

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 39 – Nummer 2 – Februari 2012

CONSENSUS VERGADERING

25 november 2010

Doelmatige behandeling van allergische aandoeningen (rhinoconjunctivitis, astma, anafylaxie op hymenopteragif), anafylaxie en angio-oedeem

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, C. ELSEN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: F. PIRSON, P. VAN DURME

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS

Leden CEG: P. CHEVALIER, F. NIESTEN

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

Onderzoekscentrum Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven

Deskundigen (sprekers)

F. de BLAY, L. DE SWERT, D. EBO, P. HELLINGS, A.-M. KOCHUYT, CH. PILLET, W. STEVENS, X. VAN DER BREMPT

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**DOELMATIGE BEHANDELING VAN
ALLERGISCHE AANDOENINGEN
(RHINOCONJUNCTIVITIS, ASTMA,
ANAFYLAXIE OP HYMENOPTERAGIF),
ANAFYLAXIE EN ANGIO-OEDEEM**

JURYRAPPORT

Brussel, 25 november 2010

I. VOORWOORD

Op donderdag 25 november 2010 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatige behandeling van allergische aandoeningen (rhinoconjunctivitis, astma, anafylaxie op hymenopteragif), anafylaxie en angio-oedeem”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de vierentwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De allergologie is een jonge medische discipline die raakvlakken heeft met de klinische immunologie, de oto-rhino-laryngologie, de pneumologie, de dermatologie en de pediatrie. Pathologische reacties van het immuunsysteem liggen aan de basis van de aandoeningen die deze discipline bestudeert en behandelt. De doelmatige behandeling van allergische aandoeningen, zoals rhinoconjunctivitis, astma en anafylaxie op hymenoptera-gif, en de urgente aanpak van anafylaxie en angio-oedeem werden als onderwerp gekozen voor deze consensusvergadering.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02) 739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

Olivier Bauwens (specialist) Vice-Voorzitter

Frank De Ridder (huisarts)

Cloé Hupin (specialist)

Hilde Lapeere (specialist) Voorzitter

Rembert Mertens (specialist)

Kristien Van Laer (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals

Claire Huyghebaert

Vertegenwoordiger van de apothekers

Isabelle De Wulf

Vertegenwoordiger van de paramedici

Ria Vanvuchelen

Vertegenwoordigers van het publiek

Christine Baelus

Nadia Steenbeek

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

André De Swaef (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AAE	Acquired angioedema
ACE	Angiotensine Converting Enzyme
EBV	Epstein-Barr-Virus
ESW	Eénseconde Waarde (Forced Expiratory Volume in one second)
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasme
g	Gram
HAE	Heriditair Angio-oedeem
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IgE	Immunoglobuline E
IM	Intramusculair
IV	Intraveneus
kg	Kilogram
kU	Kilo Units
LNIT	Lokale Nasale Immunotherapie
µg	Microgram
mg	Milligram
mmHg	Millimeterkwikdruk
mL	Milliliter
RCT	Randomized Controlled Trial
SCIT	Subcutane Immunotherapie
SIT	Specifieke Immunotherapie
SLIT	Sublinguale Immunotherapie
VIT	Venom Immunotherapy

IV. GRADE:

- NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, TOEGEKEND AAN CONCLUSIES
- GRADEN VAN AANBEVELING

NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRAAD VAN AANBEVELING

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

V. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 25 november 2010 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN ALLERGISCHE RHINOCONJUNCTIVITIS

1.1. Gebruik van antihistaminica bij allergische rhinoconjunctivitis

1.1.1. Wat is de plaats van orale antihistaminica in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis?

Inleiding

Allergische rhinoconjunctivitis is een symptomatische aandoening van neus en ogen ten gevolge van een IgE gemedieerde reactie na contact met allergenen. Volgende allergenen werden genoemd: mijten, dierenhaar, insecten, schimmels (allergieën met persisterend karakter), pollen of gistsporen (seizoensgebonden allergieën).

De symptomen zijn neusverstopping, neusirritatie, neusloop, jeukende neus, niezen en tranende ogen. Twintig tot dertig procent van de volwassenen in de Westerse wereld lijdt aan allergische rhinoconjunctivitis.

Allergische rhinoconjunctivitis is niet levensbedreigend en wordt vaak beschouwd als een banale aandoening met vrij goedaardige symptomen. De patiënten zien het echter niet zo: de symptomen hinderen hun dagelijkse activiteiten en verminderen de levenskwaliteit. Hoe ernstiger de symptomen zijn, hoe groter de impact op het dagelijks leven.

Doeltreffendheid

Niet-sederende tweede generatie H₁-antihistaminica zijn de meest bestudeerde systemische geneesmiddelen en hebben een bewezen doeltreffendheid. Ze worden beschouwd als één van de eerstelijnsbehandelingen voor allergische rhinoconjunctivitis. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Orale H₁-antihistaminica hebben een gunstig effect op sommige nasale en oculaire symptomen, maar een beperkt effect op neusverstopping. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Nasaal toegediende corticosteroïden zijn beter werkzaam dan orale antihistaminica voor het bestrijden van nasale symptomen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Wat de symptomen van conjunctivitis betreft, kan de therapeutische doeltreffendheid van orale H₁-antihistaminica vergeleken worden met die van nasale corticosteroiden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Wat de doeltreffendheid van orale antihistaminica betreft, lijkt niets te wijzen op klinisch belangrijke verschillen in therapeutische doeltreffendheid tussen de verschillende producten.

Doelmatigheid

In verschillende studies waren de antihistaminica van de tweede en derde generatie over het algemeen doeltreffender en goedkoper dan placebo. Vergeleken met placebo ging de gezondheidstoestand er op vooruit. De kosten die worden veroorzaakt wanneer allergische rhinitis niet wordt behandeld, zijn hoger dan de kosten voor medicamenteuze behandeling.

Eén van de beperkingen van deze economische evaluaties is dat verschillende doeltreffendheidscriteria gebruikt werden en dat deze doeltreffendheidsresultaten misschien geen weerspiegeling zijn van de dagelijkse klinische praktijk, de behandelingschema's en de effecten op de gezondheid. Er is nood aan economische evaluaties gebaseerd op rechtstreekse vergelijkingen tussen de antihistaminica en de andere behandelingen voor allergische rhinitis.

Duur van de behandeling

Wat het continu of intermitterend gebruik van de behandeling betreft, leveren huidige studies onvoldoende bewijs en kan moeilijk tot een conclusie worden gekomen.

Veiligheid

Niet-sederende tweede generatie H₁-antihistaminica hebben een betere risico/batenverhouding dan eerste generatie H₁-antihistaminica. Laatstgenoemden worden niet aanbevolen als eerstekeuzebehandeling omwille van de slaperigheid die ze kunnen veroorzaken. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Bijzondere aandacht moet worden geschonken aan het risico van verlenging van het QT-interval. Dit risico kan niet worden uitgesloten bij sommige H₁-antihistaminica. Bijzondere waakzaamheid is geboden voor medicamenteuze interacties en bepaalde combinaties worden niet aanbevolen. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

1.1.2. Wat is de plaats van topische antihistaminica (oog en neus) in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis ?

De nasale H₁-antihistaminica zijn doeltreffend bij de behandeling van allergische rhinitis en allergische conjunctivitis en werken snel, maar bieden geen bijkomende

voordelen vergeleken met orale H₁-antihistaminica op het vlak van kwalitatieve resultaten. Ze zijn minder doeltreffend dan intranasale corticosteroïden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Ze worden soms beschreven als duurder en minder doeltreffend. (GRADE A, sterke aanbeveling)

De H₁-antihistaminica voor oftalmisch gebruik zijn doeltreffend tegen oculaire symptomen in het geval van intermitterende allergische conjunctivitis (GRADE A, sterke aanbeveling), maar ze zouden minder doeltreffend zijn in het geval van persisterende allergische conjunctivitis. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Intranasale antihistaminica hebben een werkingsduur van zo'n 4 uur. Ze moeten dus meerdere keren per dag worden toegediend, dit in tegenstelling tot de meeste orale antihistaminica van de tweede generatie. Mogelijk plaatst dit de intranasale antihistaminica op de voorgrond als intermitterende behandeling.

De patiënten maakten gewag van een bittere smaak na het gebruik van nasale antihistaminica. De volgende bijwerkingen werden eveneens vermeld: hoofdpijn, neusbloedingen, plaatselijke irritatie en zelfs sedatie.

1.1.3. Bestaan er bijzondere aspecten voor het gebruik van antihistaminica in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis bij kinderen en zwangeren?

Kinderen

Bij kinderen en jonge kinderen moet eerst een arts worden geraadpleegd vooraleer met een medicamenteuze behandeling te starten. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Bij kinderen moet in het bijzonder aandacht worden geschonken aan het risico van sedatie. Het gebruik van orale H₁-antihistaminica van de eerste generatie wordt niet aanbevolen bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling) Tweede generatie H₁-antihistaminica worden beschouwd als relatief betrouwbaar bij kinderen.

Dezelfde ervaring is niet voor alle H₁-antihistaminica beschikbaar en bepaalde moleculen werden meer bestudeerd dan andere. (GRADE B, sterke aanbeveling) De farmacokinetiek van bepaalde moleculen werd onderzocht bij kinderen en omgezet in een pediatrie posologie.

Wat de intranasale H₁-antihistaminica betreft, deze worden niet beschouwd als geneesmiddelen van eerstekeuze omwille van hun hogere kost, hun lokale bijwerkingen en hun geringere therapeutische doeltreffendheid bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Zwangerschap

Voor zwangere vrouwen is de voornaamste maatregel het vermijden van allergenen die een allergische rhinitis kunnen uitlokken.

De richtlijnen spreken zich niet uit over het gebruik van de antihistaminica in het geval van allergische rhinoconjunctivitis bij zwangere vrouwen.

