

Diagnostiek en behandeling van anafylaxie anno 2012: aandachtspunten voor een Nederlandse update

Anaphylaxis diagnostics and treatment 2012: key points for a Dutch update

Auteurs: H. de Groot, L.N. van Veen

Trefwoorden: anafylaxie, diagnostiek, therapie

Keywords: anaphylaxis, diagnostics, therapy

Samenvatting

Anafylaxie is een systemische, acuut optredende, soms levensbedreigende allergische reactie, die ontstaat door de massale vrijzetting van histamine uit mestcellen en basofiele granulocyten. Snel handelen is essentieel. Bij dreigende respiratoire en/of circulatoire insufficiëntie is adrenaline het middel van eerste keus. Na het doormaken van een anafylaxie moet de oorzaak (het allergeen) gevonden worden. Als de oorzaak gevonden is, is vermijden van contact met dit allergeen het belangrijkste advies. Op dit moment wordt gewerkt aan het opstellen van een hernieuwde Nederlandse richtlijn Anafylaxie naar aanleiding van een recent gepubliceerde gereviseerde Amerikaanse richtlijn.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:86-92)

Summary

Anaphylaxis is an acute, life-threatening systemic reaction resulting from the sudden systemic release of mediators from mast cells and basophiles. Prompt treatment is crucial. Epinephrine is the drug of choice in case of a life-threatening respiratory or circulatory insufficiency. Following these episodes of anaphylaxis, the cause (allergen) should be elucidated and avoided if possible. After defining the cause, avoidance management of the allergen is the mainstay of treatment. Currently, a new Dutch guideline of diagnosis and treatment of anaphylaxis is being composed, following the recent publication of American revised guidelines in the international scientific literature.

Auteurs: dr. H. de Groot, allergoloog, en mw. L.N. van Veen, kinderarts – fellow allergologie, Centrum voor Allergie en Kind, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

Correspondentie graag naar: dr. H. de Groot, allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind, Reinier de Graaf Gasthuis, Reinier de Graafweg 3-11, 2625 AD Delft. E-mail: groot@rdgg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Inleiding

De diagnose anafylaxie is puur klinisch, waarbij een breed spectrum aan klinische ziektemanifestaties bestaat. Hoe sneller de anafylactische aanval optreedt, hoe groter de kans is dat het een ernstige reactie betreft met een potentieel levensbedreigend beloop. Daarom is het van cruciaal belang om zeer snel de tekenen en symptomen van anafylaxie te herkennen.^{1,2} Internationaal zijn er vele richtlijnen verschenen over de criteria voor de duiding van een anafylaxie (zie verder hoofdstuk 1 van deze special).^{3,4} De clinicus practicus moet echter werken vanuit de presentatie van de patiënt, en daarbij de eerste verschijnselen van een algemene allergische reactie herkennen. Dit kunnen soms milde verschijnselen zijn. Volgens de definitie van de World Health Organization (WHO) is er dan nog geen sprake van anafylaxie, maar de arts weet dat de reactie vervolgens ernstiger kan gaan verlopen en zal dan direct moeten beginnen met de behandeling van een anafylaxie.

In dit artikel vindt u naast de meest voorkomende symptomen van anafylaxie en de bijbehorende diagnostiek, de principes van behandeling in de acute fase en het beleid op de langere termijn. De adrenaline auto-injector wordt uitgebreid in hoofdstuk 3 behandeld. De principes van behandeling van anafylaxie komen voort uit internationale consensus-bijeenkomsten.

Gezien het acute beloop en risico op ernstige complicaties, zijn gerandomiseerde studies naar medicatie bij anafylaxie niet haalbaar.

Op dit moment is een werkgroep van de Sectie Kinderallergologie binnen de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde bezig met het opstellen van een nieuw landelijk protocol.

