

De noodset bij anafylaxie, hoeveel adrenalineauto-injectoren moet de arts voorschrijven?

First aid medication in anaphylaxis, how many adrenaline devices should the doctor prescribe?

dr. H. de Groot¹

Samenvatting

Adrenaline is het middel van eerste keus bij een anafylactische reactie. Om in de toekomst zelf dit middel toe te kunnen dienen, wordt bij bepaalde categorieën patiënten met een anafylaxie in het verleden een adrenalineauto-injector voorgeschreven. Vaak worden er meerdere pennen voorgeschreven om praktische redenen, maar in dit artikel wordt gezocht naar bewijs voor een medische reden hiervoor. Gezien het ontbreken van grote, goede studies en internationale richtlijnen, heeft de vakgroep Allergologie gemeend hierover een consensusstandpunt in te nemen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:24-7)

Summary

Epinephrine is the drug of choice in case of an anaphylaxis. For self-treatment, auto-injectors with epinephrine are prescribed in patients with a risk of a subsequent allergic reaction in the future. For practical reasons more than one device can be prescribed. In this review we looked for literature and guidelines for a medical reason to prescribe multiple doses. Because of lack of this evidence, the Dutch Allergy Society made a consensus meeting about this topic.

Inleiding

Anafylaxie is een algemene allergische reactie van het lichaam die binnen enkele minuten kan ontstaan. De allergische reactie die levensbedreigend kan zijn, treedt in de meeste gevallen op in het eerste uur na een uitlokkende gebeurtenis. Het ziektebeeld hangt af van de uitgebreidheid van de reactie. Hoe sneller de reactie optreedt, des te ernstiger is het beloop. Vlotte herkenning en snelle adequate behandeling zijn belangrijk wegens het snelle beloop en ernstiger langdurige nasleep na een allergische reactie.

In dit artikel worden de indicaties beschreven voor het voorschrijven van een adrenalineauto-injector. Tevens wordt de zin of onzin van het voorschrijven van meerdere pennen getoetst aan de bestaande literatuur, inter-

ationale richtlijnen en aan een recente enquête uitgevoerd onder de leden van de vakgroep Allergologie.

Symptomen van anafylaxie

- in de huid: erytheem, jeuk, urticaria, angio-oedeem;
- in de neus/ogen: niezen, loopneus, verstopte neus; roodheid, jeuk en branderigheid van de ogen, tranen;
- in de mondkeelholte: heesheid, moeite met slikken, metaalsmaak, zwelling van de tong, zwelling van het gehemelte (glottisoedeem) of keel (larynxoedeem);
- in het maag-darmkanaal: misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree;
- in de longen: kortademigheid, piepen, hoesten, slijmvorming, cyanose, ademstilstand;
- in het centraal zenuwstelsel: duizeligheid, spierzwakte,

¹allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind; Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, locatie Diaconessenhuis Voorburg, Fonteynenburghlaan 5, 2275 CX Voorburg; e-mail: grooth@rdgg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anafylaxie, auto-injector, indicaties, richtlijnen

Keywords: anaphylaxis, auto-injector, indications, guidelines

Ontvangen 16 april 2013, geaccepteerd 20 juni 2013.

- epileptische aanvallen, incontinentie;
- in het hartvaatstelsel: hypotensie, shock, duizeligheid, syncope, collaps, hartkloppingen, cardiopulmonaal arrest;
- vooral bij jonge kinderen: algemene malaise zich uitend in stoppen met spelen, bij de ouder gaan hangen en bleek uiterlijk (vaak zonder verdere objectieve verschijnselen).