De jury verwijst naar studies uit het literatuuronderzoek en benadrukt dat eerst een arts moet worden geraadpleegd vooraleer met een medicamenteuze behandeling te starten, en dat een behandeling slechts kan overwogen worden als het mogelijke voordeel voor de moeder een mogelijk risico voor de foetus of de pasgeborene rechtvaardigt.

De orale antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens het eerste zwangerschapstrimester. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Wat betreft de orale antihistaminica is er meer ervaring opgedaan inzake veiligheid bij zwangere vrouwen met antihistaminica van de eerste generatie dan met die van de tweede generatie (studie met een matig niveau van bewijskracht) waaraan, ondanks de beperkte ervaring, de voorkeur wordt gegeven. Onder laatstgenoemden kregen loratadine en cetirizine de FDA-code 'B' en loratadine is de meest bestudeerde molecule (studie met een matig niveau van bewijskracht).

Wat betreft de intranasale corticosteroïden zijn er volgens één bron geen elementen die erop wijzen dat ze geassocieerd zouden zijn met aangeboren misvormingen; budesonide wordt beschouwd als de keuzebehandeling (studie met een zwak niveau van bewijskracht).

1.2. Gebruik van intranasale corticosteroïden bij allergische rhinoconjunctivitis

1.2.1. Wat is de plaats van intranasale corticosteroïden in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis ?

Doeltreffendheid / doelmatigheid

Intranasale corticoïden worden beschouwd als de meest efficiënte medicatie bij allergische rhinitis.

Indien nasale symptomen prevaleren en frequent optreden, zijn intranasale corticoïden de eerste keuze. Voor deze aanbeveling bestaat sterke evidentie, zowel bij volwassenen als bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Bij lichte intermitterende symptomen kan volgens de klacht die op de voorgrond staat wel gekozen worden tussen een oraal of nasaal antihistaminicum, een decongestivum, een antileucotrien of een cromoon. (GRADE A, zwakke aanbeveling)

Bij persistente matige en ernstige nasale symptomen verdienen de intranasale corticoïden de voorkeur en presteren ze op gelijk niveau met antihistaminica wat oculaire symptomen betreft. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Er bestaat echter slechts een matige evidentie voor de doeltreffendheid van de behandeling van oculaire symptomen met nasale corticoïden. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Intranasale corticosteroïden zijn wel meer effectief en goedkoper dan antihistaminica. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Antihistaminica worden dan ook beschouwd als tweedekeuzebehandeling. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Systemische en intramusculaire corticoïden zijn ook mogelijk bij ernstige gevallen van seizoensgebonden allergische rhinitis voor een korte periode, maar niet in geval van persistente allergische rhinitis. (GRADE A, zwakke aanbeveling)

Er zijn geen valide conclusies te trekken uit de verschillende kosten-effectiviteitsstudies van specifieke intranasale corticoïden en van intranasale corticoïden onderling bij allergische rhinitis. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Duur van de behandeling

Preventief gebruik één week voor de start van het pollenseizoen wordt aanbevolen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Veiligheid

Langdurig gebruik van intranasale corticoïden is veilig bij volwassenen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

1.2.2. Bestaat er een verschil tussen de verschillende geneesmiddelen op het vlak van doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid?

Er bestaat geen evidentie om het ene corticoïd boven het andere te verkiezen bij de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

1.2.3. Wat is het effect van de verschillende geneesmiddelen en de duur van de behandeling op de groei van de patiënt?

Minimale effecten van intranasale corticosteroïden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wanneer < 800 µg/dag aan volwassenen en < 400 µg/dag aan kinderen wordt gegeven.

Bij pediatrische patiënten zal langdurig gebruik vermeden worden wegens mogelijke lichte achterstand in groei. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

1.2.4. Bestaat er een gevaar door het gelijktijdig gebruik van inhalatie- en intranasale corticosteroiden?

Het is mogelijk dat intranasale corticoïden de benodigde dosis inhalatiecorticoïd bij astma verminderen.

Observatie van de groei blijft wel nuttig, vooral bij hogere doses en bij combinatie met inhalatiecorticoïden, omdat deze groei vertraagd kan zijn bij kinderen, ook al is de hypothalamus-hypofyse-bijnieras niet significant onderdrukt. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

1.3. Gebruik van leukotriënenreceptorantagonisten bij allergische rhinoconjunctivitis

Leukotriënenreceptorantagonisten zijn doeltreffender dan placebo wat nasale en oculaire symptomen betreft, mogelijks equivalent aan orale H₁-antihistaminica en minder actief dan intranasale glucocorticosteroiden in de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Er moet worden opgemerkt dat volgens sommige aanbevelingen montelukast niet altijd actiever is dan placebo, maar dat zowel nasale als bronchiale symptomen kunnen verbeteren. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Gecombineerd met loratadine kan het resultaat gelijkaardig zijn aan intranasale corticosteroiden. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Montelukast is niet zo efficiënt als nasale corticosteroiden en antihistaminica. Daarom moet het beschouwd worden als tweede keuze en tweedelijns therapie. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Therapie met montelukast is vooral geschikt als adjuverende therapie bij intranasale corticoïden (budesonide) en/of antihistaminica (desloratadine, levocetirizine, fexofenadine) voor patiënten met ernstiger symptomen. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Aangezien levocetirizine (5 mg) een hogere therapeutische doeltreffendheid heeft dan montelukast (10 mg) en montelukast een duurdere optie is dan levocetirizine, wordt montelukast als minder doelmatig beschouwd. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Als tweedelijns is montelukast add-on therapie effectief in de controle van astma en allergische rhinitis bij astmapatiënten (≥ 15 jaar) niet onder controle met inhalatiecorticoïden of een combinatie van inhalatiecorticoïden met langwerkende betamimetica. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Preseizoenaal preventief gebruik van montelukast gecombineerd met een oraal antihistaminicum is effectief in het voorkomen van allergische rhinitis symptomen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

De nevenwerkingen van montelukast zijn kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar met placebo. (GRADE C, sterke aanbeveling)

In België is de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis geen geregistreerde indicatie in de bijsluiter van leucotrieenreceptorantagonisten.

1.4. Gebruik van cromolyn sodium bij allergische rhinoconjunctivitis

Natriumcromoglicaat is matig effectief bij nasale symptomen en effectief bij oculaire symptomen. De aanbeveling is van niveau 1A (GRADE A, sterke aanbeveling) voor seizoensgebonden en persisterende allergische rhinoconjunctivitis bij volwassenen. Voor kinderen bereikt de aanbeveling niveau 1A (GRADE A, sterke aanbeveling) voor seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis en niveau 1B (GRADE B, sterke aanbeveling) voor persisterende allergische rhinoconjunctivitis.

Natriumcromoglicaat werkt minder sterk dan intranasale corticoïden. Het effect treedt op na enkele dagen therapie en is niet actief tegen neuscongestie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Natriumcromoglicaat kan als alternatief gebruikt worden door patiënten die geen corticoïden verdragen. Het moet preventief gebruikt worden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Natriumcromoglicaat kan veilig gebruikt worden bij volwassenen en bij kinderen met allergische rhinoconjunctivitis. (GRADE A, sterke aanbeveling)

1.5. Gebruik van decongestiva, NSAID, systemische corticosteroiden (incl. langwerkende corticosteroiden), ipratropium en combinatiepreparaten bij allergische rhinoconjunctivitis

1.5.1. Decongestiva

Nasale decongestiva (efedrine, pseudo-efedrine en xylometazoline) zijn op korte termijn effectief bij neuscongestie in geval van allergische en niet-allergische rhinitis. (GRADE B, sterke aanbeveling) Ze hebben een zeer beperkte plaats in de behandeling van allergische rhinitis en kunnen kortwerkend of als add-on therapie gebruikt worden.

Verlengd gebruik van nasale decongestiva leidt mogelijks tot tachyfylaxie, versterkte zwelling van de nasale mucosa en geneesmiddel geïnduceerde rhinitis (rhinitis medicamentosa). (GRADE B, sterke aanbeveling)

Oraal pseudo-efedrine 60 mg verbetert de nasale obstructie en gaat gepaard met bijwerkingen zoals hypertensie, slapeloosheid, agitatie en tachycardie vooral bij kortdurend gebruik van hogere doses en van niet-retard preparaten. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Oraal fenylefrine 12 mg werkt niet beter dan placebo. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

1.5.2. NSAID

Oculair toegediend NSAID verlicht slechts gedeeltelijk de klachten, met soms plaatselijke iatrogene irritatie. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

1.5.3. Systemische corticoïden

Bij ernstige gevallen van seizoensgebonden allergische rhinitis, wanneer patiënten onvoldoende antwoord geven op de klassieke therapie, kan een behandeling met systemische glucocorticoïden gebruikt worden als “rescue medication” gedurende enkele dagen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Intramusculair gebruik wordt als obsoleet beschouwd. (GRADE C, sterke aanbeveling)

1.5.4. Ipratropium

Ipratropium bromide is vooral effectief in het remediëren van neusloop en in mindere mate van neuscongestie. Anticholinerge bijwerkingen kunnen optreden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

1.6. Blijven de krachtlijnen van de richtlijnen overeind in het licht van de recente literatuur?

In het licht van de recente literatuur blijven de aanbevelingen van de richtlijnen momenteel van toepassing.

Sommige punten moeten echter nog verhelderd of uitgewerkt worden.

Patiënten

Een uniforme terminologie moet worden toegepast voor wat betreft de symptomatologie: gebruik van de termen intermitterende vorm/persisterende vorm eerder dan de termen seizoensgebonden en perennial.

De aanbevelingen spreken zich niet uit in het geval van zwangerschap.

De studies die betrekking hebben op allergische rhinitis vermelden niet duidelijk of patiënten lijden aan chronische sinusitis, met of zonder poliepen.

