antistoffen gaat vormen. De eerste reactie namelijk pijnlijke lymfklierzwellingen komt op de plaats waar de antistoffen worden gevormd. Daarna ontstaan meestal verschillende, weinig kenmerkende huidafwijkingen zoals urticariële reacties en morbilliforme of scarlatiniforme exanthemen. Vervolgens kan zich het complete ziektebeeld van de serumziekte ontwikkelen: koorts, gewrichtszwellingen en leukopenie, voornamelijk van de granulocyten. De verschijnselen

verdwijnen als de patiënt het gebruik van het geneesmiddel staakt, na enige dagen als sneeuw voor de zon. Soms zien wij dat zich niet het volledige beeld van de serumziekte ontwikkelt, doch slechts enkele fragmenten ervan, zoals koorts („drug-fever”) of exanthemen („exanthème du neuvième jour”).

Er bestaat bij artsen nog wel eens verwarring, veroorzaakt door het feit, dat men de korte of lange tijd, welke nodig is voordat een patiënt gesensibiliseerd is (dus voor de vorming van antistoffen), verwacht met de latentietijd, nodig voordat er bij een gesensibiliseerde patiënt na het contact, een delayed-type allergische reactie zichtbaar wordt. Beide zijn „delayed”, doch in een geheel ander opzicht. Indien er al specifieke antistoffen circuleren, dan is de sensibilisatie reeds geschied: de serumziekte-klachten ontstaan direct na toediening van het medicament. Dit ziet men als vroeger reeds hetzelfde of een verwant preparaat werd toegediend. Is dit niet het geval, dan duurt het meestal een week tot tien dagen, soms echter langer, voordat antistoffen ontstaan. Daarna krijgt men het typische beeld van de serumziekte te zien. Is het organisme tevoren wel gesensibiliseerd, doch zijn er geen antistoffen meer in de circulatie, dan komt het tot versnelde antistofvorming en ontstaat de allergische reactie na een of enkele dagen. Een en ander vormt dus een zeer ingewikkeld patroon van mogelijkheden.

Therapeutisch kan men van de verschillende anafylactische reacties alleen de histaminefactor effectief bestrijden door antihistaminica te geven. Eventueel kan men met corticoïden in hoge doses trachten de vorming van nieuwe antistoffen te

onderdrukken. De beste „therapie” is de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk te staken. Het voorkómen van deze onaangename anafylactische reacties is zeer moeilijk. Er bestaat geen betrouwbare huidreactie om uit te maken of iemand voor een bepaald geneesmiddel anafylactisch is. Alleen een zorgvuldig opgenomen anamnese en vroegere observaties door de behandelende arts zelf of door collegae gedaan, geven enig houvast. Men kan eventueel verder komen door voorzichtig kleine proefdoses (eventueel onder bescherming van antihistaminica) toe te dienen.

In tegenstelling tot de atopische reacties hebben de anafylactische antistoffen de neiging na verloop van tijd weer te verdwijnen. Soms kan men na een serumziekte-achtige geneesmiddelreactie de stof verder zonder klachten blijven innemen. Het lichaam houdt op met de vorming van de antistoffen, of ze worden gebonden door het steeds opnieuw toegediende geneesmiddel. Staakt men echter de toediening van het geneesmiddel gedurende korte of lange tijd en begint men er later weer opnieuw mee, dan kan men verrast worden door een ernstige anafylactische reactie.

Voor het beoordelen van anafylactische reacties op geneesmiddelen moet men op de hoogte zijn van de chemie van de gebruikte preparaten, van hun verwante produkten en van de enzymatische omzettingen, welke deze stoffen in het lichaam kunnen ondergaan. Van welke arts kan dit, gezien de bijna ontelbare geneesmiddelen die momenteel deel uitmaken van ons therapeutisch arsenaal, worden verwacht? Voor het grootste gedeelte is dit alles zelfs niet voldoende bekend aan de kleine groep specialisten die zich op de studie van één enkel geneesmiddel heeft toegelegd.

HUISARTS EN LITERATUUR* (8)

„Ons gezin”

Wanneer men zich afvraagt welke taak het maandblad „Ons Gezin” heeft temidden van de talloze periodieken van deze tijd, kan men dit als volgt formuleren: „Ons Gezin” wil zijn de beschaafde stem van elke dag, die nooit verveelt; dus nooit geaffecteerd, noch overdreven populair of gewild grappig. Een gewone stem, die spreekt over de gewone dingen, waarmee ieder gewoon mens in aanraking komt. En hoe „gewoon” dit ook mag klinken, het is een uitgebreid terrein. Vraagstukken die zich voordoen, nieuwe behoeften, nieuwe noden, nieuwe verschijnselen, zowel op sociaal en cultureel als op opvoedkundig en huishoudelijk gebied, worden zoveel mogelijk in het blad besproken en

onder de aandacht gebracht. Er wordt getracht mooi-schrijverij te vermijden, maar de lezers op eenvoudige manier in aanraking te brengen met wat mooi, interessant en/of belangrijk is. Hiervoor worden zoveel mogelijk deskundige medewerkers aangetrokken, die in hun bijdragen altijd een beroep doen op de persoonlijke activiteit en de verantwoordelijkheid van de lezer, het zelf-denken, het zelf-oordelen. De naam van het blad wijst erop, dat in eerste instantie het gezin in het middelpunt staat, maar uiteindelijk is het de individu die wordt aangesproken.

Het blad bestaat vanaf 1934 en is het orgaan van de Nationale Federatie voor Huishoudelijke en Gezinsvoorlichting. Aangezien in de afgelopen der-

* Zie (1966) huisarts en wetenschap 9, 2.