Anafylaxie dient onderscheiden te worden van andere respiratoire en/of circulatoire problemen. De WHO heeft recent criteria opgesteld voor de diagnose 'anafylaxie'. Anafylaxie is zeer waarschijnlijk als aan één van de volgende drie criteria wordt voldaan:

1. acuut beginnende klachten van huid of slijmvliezen (zoals gegeneraliseerde urticaria, gezwollen lippen, jeuk) in combinatie met minimaal één van onderstaande symptomen:
 - respiratoire betrokkenheid: dyspneu, bronchospasme, stridor, hypoxie;
 - cardiovasculaire betrokkenheid: hypotensie, collaps;
2. twee of meer van de volgende verschijnselen die binnen minuten tot uren na blootstelling aan een bekend allergeen voor de patiënt verschijnen:
 - klachten van huid of slijmvliezen: gegeneraliseerde urticaria, jeuk, roodheid of zwelling;
 - respiratoire betrokkenheid: dyspneu, bronchospasme, stridor, hypoxie;
 - cardiovasculaire betrokkenheid: hypotensie, collaps;
 - persisterende gastro-intestinale klachten: krampende buikpijn of braken;
3. hypotensie na blootstelling aan een voor de patiënt bekend allergeen.

Noodset

Alle patiënten die een ernstige anafylactische reactie hebben doorgemaakt en het risico lopen op het ontwikkelen van een nieuwe allergische aanval, moeten een adrenalineauto-injector bij zich dragen. Er bestaat namelijk de mogelijkheid dat de patiënt of zijn naaste omgeving zelf de adrenaline moet toedienen met behulp van deze 'noodpen'. Anno 2014 zijn er in Nederland nog twee soorten adrenalinenuddoppen, te weten de EpiPen en de Jext, alle in de juniorversie (tot 30 kg) en de volwassenversie (vanaf 30 kg lichaamsgewicht).

De werking van de auto-injector moet zowel mondeling als schriftelijk worden toegelicht en gedemonstreerd met behulp van een trainerpen. Patiënten wordt dan geleerd wanneer ze de auto-injector moeten toedienen, hoe ze de pen moeten gebruiken en hoe zij direct na de toediening verder moeten handelen. Een injectie met een auto-injector kan na 10-15 minuten worden herhaald indien

de symptomen nog niet zijn afgenomen. Na het zetten van de pen dient altijd 1-1-2 gebeld te worden om het verdere beloop van een anafylaxie in het ziekenhuis af te kunnen wachten. Bij kinderen dienen ook de ouders en andere verzorgers van het kind (grootouders, school-/crèche medewerkers) uitgebreid geïnstrueerd te worden hoe te handelen in het geval van een allergische reactie.

Of een arts een adrenaline auto-injector voorschrijft, hangt af van een aantal factoren:^{1,2}

- Bij insectallergie wordt altijd een noodpen voorgeschreven na een algemene allergische reactie; als iemand vervolgens behandeld wordt met immunotherapie, dan is er bescherming na het bereiken van de maandelijkse onderhoudsdosering en is de pen niet meer nodig.
- Bij voedselallergie is er een stroomschema wanneer een noodpen voor te schrijven. Patiënten die een verhoogd risico lopen op een fatale reactie dienen uiteraard altijd de pen te krijgen. Het handelt om de volgende risicofactoren:
 - adolescente en jongvolwassenen leeftijd;
 - co-existent astma;
 - forse reactie op kleine hoeveelheid allergeen;
 - allergie voor pinda en/of noten.
- Verder wordt er een adrenalineauto-injector voorgeschreven in de volgende gevallen:
 - idiopathische anafylaxie;
 - 'exercised-induced' anafylaxie;
 - mastocytose;
 - natuurrubberlatexallergie met anafylactische verschijnselen bij eerder contact.

Hoeveel pennen moeten er worden voorgeschreven?

Wat is de evidentie?

Meerdere pennen zouden om puur medische redenen voorgeschreven moeten worden als er bewijs is dat een anafylactische reactie regelmatig lang duurt of bifasisch kan verlopen. Maar wat is hiervoor het bewijs? In de literatuur worden slechts zeven artikelen gevonden die hierop een antwoord zouden kunnen geven.

