

kans op bescherming geeft.<sup>4</sup> Bousquet et al. menen, dat een serum-IgG-concentratie van 150 U/ml (Phadebas-IgG-Rast) moet worden bereikt tijdens de immunotherapie met insektegif.<sup>6</sup> (Overigens is het erg moeilijk, bij het ontbreken van een internationale gif-specifieke IgG-standaard, de door de onderzoekers gevonden waarden met elkaar te vergelijken.)

Onzes inziens is het niet mogelijk om aan de hand van anamnese, huidproef en gif-specifieke IgE- en IgG-spiegels, de mate van bescherming te bepalen tegen een toekomstige steek. Vermoedelijk is er nog een andere (niet immunologische?) component in het spel (bijvoorbeeld het kinine-systeem), welke de mate van de klinische reactie van een patiënt op een insektesteek bepaalt.<sup>8,9</sup>

Concluderend moeten wij stellen dat een duidelijk voorspellende waarde van anamnese, huidproef, gif-specifieke IgE- en IgG-spiegels voor wat betreft het opnieuw optreden van een gegeneraliseerde reactie na een insektesteek, vooralsnog moet worden ontkend.

## Beleid bij syfilis

P.C. VAN VOORST VADER, E.CH.M.J. WOLTERS, R.V.W. VAN EIJK, J.J.E. VAN EVERDINGEN, W.R. FABER, E.J. KRAAI EN E. STOLZ

Als aanvulling op de informatieve artikelen van de collegae Bos en Notowicz over het beleid bij patiënten met syfilis,<sup>1,2</sup> zouden wij het volgende willen opmerken:

– Het advies van de Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) om lues I en II en de vroege lues latens te behandelen met benzathinebenzylpenicilline (Penidural),<sup>3</sup> wordt door Bos overgenomen. Hij ziet ook af van een zg. afsluitende lumbaalpunctie bij de beëindiging van de nacontrole. Notowicz accepteert het advies als praktisch, maar zet vraagtekens omdat benzathinebenzylpenicilline (BBP) geen treponemacide spiegel in de liquor cerebrospinalis geeft. Een probleem is dat het CDC-advies niet stevig is onder-

## LITERATUUR

- 1 Blaauw PJ, Smithuis LOMJ. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: Ter perse.
- 2 Ratnoff OD, Nessel HL. Wasp sting anaphylaxis. *Blood* 1983; 61: 132-9.
- 3 Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJE, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 200-7.
- 4 Valentine MD. Insect venom allergy: diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 299-304.
- 5 Golden DBK, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 489-93.
- 6 Bousquet J, Ménardo J, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel F. Clinical and immunological survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 332-40.
- 7 Urbanek R, Krauss U, Ziupa J, Smedegård G. Venom-specific IgE and IgG-antibodies as a measure of the degree of protection in insect-sting-sensitive patients. *Clin Allergy* 1983; 13: 229-34.
- 8 Neuman-Ishay JS, Creter D. Hyperreactivity to bee stings: re-evaluation. *Ann Allergy* 1983; 50: 410-2.
- 9 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Gadde J, Valentine MD, Lichtenstein LM. Is venom immunotherapy forever? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 209.

April 1985

bouwd door onderzoek. Vroegere onderzoeken suggereren zelfs mislukking van behandeling, bij lues II vaker dan bij lues I, kort na eenmalige toediening van 2,4 ME BBP i.m.<sup>4</sup> Dat is wellicht mede een reden dat Bos ter behandeling van lues I, II en vroege lues latens (minder dan 2 jaar tevoren geacquireerd) 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15 adviseert. Het CDC-advies luidt namelijk: eenmalige toediening van 2,4 ME BBP i.m. bij vroege syfilis (lues I, II en lues latens minder dan 1 jaar tevoren geacquireerd); behandeling met 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15 voor elke syfilis die meer dan 1 jaar tevoren is geacquireerd, inclusief cardiovasculaire syfilis maar met uitzondering van neurosyfilis. Uit een Deens onderzoek bleek dat de symptomatische neurosyfilis bij 36 patiënten in de jaren 1971 tot 1979 op twee na niet een gevolg waren van falen van antibiotische behandeling, maar van achterwege blijven van die behandeling.<sup>5</sup> Toentertijd behandelde men in Denemarken syfilis in alle stadia voornamelijk met procainebenzylpenicilline in olie met aluminiummonostearaat (PAM) of procainebenzylpenicilline (Depocilline), waarmee over het algemeen geen treponemacide spiegel in de liquor cerebrospinalis wordt verkregen.<sup>6,7</sup> De resultaten van een Zweeds onderzoek wijzen er op dat eventuele meningeale prikkelingsverschijnselen veroorzaakt door vroege lues (minder dan 2 jaar tevoren geacquireerd) kunnen verdwijnen na behandeling met penicilline i.m., ook al geeft de behandeling geen meetbare spiegel in de liquor cerebrospinalis.<sup>8</sup>

Academisch Ziekenhuis, afd. Dermatologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

P.C. van Voorst Vader en E.J. Kraai, dermatologen.  
Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, Amsterdam.  
Dr. E.Ch.M.J. Wolters, neuroloog.  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven.