Symptomen van anafylaxie

De verschijnselen van anafylaxie ontstaan doordat in het lichaam massaal (onder andere) histamine uit ontstekingscellen, zoals mestcellen en basofiele granulocyten, vrijkomt. Histamine is een krachtige stof die tot de volgende verschijnselen kan leiden: vaatverwijding, verhoogde slijmproductie, luchtwegvernauwing door spieraanspanning, jeuk en een versnelde hartwerking. De verschillende organen kunnen in hun functie verstoord raken, met de volgende symptomen van anafylaxie:⁵

- 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 mond/keelholte: heesheid, moeite met slikken, metaalsmaak, zwelling van de tong, zwelling van het gehemelte (glottisoedeem) of keel (larynxoedeem);
- in het maagdarmkanaal: misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree;
- in de longen: kortademigheid, piepen, hoesten, slijmvorming, cyanose, ademstilstand;
- in het centraal zenuwstelsel: duizeligheid, spierzwakte, epileptische aanvallen, incontinentie;
- in het hartvaatstelsel: hypotensie, shock, duizeligheid, syncope, collaps, hartkloppingen, hartstilstand;
- vooral bij jonge kinderen: algemene malaise zich uitend in stoppen met spelen, bij de vader of moeder gaan hangen en een bleek uiterlijk (en dit vaak zonder verdere objectieve verschijnselen of veranderingen in de vitale parameters).

Diagnostiek bij anafylaxie

Na het doormaken van een anafylaxie moet alles in het werk worden gesteld om het risico op een volgende reactie zo klein mogelijk te laten zijn. Dit betekent vooral het zoeken naar de oorzaak (het allergeen) en eventueel bestaande risicofactoren zo goed mogelijk aan te pakken.

Bij het zoeken naar het oorzakelijk allergeen is de (hetero) anamnese cruciaal en startpunt voor verdere diagnostiek. Vlak na een aanval (binnen twee uur) kan met een tryptasebepaling de anafylaxie (op basis van histaminerelease uit mestcellen) bevestigd worden. De diagnose anafylaxie is een klinische, dat wil zeggen een patiënt krijgt de kenmerkende klachten meestal na een bekend allergeen zoals het eten van voeding of de inname van een geneesmiddel. Aanvullend allergologisch onderzoek zoals huidtesten, serologie of provocatietesten zijn bedoeld om de diagnose (en oorzaak van anafylaxie) nader te bevestigen of uit te sluiten. Het is dan ook zaak om gericht allergologische diagnostiek aan te vragen en niet te screenen. Bij een hogere a-priorikans (dat wil zeggen een nauwkeurig afgenomen anamnese met sterke verdenking op een bepaald allergeen), zal de sensitiviteit van de vervolgtest ook veel hoger zijn en de kans op vals-positieve uitslagen veel geringer.

(Hetero-)anamnese

Om de medische voorgeschiedenis van de patiënt op

Tabel 1. Frequentie van optreden van verschillende symptomen van anafylaxie.²

Symptomen	Geschatte percentages
dermaal	
urticaria en angio-oedeem	85-90
flushing	45-55
pruritus zonder rash	2-5
respiratoir	
dyspneu en wheezing	45-50
angio-oedeem in de bovenste luchtwegen	50-60
rinitis	15-20
cardiovasculair	
duizeligheid, syncope, hypotensie	30-35
abdominaal	
misselijkheid, braken, diarree, krampende pijn	25-30
Overige	
hoofdpijn	5-8
retrosternale pijn	4-6
epilepsie	1-2

adequate wijze te kunnen interpreteren, is het essentieel om de mogelijke manifestaties van anafylaxie te kennen. Op basis van veertien studies met totaal 1.865 patiënten is door de Amerikaanse richtlijn een schatting gemaakt van de meest prevalentie kenmerken (zie *Tabel 1*).² Deze series omvatten patiënten van alle leeftijden die gezien werden met diverse vormen van anafylaxie. De meest voorkomende manifestaties, die bij >90% van de patiënten optraden, waren van dermale aard. Hierbij dient aangemerkt te worden dat bij kinderen de dermale klachten van anafylaxie over het algemeen minder vaak optreden. Ernstige anafylactische episodes werden gekenmerkt door een snel optredende cardiovasculaire collaps en shocktoestand bij volwassenen, waarbij geen dermale manifestaties vooraf hoefden op te treden. Verder kan de anafylaxie gepaard gaan met ongebruikelijke manifestaties, zoals het alleen optreden van syncope, waarbij geen andere tekenen of symptomen aanwezig hoeven te zijn.