Interventies

Wat betreft de duur van de behandeling is het niet duidelijk of de patiënt voordeel zal halen uit een continue/intermittente therapie, dit geldt vooral voor seizoensgebonden allergische rhinitis. Preventief gebruik moet eveneens beter gedefinieerd worden.

De werkingstermijn, evenals het optimaal aantal dagelijkse toedieningen, moet beter gedefinieerd worden.

De aanbevelingen zouden meer rekening moeten houden met de doelmatigheid van de behandeling (kosten-effectiviteit).

Resultaten

De doeltreffendheid van intranasale corticosteroiden op oculair vlak en van antihistaminica op het vlak van neusverstopping moet worden onderzocht in meer diepgaande studies.

De huidige studies laten niet toe om een onderscheid te maken tussen de verschillende orale antihistaminica voor wat betreft de verlenging van het QT-interval.

De eventuele effecten van het gebruik van intranasale corticoiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras werden eveneens in de recente literatuur besproken.

Globaal kan men zeggen dat de veiligheid verzekerd is, maar men pleit voor een beperking van het gebruik in de tijd van deze corticoiden.

Tenslotte moet de nadruk worden gelegd op een aanzienlijk placebo-effect, dat in sommige klinische studies tot 40% kan bedragen bij patiënten met allergische rhinitis.

2. SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE BIJ ALLERGISCHE RHINOCONJUNCTIVITIS

2.1. Wat is de plaats van specifieke immunotherapie in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis?

2.1.1. Therapeutische doeltreffendheid

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Het effect van SCIT voor allergische rhinitis werd aangetoond voor volwassenen. (GRADE A) Bij kinderen zijn er minder gegevens beschikbaar, maar de tendens lijkt wel positief te zijn voor graspollen, boompollen, onkruidpollen en huisstofmijt.

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

De doeltreffendheid van SLIT voor allergische rhinitis bij volwassenen werd duidelijk aangetoond. Dit effect werd zowel vastgesteld voor graspollenovergevoeligheid als voor huisstofmijtovergevoeligheid. (GRADE A, sterke aanbeveling)

De gegevens over de doeltreffendheid van SLIT voor allergische rhinitis bij kinderen waren tegenstrijdig. Er zijn echter aanwijzingen dat een presezonenale SLIT met dagelijks hoge dosis graspollen effectief is in de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Lokale nasale immunotherapie (LNIT)

LNIT is effectief in de behandeling van allergische rhinitis, zowel bij volwassenen als bij kinderen (GRADE A bij volwassenen, GRADE B bij kinderen), maar er is een slechte tolerantie van de waterige extracten. In België wordt het product zelden of niet gebruikt.

2.1.2. Vergelijkende doeltreffendheid

De werkzaamheid van SCIT is identiek aan deze van intranasale corticoiden. In de doeltreffendheid van SCIT en SLIT in de behandeling van graspollenovergevoeligheid lijkt er geen significant verschil te zijn. Bij de andere allergenen lijkt SCIT superieur ten opzichte van SLIT. (GRADE A, sterke aanbeveling)

2.1.3. Doelmatigheid

We kunnen aannemen dat immunotherapie doelmatig is na een aantal jaren, door het wegvallen van de medicatie.

SLIT heeft als voordeel dat er geen medische consultatie nodig is bij het toedienen van de immunotherapie.

2.1.4. Duur van de behandeling

Om een effect op lange termijn bij volwassenen te bekomen, is een behandelingsduur van minimaal 3 jaar aangewezen. Het stopzetten van de immunotherapie moet individueel bepaald worden. Bij kinderen is een minimale behandelingsduur van 18 maanden aangewezen.

2.1.5. Dosis

SCIT: Voor pollenallergie bedroeg een effectieve onderhoudsdosis 5 à 20 µg; voor huisstofmijt 5 à 7 µg. Bij kinderen lag de effectieve dosis voor huisstofmijt tussen 0,5 en 11,5 µg. De cumulatieve dosis bedraagt 150 µg.

SLIT: De cumulatieve dosis voor SLIT bij allergische rhinitis schommelt tussen de 1,9 en 4 mg.

De effectieve dosissen voor SLIT liggen steeds hoger dan voor SCIT.

2.1.6. Behandelingsschema

Bij SLIT werd er geen significant verschil in symptoomscore gezien tussen de verschillende behandelingsschema's, gaande van pereniale behandeling, behandeling net voor en tijdens het seizoen, ultra-rush tot de klassieke titratie.

2.1.7. Veiligheid

Het veiligheidsprofiel van SLIT is gunstiger dan dit van SCIT door de afwezigheid van systemische reacties. Ook LNIT gaat enkel gepaard met mineure lokale neveneffecten.

2.2. Bestaat er een verschil tussen subcutane, sublinguale en per-orale toediening?

Er is geen duidelijk verschil in de doeltreffendheid van SCIT in vergelijking met SLIT, voor graspollen en huisstofmijt. Wel is het veiligheidsprofiel van SLIT gunstiger alsook de gebruiksvriendelijkheid. De dosissen voor SLIT zijn hoger dan voor SCIT.

2.3. Voor welke specifieke allergenen bestaan er wetenschappelijke bewijzen?

Er is een duidelijk effect van SCIT en SLIT bij volwassenen voor graspollen, berkenpollen en huisstofmijt. Bij kinderen werd dit effect enkel aangetoond voor graspollen.

2.4. Wat is het effect op lange termijn van specifieke immunotherapie in vergelijking met de medicamenteuze aanpak?

Bij kinderen zal immunotherapie de sensibilisatie voor nieuwe allergenen verminderen en het risico op ontwikkeling van astma verminderen.

We zien zowel bij volwassenen als bij kinderen een vermindering van de aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit.

Bij het stoppen van de immunotherapie is er nog een duidelijk effect op de symptoom- en medicatiescore tot 6 à 12 jaar na het stopzetten van de therapie, zowel bij seizoensgebonden, als niet seizoensgebonden allergie.

2.5. Vanaf welke leeftijd kan een specifieke immunotherapie worden opgestart bij allergische rhinoconjunctivitis?

Immunotherapie kan gestart worden vanaf de leeftijd van 3 jaar, mits zeer duidelijke diagnosestelling van allergie.

2.6. Aan welke criteria moet worden voldaan om op een doelmatige manier een immunotherapie op te starten?

Opstarten van immunotherapie moet gebeuren in tweede lijn, door een arts gevormd in de allergologie, na uitgebreide diagnosestelling op basis van anamnese, huidtest, RAST-test en eventueel provocatietest bij twijfel.

Immunotherapie is enkel geïndiceerd bij onvoldoende effect van de symptomatische behandeling, bij belangrijke neveneffecten van de medicamenteuze therapie en bij het optreden van een allergie gerelateerd astma.

3. SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE BIJ ASTMA

3.1. Wat is de plaats van specifieke immunotherapie in de behandeling van astma?

3.1.1. Doeltreffendheid, algemeenheden

Volgens de recente richtlijnen (National Guideline Clearinghouse 2007, ARIA 2008, GINA 2009) is er sterk bewijs voor de doeltreffendheid van SCIT tegen seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische astma, geleverd door RCT's. (GRADE A)

Voor SCIT werd doeltreffendheid aangetoond bij de behandeling van seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische astma. (GRADE A, sterke aanbeveling) Een significante verbetering van de symptoomscores en van de medicamenteuze scores, evenals een beperkte vermindering van de niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit werd waargenomen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Voor SLIT wijzen de eerste studies niet op een significante afname van de astmasymptomen, maar wel op een significante vermindering van het gebruik van noodmedicatie. Meer recente studies met orodispergeerbare tabletten tonen echter resultaten die sterk die van SCIT lijken te benaderen op het vlak van symptomen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

3.1.2. Vergelijkende doeltreffendheid

Uit uitsluitend indirecte vergelijkingen (meta-analyses), komt een lichte superioriteit op het vlak van doeltreffendheid van SCIT t.a.v. SLIT naar voren. Volgens de deskundige zal dit echter moeten worden herzien in het licht van recente gegevens die erop zouden wijzen dat de nieuwe sublinguale orodispergeerbare vormen tegen grassenallergie resultaten lijken op te leveren die vergelijkbaar zijn met die van SCIT, en dit met een tolerantieprofiel, d.i. het risico inherent aan de behandeling, dat sterk verschilt. En met als voordeel de sublinguale toedingsweg van tabletten. (GRADE B, sterke aanbeveling)

SIT (specifieke immunotherapie) (SLIT of SCIT) is een tweede lijns ‘add-on’ behandeling voor het therapeutisch controleren van allergisch astma, die het toelaat om de dosis inhalatiecorticosteroiden te verminderen, hetgeen in sommige gevallen interessant kan zijn.

De voorschrijfmodaliteiten van SIT, met name met betrekking tot de intensiteit van de behandeling die de ernst van het astmalijden verzacht, zullen later worden gedefinieerd.

3.1.3. Cost-effectiveness

Voor astma alleen zijn weinig gegevens beschikbaar en die wijzen erop dat de kosten-effectiviteit van immunotherapie bij astma niet superieur is aan de medicamenteuze behandeling.

Bij astma geassocieerd met allergische rhinitis lijkt immunotherapie vanaf het derde jaar doelmatig, vooral wanneer men rekening houdt met de effecten op lange termijn, na stopzetting van de SIT (hetgeen niet wordt opgemerkt met farmacologische behandelingen waarvan het effect snel verdwijnt na het stopzetten van de toediening ervan). Deze kosten-effectiviteit lijkt zowel aanwezig voor SCIT als voor SLIT rekening houdend met de indirecte globale maatschappelijke kosten. (GRADE B, sterke aanbeveling)

3.1.4. Duur van de behandeling

SCIT moet gedurende minstens 3 à 5 jaar worden voorgeschreven teneinde een doeltreffende totale dosis te bekomen en een effect dat gedurende minstens 6 tot 12 jaar aanhoudt. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Voor SLIT moeten de doeltreffendheid op lange termijn en de optimale duur van de behandeling nog gedefinieerd worden. Aanvullende studies zijn noodzakelijk. (GRADE B, sterke aanbeveling)

3.1.5. Veiligheid

De veiligheid van de behandeling door SIT hangt in de eerste plaats af van een goede selectie van de patiënt en varieert in de eerste plaats volgens het type van SIT (SCIT versus SLIT), maar ook volgens het gebruikte therapeutische schema (rush,...).