R.V.W. van Eijk, biochemicus.  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog.  
Ziekenhuis „De Lichtenberg”, Amersfoort.

Dr. W.R. Faber, dermatoloog.  
Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam.

Prof.dr. E. Stolz, dermatoloog.

Correspondentie-adres: P.C. van Voorst Vader.

Op grond van het bovenstaande kunnen wij groten-deels het advies van Bos onderschrijven: 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15 voor lues I, II en vroege lues latens (minder dan 1 à 2 jaar tevoren geacquireerd). Voor de behandeling van lues I zou men kunnen geven: eenmalig 2,4 ME BBP i.m. Systematisch onderzoek in specialistische centra zal moeten aangeven of men inderdaad, zoals Bos voorstelt, definitief kan afzien van de zg. afsluitende lumbaalpunctie bij de beëindiging van de nacontrole van vroege lues. Wat de dagelijkse praktijk betreft lijkt liquoronderzoek ons geïndiceerd bij afsluiting van de controle na behandeling van een vroege lues latens, omdat bovenstaande therapie geen garantie geeft voor genezing van een beginnende neurosyfilis.

– Een speciale benadering is vereist bij patiënten met een positieve luesserologie die geen actieve lues I en II of vroege lues latens hebben. Er kan sprake zijn van late (meer dan 1 à 2 jaar tevoren geacquireerde) lues latens of van orgaansyfilis. Lues latens wordt gedefinieerd als een niet voldoende behandelde of onbehandelde syfilis, waarbij het bestaan van orgaansyfilis (met name cardiovasculaire en neurosyfilis) is uitgesloten. Een asymptomatische of oligosymptomatische neurosyfilis kan alleen door zorgvuldig neurologisch en geavanceerd liquoronderzoek worden uitgesloten.<sup>9</sup> Hierbij doen zich twee problemen voor: (a) er moet een lumbaalpunctie verricht worden; (b) op dit moment is nog onbekend wat de klinische betekenis is van het aantonen van een asymptomatische neurosyfilis (specifieke antitreponemale antistofproductie in het centrale zenuwstelsel zonder neurologische verschijnselen), zoals die niet zelden aan het licht wordt gebracht door liquoronderzoek van patiënten met lues latens.<sup>10</sup> In een recente publikatie stoelend op oude gegevens wordt gesteld dat het niet zinvol is een lumbaalpunctie voor liquoronderzoek te verrichten bij patiënten met een asymptomatische late lues en dat men kan volstaan met i.m. penicillinetherapie, omdat circa 90% van de patiënten met asymptomatische neurosyfilis door deze behandeling zou genezen.<sup>11</sup> Andere auteurs zijn op grond van recent onderzoek echter van mening dat voor optimale behandeling van (a)symptomatische neurosyfilis een treponemacide penicillinespiegel in de liquor cerebrospinalis vereist is, d.w.z. een penicillinespiegel  $\geq 0,03$  IE/ml =  $0,018$   $\mu$ g/ml.<sup>6</sup> Geen der onderzochte i.m. therapieën met BBP en procaïnebenzylpenicilline (PBP) blijkt een treponemacide spiegel in de liquor cerebrospinalis te garanderen.<sup>6</sup> Bos en Notowicz nemen op grond van reeds gepubliceerd onderzoek aan,<sup>12</sup> dat van 4 dd 500 mg probenecide per os plus dagelijks 2,4 ME PBP (Depocilline, welk preparaat sedert februari 1985 niet meer verkrijgbaar is) i.m.,<sup>13</sup> of 1,8 ME PBP (aangevuld met 0,6 ME benzylpenicillinenatrium tot het preparaat Bicilline) bij een lues latens wel een treponemacide liquorspiegel verwacht kan worden. Bij nog ongepubliceerd onderzoek bleek echter dat de penicillinespiegel in de liquor bij 7 van 12 patiënten met lues latens behandeld met 2,4 ME PBP