Om de tekenen en symptomen van de reactie te kunnen vaststellen, kunnen ook vrienden en/of familieleden die tijdens de aanval aanwezig waren, ondervraagd worden.

Tabel 2. Differentiaaldiagnose van anafylaxie.²

Reacties die veroorzaakt worden door een overmatige endogene productie van histamine

- systemische mastocytose
- urticaria pigmentosa
- basofiele leukemie
- acute promyelocyttaire leukemie hydatide cyste

andere vormen van shock

- hemorrhagisch
- capillairelekagesyndroom
- hypoglycemisch
- cardiogeen
- endotoxisch

flushing syndromen

- rosacea
- carcinoid
- feochromocytoom
- 'red man'-syndroom ten gevolge van vancomycine
- postmenopausaal
- alcoholgeïnduceerd, al dan niet gerelateerd aan de inname van medicatie
- medullairthyroïdcarcinoom
- autonome epilepsie
- gastrointestinale tumoren die vasoactieve peptiden secreteren

intoxicatie met histamine (-achtige) stoffen

- natriumglutaminaat (Vets-in)
- sulfiet
- scombroidose (bedorven tonijn)

Overige

- C1-esterasedeficiëntiesyndromen
- epilepsie, cerebrovasculair accident (CVA)

Wat betreft het ziektebeloop moet in ieder geval gevraagd worden naar:

- het moment dat de anafylactische aanval optrad;
- de setting waarin dat gebeurde;
- de vereiste en toegediende behandeling tijdens de aanval;
- duur van de episode.

Daarnaast dient navraag plaats te vinden naar alle potentiële oorzaken, onder andere:

- een lijst met genuttigde voedingsmiddelen en/of medicijnen die minder dan zes uur voorafgaand aan de reactie zijn ingenomen;
- insectensteken of -beten die voor de anafylaxie

- hebben plaatsgevonden;
- de vraag of de aanval tijdens lichamelijke inspanning is opgetreden;
- de locatie van de reactie, bijvoorbeeld op het werk, op school of thuis;
- de vraag of de anafylaxie gerelateerd was aan een blootstelling aan hitte, koude of optrad tijdens seksuele activiteiten.

Verder dient de atopische constitutie van de patiënt vastgesteld te worden, aangezien sommige vormen van anafylaxie vaker vóórkomen bij atopische dan bij niet-atopische personen. Bij vrouwen dient het mogelijke verband tussen de aanval en de menstruele cyclus vastgesteld te worden. Ten slotte moet de behandelaar vaststellen of de symptomen na een periode van remissie terugkeren, aangezien dat kan duiden op een late-fasereactie, waarvoor een langere observatieduur nodig is bij toekomstige allergische reacties.⁶

Differentiaaldiagnose

Bij patiënten met verdenking op anafylaxie dienen andere ziekten in overweging genomen te worden. De differentiële diagnostiek beslaat een lange lijst (zie *Tabel 2*).²

Volgens de Amerikaanse richtlijn dient in de differentiaaldiagnose speciaal gelet te worden op vasovagale reacties. Dergelijke reacties worden gekenmerkt door onder andere bleekheid, spierzwakte, misselijkheid, braken en duizeligheid, neiging tot flauwvallen. Deze reacties kunnen meestal onderscheiden worden van anafylaxie door:

- het ontbreken van kenmerkende huidmanifestaties (urticaria, angioedeem, flushing en pruritus);
- en
- de aanwezigheid van bradycardie in plaats van tachycardie tijdens de vagale reactie, hoewel bradycardie ook tijdens een anafylactische reactie kan optreden.⁷

Aanvullende allergologische diagnostiek

Als tweede pijler van de diagnostiek bij een vermeende anafylaxie, volgt het vaststellen van sensibilisatie voor het verdachte allergeen. Dit kan op verschillende manieren plaatsvinden:

- huidtesten met allergeenextracten (sommige commercieel verkrijgbaar, voor voeding veelal eigen materiaal of 'prick-to-prick', *cave* anafylaxie bij deze test!).