De contra-indicaties zijn o.m.: voorgeschiedenis van ernstige aanvallen of instabiele astma, obstructie van de respiratoire functie (ESW <70% van de voorspelde waarde), een hoge niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (PC20 histamine of metacholine < 0,5 mg/mL). (GRADE B, sterke aanbeveling)

Er moet rekening worden gehouden met enkele verschillen tussen de twee types van SIT.

SCIT:

Astma is een op zichzelf staande risicofactor voor het optreden van ernstige ongewenste effecten (anafylactische reactie) tijdens een behandeling met SCIT (GRADE B).

Omwille van dit verhoogde risico van anafylaxie voor SCIT bij astmalijders, moet de behandeling worden uitgevoerd door een arts die in staat is om een anafylactische reactie te beheersen (beschikbaarheid van materiaal voor eerste reanimatie: adrenaline, zuurstof, ballon, infuus, medische noodkoffer). Na de injectie moet gedurende 30 minuten toezicht worden gehouden met meting van piekflow en van de symptomen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

SLIT:

SLIT lijkt geassocieerd te worden aan een geringere incidentie van systemische reacties, geen fatale anafylactische reacties en enkele lokale reacties.

In het geval van astma kan het veiligheidsprofiel van SLIT interessanter zijn.

Het veiligheidsprofiel van SLIT lijkt ‘veiliger’, maar de voorschrijfcriteria blijven dezelfde. (GRADE B, sterke aanbeveling)

In het algemeen moet men, voor de twee modaliteiten van SIT, de allergeenextracten gebruiken die gestandaardiseerd werden door de firma's die op dat gebied bevoegd en ervaren zijn. (GRADE C, sterke aanbeveling)

3.2. Bestaan er bijzondere aspecten voor het gebruik van specifieke immunotherapie in de behandeling van astma bij kinderen?

Over het algemeen, en ondanks het feit dat er geen middelen zijn om dit concept formeel te bewijzen, wordt gesuggereerd dat immunotherapie des te doeltreffender zal zijn naarmate de therapie vroeger wordt opgestart (o.a. kinderen versus volwassenen) bij de ontwikkeling van een allergie.

De praktische aspecten en de superieure veiligheid van SLIT zijn a fortiori beter van toepassing in de pediatrie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

3.3. Vanaf welke leeftijd mag specifieke immunotherapie in de behandeling van astma worden opgestart?

Voor kinderen kan men SLIT (eerder dan SCIT) voorstellen vanaf de leeftijd van 5 jaar, na een correcte diagnose en na minstens 2 symptomatische seizoenen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

3.4. Voor welke specifieke allergenen bestaan er wetenschappelijke bewijzen?

Overblijvende allergenen: mijten (*Dermatophagoides pteronyssinus* en/of *farinae*)

Seizoensgebonden allergenen:

- pollen van grasachtigen (timotheegras, mix 3 of 5 grasachtigen)
- pollen van bomen: berkachtigen/berken, cypres, olijfboom
- pollen van kruidachtigen/composietbloemigen: alsem, ambrosia, glaskruid (GRADE A, sterke aanbeveling)

De ervaring is veel beperkter (geen gecontroleerde studies van voldoende kwaliteit om conclusies te trekken) met sommige schimmels zoals *Alternaria*, *Cladosporium* en dit geldt ook voor huidschilfers van katten (en honden) of ook nog latex.

Wij raden aan om niet meer dan 2 niet-verbonden allergenen te gebruiken tijdens een gemengde immunotherapie, teneinde doeltreffende gecumuleerde doses allergenen te bekomen (SLIT 4mg, SCIT 150 µg). (GRADE A, sterke aanbeveling)

Rekening houdend met de specifieke aspecten van de diagnose (nauwkeurige identificatie van de verantwoordelijke allergenen) en de behandeling (risico/batenanalyse), moet de specifieke immunotherapie voor astma worden voorgeschreven door een arts die een specifieke opleiding in dit domein heeft gehad. (GRADE A, sterke aanbeveling)

3.5. Bestaan er bijzondere aspecten voor het gebruik van immunotherapie bij de combinatie van astma en allergische rhinoconjunctivitis?

De beste effecten van de immunotherapie bij astmapatiënten worden verkregen bij hen die gelijktijdig aan allergische rhinitis lijden en dus dubbel voordeel zullen halen uit het systemische effect van de immunotherapie. De kosteneffectiviteit is in dat geval nog meer uitgesproken. Het is niet nodig om bijkomende voorzorgen te nemen. (GRADE B, sterke aanbeveling)

3.6. Wat is het effect op lange termijn van specifieke immunotherapie in vergelijking met de medicamenteuze behandeling?

Het blijkt duidelijk dat SIT een langetermijneffect heeft dat 6 à 12 jaar wordt gehandhaafd na de stopzetting ervan (de gegevens hebben voornamelijk betrekking op SCIT, maar voor SLIT moeten de bemoedigende preliminaire resultaten nog worden bevestigd door uitgebreidere studies), op het vlak van bescherming tegen nieuwe sensibilisaties, daling van de niet-specifiek bronchiale hyperreactiviteit en het toekomstige gebruik van medicatie. Dit is niet het geval na het stopzetten van een farmacologische behandeling. (GRADE A, sterke aanbeveling)

3.7. Algemene besluiten

SIT is doeltreffend bij de tweedelijsbehandeling, voorgeschreven door een arts die gespecialiseerd is in allergologie, van alleen rhinoconjunctivitis of geassocieerd met een niet ernstig astma die echter onvoldoende gecontroleerd kan worden door het vermijden van contact met de allergenen (indien dit realiseerbaar is) en ook niet door correct genomen chronische medicatie. (GRADE A, sterke aanbeveling) In geval van geassocieerd astma leidt SCIT tot een verhoogd risico van anafylaxie waardoor het noodzakelijk is dat de behandeling wordt voorgeschreven door een arts die gespecialiseerd is in allergologie (rekening houdend met de eventuele te verwachten risico's en voordelen), en tevens dat de toediening van de behandeling gebeurt door een arts die in staat is om een anafylactische reactie te beheersen. SLIT lijkt geassocieerd te worden met een geringere incidentie van systemische reacties, maar de voorschrijfcriteria blijven echter dezelfde als voor SCIT.

Immunotherapie is dus gecontra-indiceerd bij ernstig astma. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Doeltreffendheid: cf. vragen 3.1.1 en 3.1.2.

Gebruikte allergenen: cf. vraag 3.4, bovendien moeten de gebruikte allergenen gevalideerd worden en de gebruikte extracten moeten gestandaardiseerd zijn. (GRADE A, sterke aanbeveling)

SLIT lijkt gemakkelijker te zijn (gemakkelijk en veilig uitvoerbaar) voor kinderen, maar niet voor alle allergenen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

4. SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE EN HYMENOPTERAGIF

4.1. Wat is de indicatie voor het starten van specifieke immunotherapie bij hymenopteragif?

Immunotherapie is zeer effectief als behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van systemische reacties ten gevolge van hymenopterasteken, voornamelijk wanneer de systemische reactie gepaard ging met ademhalings- en/of cardiovasculaire symptomen én wanneer de patiënt specifieke IgE antilichamen tegen hymenopteragif heeft.

Voor de voornaamste indicaties voor VIT (Venom Immunotherapy) bij volwassenen en kinderen verwijzen wij naar tabel 1 en 2.

Bij grote lokale reacties kan VIT geïndiceerd zijn wanneer er sprake is van productiviteitsverlies, bijvoorbeeld bij beroepsblootstelling of verminderde functie van een lidmaat, alsook bij een verhoogd basaal serumtryptase. (sterke aanbeveling)

Bij systemische reacties is er een indicatie in geval van angio-oedeem of ernstigere reacties met cardiovasculaire en/of respiratoire symptomen. (sterke aanbeveling)
 Urticariële reacties komen enkel in aanmerking voor behandeling met VIT bij hoogrisicopatiënten (cfr. Zie schema risicofactoren). (sterke aanbeveling)

Tabel 1: Indicaties VIT bij volwassenen

Reactie	Beslissing VIT	
Grote lokale reactie	Nee, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - beroepsblootstelling - toename van de reactie bij imkers (of familieleden) - verhoogd baseline tryptase
Systemisch:		
Enkel Urticaria	Nee, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - hoog risicopatiënt (hoge blootstelling, cardiovasculaire aandoening, verhoogd baseline tryptase, fobie)
Angio-oedeem	Ja, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - bijenallergie bij niet-bijenhouder (accidentele steek)
Respiratoire/cardiovasculaire symptomen	Ja, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - negatieve huidtest en CAP test

Tabel 2: Indicaties VIT bij kinderen

Reactie	Beslissing VIT	
Grote lokale reactie	Nee	
Systemisch:		
Enkel Urticaria	Nee	
Angio-oedeem	Nee, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - bijenallergie bij kinderen van imkers - verhoogd tryptase - urticaria pigmentosa - fobisch kind (of ouders)
Respiratoire/cardiovasculaire symptomen	Ja, tenzij:	<ul style="list-style-type: none"> - negatieve huidtest en CAP test

Bovenstaande schema's zijn een hulpmiddel, de beslissing tot het starten van VIT blijft uiteraard een individuele beslissing.