i.m. dd plus 4 dd 500 mg probenecide per os niet treponemacide was (E.J. Kraai, P.C. van Voorst Vader, et al.). Dit sluit niet uit dat bij neurosyfilis met een gestoorde bloed-liquorbarrière wel een treponemacide liquorspiegel bereikt wordt. Bij een asymptomatische neurosyfilis is er echter niet altijd sprake van een gestoorde bloed-liquorbarrière. Probenecide, dat bij i.m. penicillinetherapie noodzakelijk is om een treponemacide spiegel in de liquor te verkrijgen, is een omstreden hulpmiddel, omdat de verhoging van de penicillineconcentratie in de liquor mogelijk ten koste gaat van de concentratie in het hersen- en ruggemergweefsel.<sup>6,14</sup> Ook bij orale penicillinetherapie wordt geen treponemacide spiegel in de liquor cerebrospinalis bereikt,<sup>6</sup> tenzij men weer gebruik maakt van de combinatie met probenecide.<sup>15</sup> Bij i.v. behandeling met penicilline wordt wel een treponemacide spiegel in de liquor bereikt.<sup>6,16</sup>

Gezien het bovenstaande lijkt i.v. behandeling (benzylpenicilline 0,15 ME/kg/dag verdeeld over 6 giften daags gedurende 14 dagen) de meeste zekerheid te bieden op een treponemacide penicillinespiegel in de liquor cerebrospinalis en het hersen- en ruggemergweefsel van patiënten met een (a)symptomatische neurosyfilis. Indien bij het onderzoek van een patiënt met een onvoldoende behandelde of onbehandelde luetische infectie van langer dan 1 à 2 jaar of onbekende duur een lumbaalpunctie om welke reden dan ook onmogelijk is en bij zorgvuldig neurologisch onderzoek geen afwijkingen gevonden worden, dan zou men 2,4 ME BBP (Penidural) i.m. op dag 1, 8 en 15 kunnen geven zoals door Bos en de CDC voor de late lues latens is geadviseerd. Men moet zich echter realiseren dat niet met zekerheid kan worden uitgesloten dat een zodanig behandelde patiënt later alsnog een symptomatische neurosyfilis ontwikkelt. Ook hier zal voortgezet onderzoek in specialistische centra, zoals thans plaatsvindt in Amsterdam (E.Ch.M.J. Wolters, R.V.W. van Eijk, et al.), duidelijkheid moeten scheppen, vooral wat betreft de betekenis van het aantonen van een asymptomatische neurosyfilis.

Concluderend zouden wij op grond van de thans beschikbare gegevens voorlopig een voorkeur willen uitspreken voor benzathinebenzylpenicilline-therapie van lues I en II en lues latens (2,4 ME Penidural i.m. op dag 1, 8 en 15) en voor i.v. penicillinetherapie van (a)symptomatische neurosyfilis. De diagnose lues latens kan pas gesteld worden na uitsluiting van orgaansyfilis, o.a. door zorgvuldig klinisch neurologisch onderzoek en onderzoek van de liquor cerebrospinalis. Indien de lumbaalpunctie bij een klinisch symptomloze patiënt met een onvoldoende behandelde of onbehandelde luetische infectie van langer dan 1 à 2 jaar of onbekende duur om wat voor reden dan ook onmogelijk is, dan zou men wederom benzathinebenzylpenicilline volgens het schema van Bos (2,4 ME Penidural i.m. op dag 1, 8 en 15) kunnen geven in de wetenschap dat die behandeling mogelijk niet optimaal is.

- <sup>1</sup> Bos JD. Diagnostiek, behandeling en nacontrole van patiënten met een treponematose, in het bijzonder syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1772-5.
- <sup>2</sup> Notowicz A. Behandeling en beleid bij syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1775-6.
- <sup>3</sup> Centers for Disease Control. Guidelines for sexually transmitted diseases. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 589-605.
- <sup>4</sup> Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, et al. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. JAMA 1972; 221: 471-6.
- <sup>5</sup> Perdrup A, Jorgensen BB, Pedersen NS. The profile of neurosyphilis in Denmark. A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971-1979 incl. by Wassermann reaction in the cerebrospinal fluid. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1981; Suppl 96: 3-14.
- <sup>6</sup> Lowhagen GB, Brorson JE, Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1983; 63: 53-7.
- <sup>7</sup> Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, Vejjajiva S, Vejjajiva A. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. Br J Vener Dis 1980; 56: 363-7.