- serologie, met tegenwoordig mogelijkheid van component 'resolved diagnosis'. Dit wil zeggen dat er gekeken wordt naar allergeencomponenten, die wellicht meer klinisch relevant zijn voor het doormaken van een anafylaxie. Zo is voor vis, fruit, noten en pinda een aantal eiwitten geïsoleerd, waarvan uit studies bekend geworden is, dat het hebben van IgE gericht tegen deze specifieke eiwitten het risico op een anafylaxie verhoogt.⁸

- bij onduidelijkheid over de waarde van een sensibilisatie voor een voedingsallergeen, wordt de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovoactie als gouden standaard gezien. Bij deze provocatie wordt het verdachte voedingsmiddel in opklimmende hoeveelheid aan de patiënt gegeven, zodat men weet na de test of de patiënt reageert, hoe ernstig de reactie is en op welke hoeveelheid de patiënt deze klachten krijgt. De provocatie vergt speciale receptuur, is arbeidsintensief en uiteraard niet zonder risico's. In Nederland is er een aantal centra die deze provocaties kunnen verrichten.

Beleid en therapie bij anafylaxie

Het beleid is in de internationale literatuur uitgebreid beschreven, onder andere in twee recente reviews.^{1,9}

De adviezen van de recent geüpdate Amerikaanse richtlijn komen samengevat neer op het volgende:

- bij iemand met een anafylactische aanval in de voorgeschiedenis is een adequate voorlichting noodzakelijk;
- een vroegtijdige behandeling, specifiek het zelfstandig door de patiënt toedienen van adrenaline, is essentieel;
- de patiënt kan geïnstrueerd worden om een identificatiekaartje met deze aanpak te dragen, waarop onder andere de telefoonnummers voor Spoedeisende Hulp en ambulancediensten, en een actieplan staan vermeld.²

Preventie

Het preventiebeleid is uiteraard ten eerste gericht op het voorkomen van een nieuwe allergische aanval. Het is daarom van groot belang om de oorzaak van de anafylaxie op te sporen. Als de oorzaak gevonden is, is het vermijden van contact met dit allergeen het belangrijkste advies. In het geval van een voedselallergie levert strikte vermijding mogelijk problemen op. Hierbij kan zorgvuldige instructie door een diëtist

Stap 1

- patiënt neerleggen met de benen omhoog, luchtweg vrijmaken
- adrenaline 0,01 mg/kg i.m. 1:1000, 1 mg/ml;

of

- via auto-injector: >30 kg 0,3 mg, <30 kg 0,15 mg (juniorversie)
- start zuurstof 100%

Stap 2

Vitale functie	Symptomen	Behandeling
A: luchtweg (airway)	<ul style="list-style-type: none"> • stridor 	<ul style="list-style-type: none"> • adrenaline (zoals boven beschreven) iedere 5 minuten herhalen tot luchtweg vrij is • of 5 ml 1:1000 oplossing vernevelen
B: ademhaling (breathing)	<ul style="list-style-type: none"> • piepen • verminderd ademgeruis • desaturatie 	<ul style="list-style-type: none"> • salbutamol-verneveling: <ul style="list-style-type: none"> – <4 jr: 2,5 mg ≥4 jr: 5 mg – of salbutamol via dosis-aerosol en voorzetskamer: 4 x 100 µg; zo nodig herhalen • bij onvoldoende effect over op continue verneveling
C: circulatie (circulation)	<ul style="list-style-type: none"> • hypotensie 	<ul style="list-style-type: none"> • vaatvulling NaCl 0,9% 10-20 ml/kg intraveneus
D: overige medicatie (drugs)	<ul style="list-style-type: none"> • urticaria • jeuk • bifasisch beloop 	<ul style="list-style-type: none"> • clemastine 0,025-0,050 mg/kg intraveneus of intramusculair (maximaal tot 2 mg) • hydrocortison 4-10 mg/kg intraveneus (max. tot 200 mg) of dexamethason 0,15 mg/kg intraveneus