Schema risicofactoren:

HOOG RISICO

- > 2 systemische reacties na bijensteek
- Ernstige steekreacties
- Mastocytose
- Cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen
- Leeftijd > 60 jaar
- Nood aan behandeling met bètablokker of ACE-inhibitor
- Sterke sensitisatie bij CAP-RAST (>100 kU/mL)
- (+) huidtest ($\geq 10^{-6}$ µg/mL)
- Toename lokale reactie en hoge graad van blootstelling
- ↓ - Angst

LAAG RISICO

4.2. Vanaf welke leeftijd mag specifieke immunotherapie bij hymenoptera-gif worden opgestart?

Het gebruik van VIT bij kinderen werd zowel in de literatuur als door de deskundige efficiënt en veilig bevonden. (sterke aanbeveling)

Het gebruik van specifieke immunotherapie werd dus ook bij kinderen bestudeerd (en effectief bevonden), doch specifieke richtlijnen vanaf welke leeftijd de behandeling mag worden gebruikt, zijn niet teruggevonden. (GRADE C, sterke aanbeveling)

4.3. Hoelang moet specifieke immunotherapie bij hymenoptera-gif worden volgehouden?

Een behandelingsduur van 3 tot 5 jaar wordt momenteel beschouwd als voldoende lang voor het merendeel van de patiënten. Er bestaat echter een kans van 5 tot 10% op overgevoeligheidsreactie na een ‘her-steek’ in de eerste 3 jaar na het stoppen van de behandeling.

De deskundige is van mening dat er bij patiënten met voorgeschiedenis van ernstige anafylaxie, mastocytosis of een verhoogd serumtryptase, patiënten met systemische reacties tijdens de behandeling met VIT, en bij patiënten met honingbijen-allergie, alsook bij ouderen of patiënten onder behandeling met bèta-blokkers en patiënten met een blijvend sterk positieve huidtest, een verhoogde kans bestaat op nieuwe systemische reacties na ‘her-steek’, en dat bij deze patiënten een levenslange VIT moet worden overwogen.

De jury stelt vast dat er geen vaste richtlijnen zijn voor de duur van de behandeling. De duur moet individueel per patiënt bepaald worden.

4.4 Moet specifieke immunotherapie bij hymenopteragif worden herhaald?

Vermits er in de literatuur geen duidelijke aanwijzingen zijn over eventuele herhaling van de behandeling, kan hieruit geen besluit worden getrokken.

Uit de ervaring van de deskundige blijkt dat lange termijn of levenslange verderzetting van de behandeling (met een interval van 6 maanden), bescherming geeft en veilig is. Dat is dus zeker te overwegen bij hoog-risicogroepen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

4.5. Wat zijn de gevaren van specifieke immunotherapie bij hymenoptera-gif en welke voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen?

Voornamelijk bij de instelfase dient men rekening te houden met de mogelijkheid van de nevenwerkingen.

Het betreft meestal lokale reacties (erythema, zwelling en pijn ter hoogte van de injectieplaats). Hiervoor is meestal geen specifieke behandeling noodzakelijk. Montelukast kan preventief toegediend worden bij patiënten die een grotere lokale reactie vertoonden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Systemische reacties treden op binnen 15-30 minuten na de injectie en worden meestal gezien bij de ‘instelfase’. Het gaat meestal over jeuk of paresthesieën in de handpalmen, ‘flushing’ en neusloop. Ook ernstigere reacties kunnen optreden. Vandaar dat wordt aangeraden dat er een volledige reanimatieset en een getraind arts onmiddellijk aanwezig moeten kunnen zijn. Het optreden van ernstige systemische nevenwerkingen werd significant hoger bevonden bij bijengif dan bij wespengif door verschillende auteurs.

Indien de instelfase volgens een rushprotocol gebeurt, is het noodzakelijk de patiënt te hospitaliseren tijdens deze fase. (sterke aanbeveling)

Ernstige nevenwerkingen in de onderhoudsfase zijn zeldzaam. Men moet er wel op bedacht zijn bij patiënten die tijdens de instelfase ernstige reacties hebben vertoond.

5. ANAFYLAXIE

5.1. Wat is de definitie van anafylaxie bij volwassenen?

Verschillende groeperingen hebben een definitie geformuleerd voor het begrip anafylaxis, hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen volwassenen en kinderen:

De World Allergy Organisation (WAO) definieert anafylaxie als *een ernstige, levensbedreigende veralgemeende of systemische overgevoeligheidsreactie*.

Het National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) en het Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) definiëren in een gemeenschappelijk symposium anafylaxie als *een ernstige allergische reactie die snel na contact met de trigger optreedt en die fataal kan zijn*.

Om tot een vlotte en eenvormige identificatie te komen van patiënten met een anafylactische reactie, zijn, door een internationale werkgroep van deskundigen, klinische criteria opgesteld voor de diagnose van anafylaxie (Tabel 3). De deskundigen erkenden hierbij dat, op basis van vlot hanteerbare klinische criteria, nooit een 100% sensitiviteit en specificiteit zou kunnen bereikt worden. Zij waren het er evenwel over eens dat met de opgestelde criteria meer dan 95% van de anafylactische reacties correct zouden geïdentificeerd worden.

Tabel 3. Klinische criteria voor de diagnose van anafylaxie

Anafylaxie is zeer waarschijnlijk als aan één van de volgende drie criteria is voldaan:

1. Acut optreden van ziekteverschijnselen (over verloop van minuten tot enkele uren) met aantasting van de huid en/of de slijmvliezen (bijv. veralgemeende urticaria, pruritus of flushing, gezwollen lippen-tong-uvula)
en minstens één van de volgende:
 - a. luchtweglast (bijv. dyspnee, bronchospasme, stridor, hypoxie)
 - b. cardiovasculaire last (bijv. hypotensie, collaps)
2. Twee of meer van de volgende symptomen, snel optredend (minuten tot enkele uren) na blootstelling aan een voor de patiënt wellicht oorzakelijk allergeen:
 - a. verschijnselen van de huid of de slijmvliezen (bijv. veralgemeende urticaria, pruritus, flushing, zwelling)
 - b. luchtweglast (bijv. dyspnee, bronchospasme, stridor, hypoxie)
 - c. cardiovasculaire last (bijv. hypotensie, collaps)
 - d. aanhoudende gastro-intestinale symptomen (bijv. abdominale krampen, overgeven)
3. Hypotensie na blootstelling aan een voor de patiënt gekend oorzakelijk allergeen (minuten tot enkele uren):

Voor kinderen wordt hypotensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk van:

- leeftijd 1 maand - 1 jaar: < 70 mmHg
- leeftijd 1 tot 10 jaar: [$< 70 \text{ mmHg} + (2x \text{ leeftijd in jaren})$]
- leeftijd 11 tot 17 jaar: < 90 mmHg

Voor volwassenen: systolische BD < 90 mmHg of daling van 30% t.o.v. de basiswaarden.

Een anafylactische reactie wordt ingedeeld in 3 stadia. Deze classificatie werd opgesteld door de EAACI Taskforce on Anaphylaxis in Children.

Tabel 4. Classificatie van anafylaxis

Stadia	Huid	Gastro-intestinaal	Respiratoir	Cardiovasculair	Neurologisch
Stadium 1	Jeukende ogen of neus, gegeneraliseerde pruritus, flushing, urticaria, angio-oedeem	Orale jeuk, tintelingen in de mond, milde zwelling lip, nausea of braken, milde buikpijn	Neusverstopping en/of niezen, rhinorree, jeuk in de keel, toesnoerend gevoel, milde wheezing	Tachycardie (toename > 15/minuut)	Verandering in activiteit plus angst
Stadium 2	Idem stadium 1	Idem stadium 1, ook krampachtige buikpijn, diarree, herhaaldelijk braken	Idem stadium 1, heesheid, blafhoest, moeilijk slikken, stridor, dyspnoe, matige wheezing	Idem stadium 1	Licht in het hoofd, gevoel van onheil
Stadium 3	Idem stadium 1	Idem stadium 2, ook verlies darmcontrole	Idem stadium 2 + cyanosis of saturatie < 92%, respiratoire stilstand	Hypotensie en/of collapse, dysrhythmie, bradycardie en/of hartstilstand	Verwardheid, bewustzijnsverlies

5.2. Welk zijn de belangrijkste oorzakelijke agentia bij volwassenen en bij kinderen?

Ernstige anafylaxis heeft een incidentie van 1 tot 3 gevallen per 10.000 persoonsjaren. Er is een mortaliteit van 0,65-2%, ofwel 1-3 gevallen per 1.000.000 persoonsjaren. Er is waarschijnlijk een onderschatting omdat er in België geen registratienetwerk is, omdat de diagnose moeilijk te bevestigen is en omwille van de moeilijkheid om anafylaxis in stadia onder te brengen. Geëxtrapoleerd naar België betekent dit 1.000 tot 3.000 gevallen per jaar en enkele tientallen dodelijke gevallen per jaar. De prevalentie van anafylaxie is het hoogst in de eerste levensjaren, onmiddellijk gevolgd door de adolescentiejaren.

De belangrijke risicofactoren voor anafylaxie zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Risicofactoren voor anafylaxie

Vroegere anafylaxie hebben doorgemaakt, vooral indien:

- op voeding, latex of insectensteken
- idiopatisch
- inspanningsgebonden

Co-morbiditeit:

- Mastocytose
- Pesisterend astma bij patiënt met primaire voedselallergie
- Cardiovasculaire aandoeningen
- IgE-gemedieerde pathologie
- Schildklierpathologie
- Hyperhistaminemie
- Acute infectie
- ...