Korenblat beschrijft een retrospectief statusonderzoek bij 105 patiënten (leeftijd gemiddeld 31 jaar, spreiding 4-76 jaar) die een anafylactische reactie kregen bij immunotherapie met allergeenextracten.³ In deze groep bleek 35% bij de behandeling een tweede dosis adrenaline te hebben gekregen; redenen hiervoor waren onder andere het niet aanslaan van de behandeling en voortdurende manifestatie van een systemische reactie.

Uguz toont de resultaten van een retrospectieve studie waarbij een vragenlijst is opgestuurd naar leden van een

patiëntenorganisatie.⁴ Er waren 126 (anamnestische) gevallen van anafylaxie; 75 hiervan waren kinderen en bij 89% betrof het een reactie op voeding. Bij drie van de twaalf volwassenen die adrenaline hadden gekregen was een tweede dosis gebruikt; dit was bij één op de tien kinderen. Reden voor een tweede dosis werd niet vermeld. Oren beschrijft een retrospectief statusonderzoek op de spoedeisende hulp.⁵ Bij negentien patiënten was sprake van een voedselanafylaxie; drie van de twaalf patiënten had een tweede adrenalinedosis gekregen. Het ging om patiënten met een pinda- of notenallergie en bij één patiënt was de reden hypotensie.

Jarvinen stuurde een vragenlijst naar ouders van kinderen die een voedselanafylaxie hadden doorgemaakt.⁶ Bij 78 kinderen (gemiddelde leeftijd 4,5 jaar, spreiding 0,5-17 jaar) was in 13% van de gevallen een tweede dosis en in 6% een derde dosis adrenaline gegeven. Reden was het niet aanslaan van behandeling en de derde dosis betrof de combinatie pinda, glottisoedeem en hypotensie.

Dezelfde auteur onderzocht in een retrospectieve review de uitkomst en behandeling van 1.273 orale voedselprovoCATIES.⁷ Bij vijftig provocaties werd adrenaline gegeven (gemiddelde leeftijd 5 jaar, spreiding 1,3-18 jaar), in 6% van de gevallen was een tweede dosis adrenaline gegeven. Er werd geen reden genoemd waarom deze nodig was. Bij één op de 436 positieve reacties werd een bifasische anafylactische reactie gezien.

Rudders onderzocht, ook weer retrospectief, op de spoedeisende hulp patiënten die na een insectensteek werden behandeld.⁸ Er werden 153 patiënten bestudeerd met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar. Bij 19% van hen werd adrenaline gegeven; 16% van deze groep had een tweede dosis gekregen, weer zonder opgave in het artikel van de reden.

Huang ten slotte deed retrospectief statusonderzoek op een spoedeisende hulp bij 213 kinderen met een anafylaxie (gemiddelde leeftijd 8 jaar, spreiding 0,3-18 jaar), in 71% van de gevallen door voeding.⁹ Bij 6% werd een tweede dosis gegeven, zonder opgave van reden en meestal al voor de aankomst. Van de reacties werd 1,4% als bifasisch afgegeven.

Samenvattend kan gesteld worden dat het optreden van een bifasische reactie zeldzaam is, en dat de meeste – vooral kleine en retrospectieve – studies over de noodzaak van een tweede pen gaan over populaties die in het ziekenhuis een provocatie of immunotherapie hebben gehad of op de spoedeisende hulp zijn opgevangen. Een groot prospectief onderzoek ‘real-life’ bij patiënten die een voedselallergische reactie krijgen, is tot op heden niet uitgevoerd.

Wat zeggen de richtlijnen & enquête vakgroep Allergologie?