1

Figuur 1. Stappenplan bij de behandeling van anafylaxie.^{5,10-12}

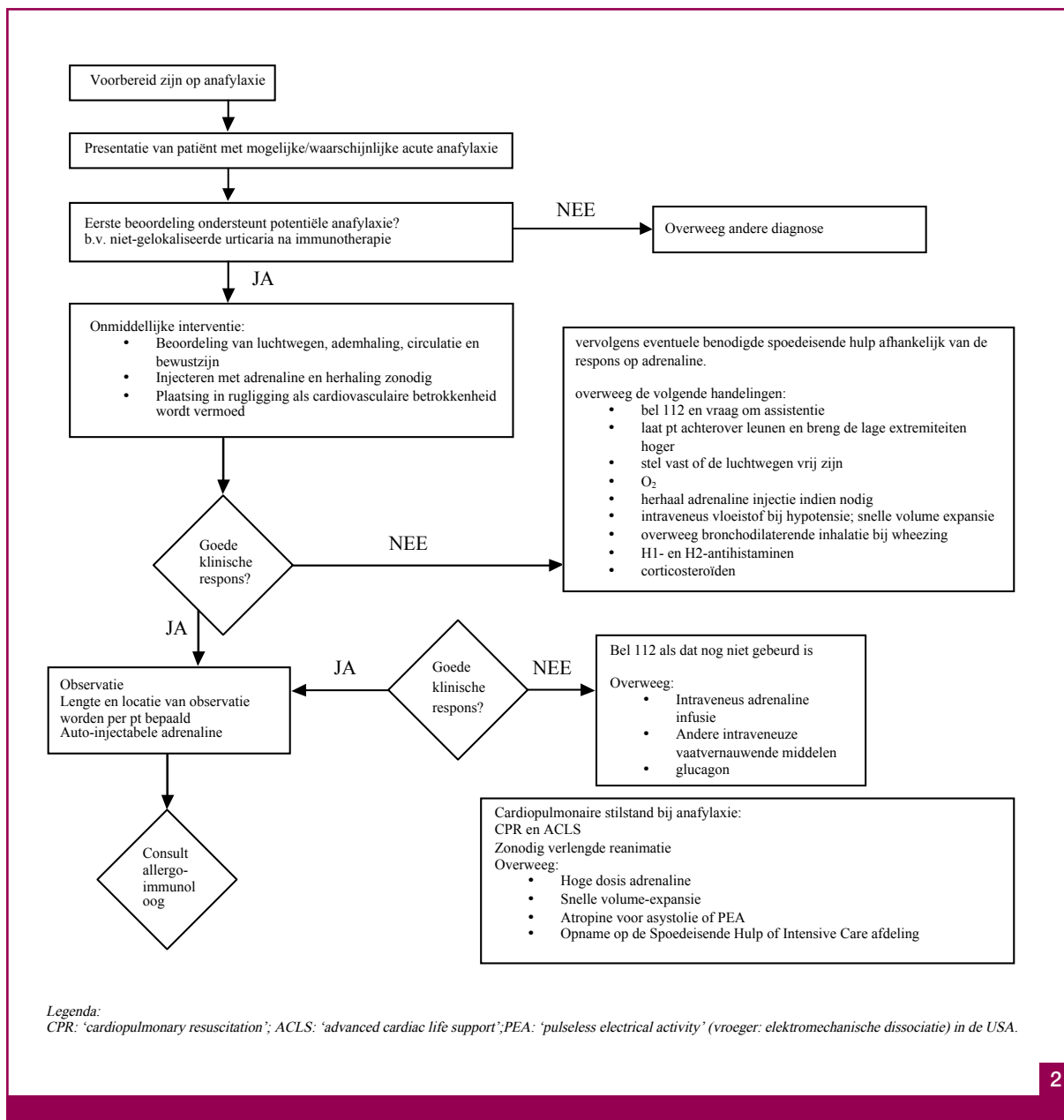
zeer behulpzaam zijn. Goede informatie en voorlichting aan patiënten en/of ouders van kinderen met een anafylaxie zijn essentieel zodat ook de directe leefomgeving van de patiënt een goede preventie en eventueel medisch ingrijpen kan waarborgen. Eventueel kan een 'Medic Alert' (SOS)-ketting worden gedragen. Tevens wordt voor iedere patiënt een persoonlijke noodset voorgeschreven met antihistaminica, salbutamol en een adrenaline auto-injector (zie verder Hoofdstuk 3).