Gebruik van medicatie/ chemische substanties

- Beta-blokkers
- ACE-inhibitoren
- Angiotensine II receptor blokkers
- Sedativa / hypnotica / drugsgebruik

Leeftijd: hogere incidentie bij zuigelingen en adolescenten

hoger risico op fataliteit bij adolescenten en jong volwassenen

Allergenen met intrinsiek hoger risico op uitlokken van anafylaxie:

- Voeding: pinda, noten, koemelk, ei, vis, schaaldieren, sesam
- Inhalatie-allergenen: epitheel van kat, paard, hamster; gras- en boompollen
- Latex
- Medicatie: beta-lactam antibiotica, myoplegica

De meest frequente oorzaken (zie tabel 6) bij volwassenen en kinderen (er zijn weinig verschillen) in dalende volgorde zijn voedingsallergie, medicatie en insectensteken. Vooral bij adolescenten is voeding een belangrijke oorzaak van anafylaxis. Een specifieke aanpak van deze leeftijdsgroep is dan ook wenselijk. Inspanningsgebonden anafylaxis is een bijzondere entiteit die pas sinds eind de jaren 70 herkend wordt. Het gaat om anafylaxis (die ook ernstig tot dodelijk kan zijn) en die uitgelokt wordt door fysieke inspanning. Men spreekt over voedselafhankelijk inspanningsgebonden anafylaxis wanneer anafylaxis optreedt bij de combinatie van inname van bepaalde voeding enkele uren voor of na een inspanning.

Latexallergie was verantwoordelijk voor ongeveer 20% van de perioperatieve gevallen van anafylaxis. De prevalentie van latexallergie daalt door het gebruik van ongepoederde handschoenen, latexarme of latexvrije handschoenen.

Bij 10 tot 15% van de anafylactische reacties is de oorzaak niet gekend (idiopatische anafylaxis).

Tabel 6: Uitlokkende factoren

Uitlokkende factor	Volwassenen	Kinderen
Voedselallergie	25 tot 35%	25% tot 75%
Medicatie	20 tot 40%	6% tot 22%
Insectensteken	5 tot 15%	6% tot 15%
Andere oorzaken:		
Latex (beroepsastma)	15%	0% tot 27%
Inspanning (vaak in combinatie met voeding)	10%	9%
Idiopatisch (ongekende oorzaak)	10%	4,7% tot 14,8%

5.3. Welke geneesmiddelen moeten worden aangewend om de gevolgen van anafylaxie te bestrijden? Wat is de beschikbaarheid en de RIZIV-tussenkomst van die middelen in België?

Adrenaline is de eerstekeuzemedicatie in de behandeling van anafylaxie (GRADE C) en is geïndiceerd in alle gevallen van anafylaxie met matige tot ernstige respiratoire en/of cardiovasculaire symptomen.

In geval van twijfel over de oorzaak van de anafylaxis is het beter om wel adrenaline te injecteren dan dit niet te doen omdat het risico op een ernstige reactie toeneemt wanneer het product niet tijdig toegediend wordt en omdat adrenaline goed verdragen wordt. (GRADE C)

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor het toedienen van adrenaline bij volwassenen en kinderen.

Adrenaline wordt bij voorkeur toegediend via intramusculaire injectie: via deze weg is het snel beschikbaar, met piekconcentraties die bereikt worden binnen de 10 minuten na toediening. Als injectieplaats wordt algemeen de musculus vastus lateralis aangeraden en niet de m. deltoideus omdat de resorptie sneller is in de dij.

Toediening van adrenaline verdund 1/10.000 via intraveneuze weg is aangewezen bij ernstige anafylaxie die niet beantwoordt aan adrenaline IM of in geval van cardiovasculaire collaps en moet gebeuren op spoedopname of intensieve zorgen onder continue monitoring van bloeddruk en cardiale functies. (GRADE B)

Adrenaline via inhalatie is nuttig bij tekenen van zwelling van keel (stridor, heesheid, sliklast) en orale caviteit, doch is niet effectief in de behandeling van systemische anafylaxie, als gevolg van onvoldoende systemische bio-beschikbaarheid.

Dosis

Intramusculair

Volwassenen: 0,5 mg (dus 0,5 mL van 1 ampul van 1mg/mL)

Kinderen: 0,01 mg/kg tot maximum 0,5 mg

Te herhalen na 5-10 minuten indien onvoldoende respons

Intraveneus (enkel bij ernstige anafylaxis mits continue monitoring)

Volwassenen: adrenaline

IV bolus: 1 µg/kg lichaamsgewicht

IV continu infuus: start met 0,05 µg/kg lichaamsgewicht/ minuut en optitreren in functie van bloeddruk

Kinderen: adrenaline 0,1µg/kg/min

Beschikbare vormen

Adrenaline is beschikbaar in ampullen met concentratie van 0,4 mg/mL, 0,8 mg/mL en 1mg/mL (=1/1000).

Bij dringende gevallen is de auto-injecteerbare vorm te verkiezen omdat kostbare tijd verloren gaat bij het optrekken van een ampul adrenaline. (GRADE C)

Zelf-injecteerbare adrenaline (EpiPen®) is in België beschikbaar in 2 doses: 0,15 mg en 0,3 mg.

De EpiPen® kost 53,04 euro en wordt tot nu toe niet vergoed door het RIZIV. De uiterste houdbaarheidsdatum is beperkt tot maximum 18 maanden. De EpiPen® kan op kamertemperatuur bewaard worden. De patiënten hebben vaak 2 EpiPennen® nodig (bijv. exemplaar op school en thuis). De kostprijs van alle vormen van adrenaline gebruikt buiten het hospitaalmilieu komt in ons land volledig ten laste van de patiënt. In de ons omringende landen worden auto-injecteerbare vormen van adrenaline wel terugbetaald (Frankrijk, Duitsland, Zwitserland). Het zou wenselijk zijn dat België hier ook in volgt.

Indicaties voor het voorschrijven

Er zijn zes absolute indicaties voor het voorzien van zelf-injecteerbare adrenaline:

- een vroegere anafylactische reactie met cardiovasculaire of respiratoire last op voeding of op een insectensteek of op latex (vooral wanneer reactie op latex opgetreden is buiten ziekenhuismilieu)
- inspanningsgebonden anafylaxie
- idiopatische anafylaxie
- uitgebreide cutane mastocytose; systemische mastocytose
- persisterend en ernstig astma bij een kind met primaire voedselallergie
- Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op een product waarmee men in contact kan komen buiten hospitaalmilieu.

Relatieve indicaties voor het voorschrijven van zelf-injecteerbare adrenaline zijn:

- een vroegere, eventueel ook milde, acute reactie op pinda of (boom)noot
- reactie op minimale hoeveelheden voedselallergeen, inclusief via huidcontact of inhalatie
- gekend zijn met een allergie met hoger risico op anafylaxie en gehuisvest zijn op grote afstand van medische voorzieningen
- primaire voedselallergie bij adolescenten.

Beta-2-mimetica zijn aangewezen bij behandeling van bronchospasmen en worden vergoed door het RIZIV. H₁-antihistaminica worden ook toegediend bij een anafylactische reactie maar vervangen adrenaline niet en mogen in geen geval leiden tot uitstel van de toediening van adrenaline. Corticoïden zijn geen eerstelijnsbehandeling van anafylaxis maar worden toegediend om laattijdige reacties te voorkomen. De evidentie is echter beperkt. Glucagon wordt bij volwassenen toegediend ingeval een anafylaxis onvoldoende beantwoordt aan adrenaline. Voor kinderen is er onvoldoende evidentie. Als ondersteunende maatregelen wordt zuurstof en intraveneus vocht toegediend.

5.4. Wat is de spoed-aanpak van anafylaxie in de ambulante praktijk?

Bij de aanpak van een episode van anafylaxis buiten het ziekenhuis is het verwittigen van de hulpdiensten van het grootste belang. De patiënt mag niet alleen achtergelaten worden en mag geen fysieke inspanning doen. Als het risico op anafylaxis gekend is (ongeacht of de oorzaak gekend is) moet adrenaline toegediend worden van zodra er “levensbedreigende” symptomen (respiratoire, cardiovasculaire of ernstige gastro-intestinale last) optreden. (GRADE C)

Het is belangrijk dat de omstandigheden en mogelijke oorzaken worden ingeschat, alsook de ernst (monitoring van de vitale functies). Men moet, indien mogelijk, het oorzakelijk agens verwijderen en de patiënt in een positie plaatsen om ademhaling en circulatie optimaal te verzekeren.

Na een anafylactische shock moet de patiënt via spoedopname opgenomen worden voor verdere observatie en behandeling (voor de behandeling verwijzen we naar 5.3).

Bij ontslag moet een zelf-injecteerbare vorm van adrenaline voorgeschreven worden omdat de patiënt het risico loopt om opnieuw een anafylactische shock door te maken. Er moeten geschreven instructies voor het gebruik hiervan gegeven worden aan de patiënt en tevens moet het gebruik gedemonstreerd worden met een demonstratiemodel.

Vaak worden perorale H₁-antihistaminica en corticoïden gegeven als ontslagmedicatie. De evidentie hiervoor in de literatuur is beperkt.

De stappen die genomen worden bij behandeling, ontslag en opvolging van de patiënt worden best beschreven in een zorgpad voor anafylaxis.

5.5. Hoe moet anafylaxie na de acute fase worden opgevolgd?

Na een anafylaxis moet de patiënt doorverwezen worden naar een arts gespecialiseerd in de uitwerking van anafylaxis. Er moeten investigaties gebeuren (anamnese, huidtest, bloedtest) om het oorzakelijke allergeen te achterhalen. Er moet ook een behandelingsplan meegegeven worden waarop gespecificeerd staat welke medicatie de patiënt kan nemen bij een reactie. Bij het voorschrijven van de auto-injecteerbare vorm van adrenaline moet de patiënt getraind worden in het gebruik ervan.

5.6. Bestaat er een preventieve behandeling voor anafylaxie?

De patiënt moet goed geïnstrueerd worden omtrent het vermijden van de allergenen en behandeling indien nodig. Ondanks opvolging komen recidieven toch nog frequent voor. In de praktijk blijkt dat de EpiPen[®] niet altijd gebruikt wordt wanneer dit wel nodig bleek te zijn.

Voor immunotherapie voor bijen- en wespengif kan verwezen worden naar het desbetreffende onderdeel uit deze consensus.