In de richtlijnen en position papers van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) en World Allergy Organization (WAO) over anafylaxie staan geen specifieke indicaties voor het schrijven van meer dan één adrenalineauto-injector (‘consider one or more ...’).¹⁰⁻¹² Dit was de reden om binnen de vakgroep Allergologie een enquête en consensusbijeenkomst te houden over dit onderwerp. Uit de enquête blijkt dat alle allergologen meestal meerdere pennen voorschrijven en wel om de volgende redenen:

- Uit praktische overwegingen, dat wil zeggen voor meerdere adressen, vooral bij kinderen die nog niet zelf kunnen toedienen.
- Bij patiënten die ver verwijderd zijn van medische hulp en bij wie een ernstige reactie te verwachten valt bij herexpositie aan het allergeen.
- Bij patiënten met mastocytose.
- Voor een eventueel optredende bifasische reactie (in 10%).
- Diverse redenen werden sporadisch genoemd, zoals adipositas, koudeallergie, gebruik van bètablokkers.

Conclusie en advies

Na bestudering van de literatuur en bespreking van de resultaten van de enquête, komt de vakgroep Allergologie tot de volgende consensus (niveau van bewijskracht IV-V, bewijsklasse C-D) over het voorschrijven van meerdere adrenalineauto-injectoren:

- praktische reden, afhankelijk van de mogelijkheid zelfstandig voor medicatie zorg te dragen en waar iemand woont; dus voor kinderen onder de 8 jaar, één thuis, en maximaal één op school en/of één bij de oppas;
- bij een aanrijtijd van de ambulance van meer dan vijftien minuten;
- bij een zeer ernstige anafylaxie of bijkomende risicofactoren zoals instabiel of ernstig astma;
- bij mastocytose;
- bij de noodzaak van een hogere dosis zoals bij forse obesitas.

Bij dit alles is het van belang dat patiënt en eventuele verzorgers een uitgebreide training en voorlichting krijgen over het gebruik van de auto-injector, het altijd meenemen van de pen en het uitleggen aan de omgeving (familie, oppas, school, kinderdagverblijf) hoe te handelen bij het optreden van een anafylactische reactie. Al met al kan gesteld worden dat er onvoldoende bewijs is dat een langdurig beloop of een bifasische reactie van een anafylaxie daadwerkelijk frequent optreedt bij bijvoorbeeld

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Adrenaline is het middel van eerste keus bij anafylaxie; overweeg het voorschrijven van een adrenalineauto-injector bij iedere patiënt die een anafylaxie heeft doorgemaakt.
2. Als een pen wordt voorgeschreven, zijn uitgebreide informatie en training in het gebruik ervan essentieel; gebruik hierbij de trainerpennen van de industrie.
3. Er zijn praktische redenen om meerdere pennen voor te schrijven, bijvoorbeeld voor een oppasadres of school bij jonge kinderen of bij mastocytose.
4. Het risico op een langdurige of bifasische anafylaxie wordt niet onderbouwd in de literatuur en is geen reden om een tweede pen voor te schrijven.

voedselallergische reacties. Daarom is dit geen extra medische reden om een tweede pen voor te schrijven. Het is wenselijk dat hier meer onderzoek naar gedaan wordt.

Referenties

1. Boeve MM, Rottier BL, Mandema J, et al. Anafylaxie door pinda- en notenallergie bij kinderen; aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;15:602-6.
2. Groot H de, Sachs APE. *Het Kinderallergie Formularium, 2e editie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2011.
3. Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, et al. A retrospective study of epinephrine administration for anaphylaxis: how many doses are needed? *Allergy and Astma Proc* 1999;20:383-6.
4. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005;35:746-50.
5. Oren E, Banerji A, Clark S, et al. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:429-32.
6. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133-8.
7. Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.
8. Rudders SA, Banerji A, Katzman DP, et al. Repeat epinephrine treatments for stinging insect hypersensitivity reactions presenting to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:85-93.
9. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:162-8.
10. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:837-71.
11. Pumphrey RS. When should self-injectible epinephrine be prescribed for food allergy and when should it be used? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:254-60.
12. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.