- <sup>8</sup> Lowhagen GB, Andersson M, Blomstrand C, Roupe G. Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1983; 63: 409-17.
- <sup>9</sup> Stockli HR. Neurosyphilis heute. Dermatologica 1982; 165: 232-48.
- <sup>10</sup> Muller F, Moskophidis M. Estimation of the local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. Br J Vener Dis 1983; 59: 80-4.
- <sup>11</sup> Wiesel J, Rose DN, Silver AL, Sacks HS, Bernstein RH. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. An analysis of benefits and risks. Arch Intern Med 1985; 145: 465-8.
- <sup>12</sup> Dunlop EMC, Al-Segaily SS, Houang ET. Production of treponemacidal concentration of penicillin in cerebrospinal fluid. Br Med J 1981; 283: 646.
- <sup>13</sup> Liedmeier TG. Depocilline uit de handel genomen. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1260.
- <sup>14</sup> Anonymus. Plugging the penicillin leak with probenecid. Lancet 1984; ii: 499.
- <sup>15</sup> Faber WR, Bos JD, Rietra PJGM, Fass H, Eijk RVW van. Treponemacidal levels of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration. Sex Transm Dis 1983; 10: 148-50.
- <sup>16</sup> Schoth PE, Wolters EChMJ. Penicillin levels in cerebrospinal fluid and serum during i.v. treatment of neurosyphilis. Clin Neurol Neurosurg 1985; ter perse.

April 1985

## Hepatitis B-vaccinatie; toediening in arm of bil?

J.M.D. GALAMA EN M. DANIËLS-BOSMAN

Een in 1984 voltooid vaccinatieprogramma om risicogroepen onder het ziekenhuispersoneel tegen hepatitis B te beschermen bleek in ons ziekenhuis teleurstellende resultaten op te leveren. Het gebruikte vaccin was H-B-Vax van Merck Sharp en Dohme (MSD). De enting geschiedde volgens de richtlijnen van MSD door intramusculaire toediening van 1 ml entstof (20 µg HBsAg), met volg doses na 1 en 6 maanden. Gekozen was voor de bilspeer als toedieningsplaats. Bij slechts 77 procent van de 124 vrouwen die zijn onderzocht bleek zich een beschermend niveau aan antistoffen te hebben gevormd (anti-HBs < 10 IE/l; Ausab, Abbott); op 112 mannen was het percentage 83 (tabel). Leeftijdverdeling en tijdsverloop tussen vaccinatie en onderzoek (1-3 maanden) leverden geen aanknopingspunt op om het teleurstellende resultaat te kunnen verklaren. Bovendien viel op dat zich bij de vrouwen minder goed antistoffen vormden dan bij de mannen, hetgeen volgens de literatuur omgekeerd zou moeten zijn.<sup>1</sup>

Op zoek naar een verklaring voor de afwijkende resultaten stuitte we op een artikel van Cockshott et al. uit 1982 waarin aandacht wordt besteed aan de toedieningsplaats voor intramusculaire injectie.<sup>2</sup> Of een injectie in de spier terechtkomt, danwel in het subcutane vetweefsel, hangt uiteraard af van de dikte van de subcutane vetlaag en van de lengte van de gebruikte naald. Bij toediening van een intramusculaire injectie in de bil blijkt de vrouw duidelijk in het

Zie ook het artikel op bl. 1237.

nadeel ten opzichte van de man. Bovendien blijkt uit genoemd onderzoek dat het merendeel van de injecties zowel bij vrouwen (95%) als bij mannen (85%) in het subcutane vet belandt. Van nadeel kan men pas met stelligheid spreken indien het toegediende middel bij depositie in subcutaan vetweefsel niet de gewenste werking heeft. Uit zeer recent onderzoek, gepubliceerd door het Center for Disease Control, Atlanta,<sup>3</sup> zou men kunnen afleiden dat dit inderdaad het geval is voor het HB-vaccin van MSD: na vaccinatie in de bilspeer blijkt de antistofvorming slechter te zijn dan na vaccinatie in de bovenarm. (De veldonderzoeken met het MSD-vaccin zijn indertijd verricht met injecties in de bovenarm.)

Hoewel genoemde resultaten nog als voorlopig worden beschouwd, lijkt de boodschap duidelijk: de voorkeursplaats voor intramusculaire toediening van geïnactiveerd vaccin, zoals het HB-vaccin, is de bovenarm en niet de bil. Dit standpunt is reeds eerder verwoord door de Advisory Committee on Immunization Practices en geldt alleen voor volwassenen.<sup>4</sup>

RESULTAAT VAN DE ANTI-HBS-BEPALING BIJ 236 PERSONEELSLEDEN, ALLEN GEZOND EN GEMIDDELD 32 JAAR OUD

	Negatief	< 10 IE*	10-50 IE	50-100 IE	100 IE
Vrouwen	25	3	7	9	80
Mannen	15	4	10	6	77
Totaal	40	7	17	15	157

\*IE: internationale eenheden/l, Ausab EIA, Abbott.

Ziekenhuis St. Annadal, afd. Medische Microbiologie, Postbus 1918, 6201 BX Maastricht.

Dr. J.M.D. Galama, medisch viroloog; dr. M. Daniëls-Bosman, medisch bacterioloog.

Correspondentie-adres: dr. J.M.D. Galama.