5.7. Wat is de rol van de patiënt en zijn omgeving in de aanpak van anafylaxie?

De patiënt moet goed geïnformeerd worden over welke allergenen moeten vermeden worden en waarop specifiek moet gelet worden. Een stappenplan moet meegegeven worden, bij voorkeur op zakformaat zodat de patiënt dit bij zich kan houden.

Het is ook van groot belang dat de omgeving schriftelijk geïnformeerd (per kind een geïndividualiseerd stappenplan) wordt over de aanpak van het probleem (hoe allergenen vermijden, wat te doen indien er toch een reactie optreedt). Dit plan moet jaarlijks herzien worden. Men moet ook opgeleid worden om de omstandigheden te herkennen waarin adrenaline moet toegediend worden en ook in het toedienen van de EpiPen[®]. In België is hieromtrent geen wetgeving. Op Europees niveau zijn er hiervoor wel aanbevelingen.

5.8. Bestaan er bijzondere aspecten in de acute aanpak en in de preventie van anafylaxie bij kinderen?

Adrenaline is de basisbehandeling van anafylaxie, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Bij kinderen moet men er rekening mee houden dat de dosering moet aangepast worden.

De prevalentie van anafylaxie is het hoogst in de eerste levensjaren, onmiddellijk gevolgd door de adolescentiejaren.

Voedselallergie is de belangrijkste oorzaak van anafylaxie op kinderleeftijd (25% tot 75% van de gevallen), gevolgd door overgevoeligheid voor geneesmiddelen (6 % tot 22%), insectensteken (6% tot 15%). De oorzakelijke voedselallergenen in het kader van anafylaxie bij kinderen zijn vooral pinda, ei, noten, koemelk. Bij jonge kinderen (0 – 2 jaar) is anafylaxis het frequentste op koemelk en ei en is dit frequenter dan bij oudere kinderen.

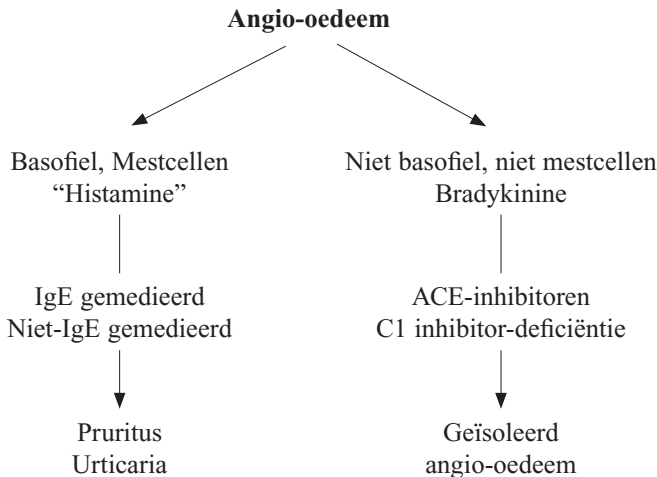
Vooraf bij adolescenten is voeding een zeer frequente oorzaak van anafylaxie omdat deze leeftijdsgroep meer zelfstandig wordt maar nog een beperkt ziekte-inzicht heeft.

Kinderen zijn een bijzonder kwetsbare groep omdat zij vaak niet in staat zijn de symptomen van anafylaxie tijdig te herkennen. Bovendien hebben ze de hulp van een volwassene nodig om in te grijpen in geval van anafylaxie en om adrenaline toe te dienen. Dit betekent dat bij de preventie niet alleen een behandelingsplan voor ouders en kind moet opgesteld worden maar ook dat de nodige informatie moet meegegeven worden aan degenen die voor het kind zorgen (kribbe, school, opvang,...). Om ervoor te zorgen dat adrenaline steeds voor handen is, moeten verschillende EpiPennen[®] voorgeschreven worden zodat adrenaline beschikbaar is op elke lokatie waar het kind verblijft.

6. ANGIO-OEDEEM

6.1. Wat is de definitie van angio-oedeem? Wat is het verschil met anafylaxie?

Figuur 1



Angio-oedeem is een snel optredende zwelling of oedeem van de dermis, subcutane weefsels en mucosa en submucosale weefsels door vasodilatatie van de subepitheliale bloedvaten.

Angio-oedeem kan voorkomen in het kader van anafylaxis maar kan ook een op zich staande aandoening zijn. Angio-oedeem is enkel levensbedreigend wanneer er zwelling ontstaat van tong, keel of larynx met obstructie van de luchtwegen tot gevolg.

Er zijn twee vormen van angio-oedeem, enerzijds de histamine gemedieerde vorm en anderzijds de bradykinine gemedieerde vorm. Beide aandoeningen hebben een verschillende klinische presentatie en dienen van elkaar onderscheiden te worden omdat ze een verschillende aanpak vragen. (zie figuur 1)

Binnen de bradykinine gemedieerde vormen onderscheidt men HAE (heriditair angio-oedeem) (3 types), AAE (verworven angio-oedeem – Acquired Angio Edema) en angio-oedeem door ACE-inhibitoren.

Een aanval van HAE wordt gekenmerkt door het plots ontstaan van angio-oedeem. Dit zijn scherp begrensde, eerder pijnlijke zwellingen van de huid en mucosa die kunnen voorkomen ter hoogte van de ledematen, gelaat, larynx en darmwand. Laryngeaal angio-oedeem is potentieel levensbedreigend omdat het een obstructie van de bovenste luchtwegen veroorzaakt en kan aanleiding geven tot verstikking. Abdominale symptomen zijn onder andere kolieken, misselijkheid, braken, waterige diarree, ascites en distentie van het abdomen.

Bij HAE type I en II is C4 en functioneel C1 inhibitor gedaald en is complement C1q normaal. Indien deze waarden normaal zijn maar er toch een sterk vermoeden is, moeten deze bepalingen herhaald worden tijdens de aanval. Bij HAE type III zijn de bovenvermelde parameters normaal.

Doorgaans wordt de term verworven angio-oedeem gehanteerd voor het beschrijven van de specifieke vorm van angio-oedeem die veroorzaakt worden door een verworven C1 inhibitor tekort. Dit is een zeldzame niet-erfelijke aandoening waarbij vermoedelijk paraneoplastische of auto-immune ziekten aan de basis liggen.

Angio-oedeem kan voorkomen bij 0,1 tot 0,7% van de patiënten die ACE-inhibitoren nemen. Dit kan ontstaan tijdens de opstartfase maar ook laattijdig (na jaren inname of zelfs maanden nadat de medicatie gestopt werd). ACE is verantwoordelijk voor de degradatie van kinines. Wanneer het ACE geïnhibeerd wordt ontstaat er opstapeling van bradykinine. Het angio-oedeem is niet jeukend of pijnlijk en manifesteert zich meestal ter hoogte van het gelaat en de tong. Zwelling kan minder frequent voorkomen

op andere huidlokalisaties en viscerale aantasting werd ook beschreven. Laryngeaal oedeem kan leiden tot asphyxiatie en kan potentieel fataal aflopen.

Als alternatief voor de ACE-inhibitoren kunnen eventueel sartanen gegeven worden omdat deze doorgaans wel veilig zijn.

6.2. Welke zijn de uitlokkende factoren van angio-oedeem?

Histamine gemedieerd angio-oedeem kan uitgelokt worden door verschillende factoren (auto-immuunpathologie, medicatie (bijv. NSAID), infectie (EBV, HCV, HBV), allergische reactie (IgE gemedieerd), niet-specifieke mastcel stimulatie (opiaten, contrast), vasculitis). Centraal staat hierin de basofiel of mastcel.

Bij HAE ontstaan de letsels doordat een cascade in gang gezet wordt door een daling van C1 inhibitor. Uitlokkende factoren zijn stress, mineur trauma, insectenbeten, bepaalde voeding, tandheelkundige ingreep, chirurgie en infecties.

6.3. Wat is de behandeling van angio-oedeem?

Bij de behandeling van histamine gemedieerd angio-oedeem zijn H₁-antihistaminica eerstekeuzebehandeling. (GRADE A, sterke aanbeveling) In tweede instantie kan behandeld worden met leukotrienreceptorantagonisten in combinatie met antihistaminica, ciclosporine, tranexaminezuur, tacrolimus en combinatie van H₁- en H₂-antihistaminica. Voor deze therapieën is de evidentie beperkt. Levensbedreigend angio-oedeem wordt behandeld met adrenaline, zie aanbeveling anafylaxis.

De acute behandeling van HAE en AAE bestaat uit toediening van C1 inhibitor concentraat of icatibant. (zie figuur 2) Als deze producten niet beschikbaar zijn, kan tranexaminezuur overwogen worden.

Adrenaline, H₁- en H₂-antihistaminica en glucocorticoïden zijn niet geschikt voor de behandeling van een bradykinine gemedieerd angio-oedeem.

C1 inhibitor concentraat (Berinert®)

Dit product voor intraveneuze toediening is de eerstekeuzebehandeling voor acute opstoten van angio-oedeem door aangeboren C1 inhibitor tekort. Dit geneesmiddel is in België geregistreerd en terugbetaald voor de behandeling van acute opstoten van HAE type I of II. Voorwaarde is dat de diagnose gesteld werd op basis van C1 inhibitor en C4 waarden die lager liggen dan normaal alsook moet een familiale anamnese gebeuren.

Posologie:

- Volwassenen 500 tot 1500 U
- Kinderen < 10 jaar 500 U, > 10 jaar 1000 U

Icatibant (Firazyr ®)

Dit preparaat is een antagonist van de bradykinine 2B receptor en wordt subcutaan toegediend.

Dit geneesmiddel is in België geregistreerd en terugbetaald voor de behandeling van acute opstoten van HAE type I of II. Voorwaarde is dat de diagnose gesteld werd op basis van C1 esterase en C4 waarden die lager liggen dan normaal alsook moet een familiale anamnese gebeuren.