Behandeling van anafylaxie in de acute fase (zie ook *Figuur 1*)^{5,10-12}

Snel handelen is essentieel bij de opvang van een patiënt met een ernstige anafylaxie. Bij dreigende respiratoire en/of circulatoire insufficiëntie is adre-

naline het middel van eerste keus. Dit middel remt de oedeemvorming, geeft direct vasoconstrictie en bronchusdilatatie, en remt de verdere release van mediators (waardoor de allergische reactie stopt en minder ernstig verloopt naarmate de adrenaline eerder wordt toegediend). Adrenaline is veilig onder alle omstandigheden en wordt bij voorkeur intramusculair toegediend.

Na de toediening van de adrenaline moeten de overige symptomen worden bestreden. Zodra een patiënt respiratoir en circulatoir stabiel is, kan een antihistaminicum worden toegediend om het vrijgekomen histamine te antagoneeren. Clemastine is alleen geïndiceerd indien er een veneuze toegangsweg is en een snel effect gewenst is, of intramusculaire toediening noodzakelijk is. Bij orale toediening wordt een niet-



Figuur 2. Algoritme voor de acute behandeling van een anafylactische aanval.²

sederend antihistaminicum (zoals desloratadine of levocetirizine) geadviseerd.

Omdat een anafylactische reactie een bifasisch beloop kan hebben, kunnen corticosteroiden worden gegeven in de vorm van hydrocortison of prednison. Dit kan intraveneus of per os worden gegeven, afhankelijk van de conditie van de patiënt. Voor de behandeling van de acute klachten zijn corticosteroiden niet geïndiceerd; de werking treedt pas na enkele uren op. In verband met de kans op een bifasisch beloop wordt geadviseerd de patiënt voor minimaal 24 uur in het ziekenhuis te observeren.

Opmerkingen:

1. In Amerikaanse richtlijnen worden vaak H2-antihistaminica genoemd als additoele behandeling, hier zijn echter geen nadere studies naar gedaan.
2. Als de patiënt een bèta-blokker gebruikt, kan glucagon worden toegediend als adrenaline niet goed werkzaam is (1 mg intraveneuze bolus).

Voor de vergelijking met de Amerikaanse situatie, wordt in *Figuur 2* het stappenplan beschreven voor een acute opvang van een patiënt met anafylaxie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Snel handelen is essentieel bij een patiënt met een ernstige anafylaxie.
2. Bij dreigende respiratoire en/of circulatoire insufficiëntie is adrenaline het middel van eerste keus.
3. Als de oorzaak van de anafylaxie gevonden is, is het vermijden van contact met dit allergeen het belangrijkste advies.

Conclusie

Anafylaxie is een algemene, acuut optredende, soms levensbedreigende allergische reactie. Vanwege het vaak dramatische beloop vereist anafylaxie voldoende kennis over de behandeling bij artsen en patiënten. Om te beginnen dient de anafylactische reactie vroegtijdig herkend te worden en de differentiaal-diagnostische mogelijkheden overwogen te worden. Allergologisch onderzoek is altijd aanvullend ter bevestiging of uitsluiting van de oorzaak van anafylaxie. Bij de behandeling van anafylaxie is adrenaline het middel van eerste keus.

Een 'Joint Task Force' van de Amerikaanse organisaties op het gebied van allergie en astma (AAAAI, ACAAI en JCAAI) hebben medio 2010 de geüpdate richtlijnen over de diagnostiek en behandeling van anafylaxie gepubliceerd. Dit kan een goede startbasis vormen voor het opstellen van een hernieuwde Nederlandse richtlijn Anafylaxie. Op dit moment werkt een werkgroep van de Sectie Kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde aan een herziening van deze richtlijn.

Referenties

1. Ring J, Grosber M, Möhrenschrager M, et al. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:201-10.
2. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.e1-42.
3. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:748-52.
4. 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.
5. Gerth van Wijk R, Vaessen MHJ. *Het Allergie Formularium, 4e editie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
6. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:64-9.
7. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004;21:149-54.
8. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709-11.
9. Tracy JM, Lewis EJ, Demain JG. Insect anaphylaxis: addressing clinical challenges. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:332-6.
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. De Groot H, Sachs APE. *Het Kinderallergie Formularium, 2e editie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2011.
12. Turner NM, Leroy PL. *Advanced Paediatric Life Support, de Nederlandse editie, 3e druk*. Elsevier Gezondheidszorg, 2011.