Posologie:
30 mg subcutaan.

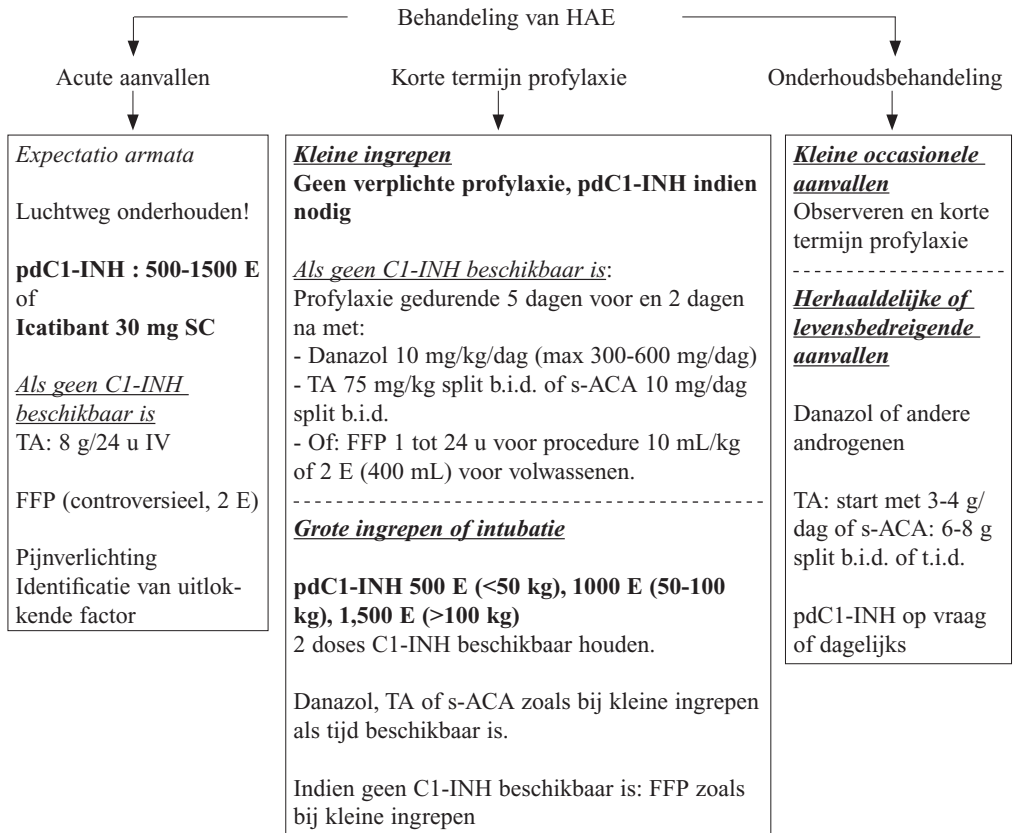
Tranexaminezuur (Exacyl ®)

Tranexaminezuur remt de vorming van plasmine (uit plasminogeen) en inhibeert indirect de synthese van bradykinine. Dit geneesmiddel is niet voor deze indicaties geregistreerd. Het is beschikbaar in België in comprimés, ampul voor oraal gebruik en IV gebruik en het is terugbetaald in categorie B.

Posologie:
Acute aanval: volwassene 4 x 1-2 g/dag per os, kind 4 x 1 g/dag per os.

6.4. Kan herhal van angio-oedeem worden voorkomen?

Figuur 2:



TA: tranexaminezuur,
s-ACA: s-aminocapronzuur,
FFP: Fresh Frozen Plasma
pdC1-INH: plasma derived C1
inhibitor

Profylaxis op korte termijn

Voor een mineure ingreep hoeft geen preventieve medicatie toegediend worden, maar C1 inhibitor concentraat moet wel klaar liggen. Bij een majeure ingreep wordt bij voorkeur een preventieve behandeling toegediend met C1 inhibitor concentraat.

Men moet voorzichtig zijn bij stress, mineur trauma, insectenbeten, bepaalde voeding, tandheelkundige ingreep, chirurgie en infecties.

Onderhoudsbehandeling

Een onderhoudsbehandeling moet overwogen worden als de patiënt meer dan één ernstige aanval heeft per maand, meer dan 5 maanden per jaar last heeft of luchtweg-obstructie doorgemaakt heeft.

De androgenen genieten hier de voorkeur. Ingeval van zwangerschap en bij kinderen is tranexaminezuur de voorkeursbehandeling.

De aanpak van HAE, een vrij zeldzame aandoening, gebeurt het best in centra met expertise in dit domein. Via een registratienetwerk kan een beter beeld gekregen worden op de prevalentie van deze ziekte in België. Bij een opstoot moet snel en adequaat gereageerd worden. Dit kan bevorderd worden als elke patiënt beschikt over een individueel behandelingsplan, bijvoorbeeld onder de vorm van een kaart die de patiënt bij zich kan dragen. Aangezien C1 inhibitor concentraat binnen het uur moet toegediend worden om optimale werkzaamheid te garanderen, is het noodzakelijk dat ook de patiënt twee flacons bij zich heeft.

7. ALGEMEEN BESLUIT

De eerste aandoening die aan bod kwam in deze consensusvergadering, was allergische rhinoconjunctivitis.

Bij persisterende matige en ernstige nasale symptomen verdienen de intranasale corticoïden de voorkeur en presteren ze op gelijk niveau met antihistaminica wat oculaire symptomen betreft. Intranasale corticosteroiden zijn wel meer effectief en goedkoper dan antihistaminica. Leukotriëenreceptorantagonisten zijn doeltreffender dan placebo wat nasale en oculaire symptomen betreft, mogelijks equivalent aan orale H₁-antihistaminica en minder actief dan intranasale glucocorticosteroiden in de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. Natriumcromoglicaat werkt minder sterk dan intranasale corticoïden. Het effect treedt op na enkele dagen therapie en is niet actief tegen neuscongestie. Het kan als alternatief gebruikt worden door patiënten die geen corticoïden verdragen.

Naast de algemene behandeling werd er aandacht besteed aan de specifieke immunotherapie. We kunnen aannemen dat immunotherapie kosteneffectief is na een aantal jaren, door het wegvallen van de medicatie. Meer goed onderbouwde studies zijn nodig. Om een effect op lange termijn bij volwassenen te bekomen, is een behandelingsduur van minimaal 3 jaar aangewezen. Het stopzetten van de immunotherapie moet individueel bepaald worden. Bij kinderen is een minimale behandelingsduur van 18 maanden aangewezen. Er is een duidelijk effect van SCIT en SLIT bij volwassenen voor graspollen, berkenpollen en huisstofmijt. Bij kinderen werd dit effect enkel aangetoond voor graspollen.

Voor astma werd enkel de specifieke immunotherapie behandeld. De andere astmage-neesmiddelen kwamen immers aan bod gedurende een vorige consensusvergadering. SIT is doeltreffend bij de tweedelijnsbehandeling, voorgeschreven door een arts die gespecialiseerd is in allergologie, van alleen rhinoconjunctivitis of geassocieerd met een niet ernstig astma die echter onvoldoende gecontroleerd kan worden door het

vermijden van contact met de allergenen (indien dit realiseerbaar is) en ook niet door correct genomen chronische medicatie.

Bij astma geassocieerd met allergische rhinitis lijkt immunotherapie vanaf het derde jaar kosteneffectief, vooral wanneer men rekening houdt met de effecten op lange termijn na stopzetting van de SIT (hetgeen niet wordt opgemerkt met farmacologische behandelingen waarvan het effect snel verdwijnt na het stopzetten van de toediening ervan). Deze kosten-effectiviteit lijkt zowel aanwezig voor SCIT als voor SLIT rekening houdend met de indirecte globale maatschappelijke kosten.

De jury wenst te benadrukken dat, naast het voorschrijven van een medicamenteuze behandeling, het essentieel is dat de patiënt (en zijn familie en onmiddellijke omgeving) correct geïnformeerd wordt over hoe en wanneer de behandeling moet toegepast worden, welke omgevingsfactoren moeten aangepakt worden, hoe moet omgegaan worden met de allergie tijdens het werk, school, sport, hobby's,...

Het is ook belangrijk dat geschreven informatie wordt meegegeven. Dit kan bijvoorbeeld onder de vorm van een allergiepasje waarop duidelijk gespecificeerd staat voor wat de patiënt precies allergisch is. In geval van anafylaxis moet een stappenplan meegegeven worden waarop duidelijk vermeld wordt wat men moet doen in geval van anafylaxis. In de doelmatige aanpak van anafylaxis blijkt uit de epidemiologische gegevens dat vooral kinderen een kwetsbare groep zijn in geval van voedingsallergie en dat er nog vaak problemen zijn wat betreft de integratie op school van een kind met voedingsallergie.

In België is er, in tegenstelling tot andere landen, geen registratienetwerk voor anafylaxis (meer in het bijzonder voor wat betreft voedingsallergie). Epidemiologische gegevens zijn nochtans belangrijk om deze aandoening beter te begrijpen en de impact ervan op de maatschappij in te schatten. Verder werd ook aangekaart dat "Allergologie" geen erkende medische specialiteit is in België.

In dit consensusdocument werd niet dieper ingegaan op de psychologische en sociale impact van allergie op de patiënt, de plaats van dieetadvies en aangepaste voeding, de rol van huisstofmijtwerende hoezen enz.

We willen benadrukken dat er patiëntenverenigingen bestaan waar de patiënt terecht kan voor een bredere ondersteuning van zijn allergieprobleem, namelijk: Astma en allergiekoepel et de la Prévention des allergies. Hun doel is de preventie van allergieën te verbeteren en hulp, informatie en steun te bieden aan de betrokken personen en de verantwoordelijke overheden te sensibiliseren voor deze problemen van de volksgezondheid.

Wat betreft bradykinine gemedieerd angio-oedeem zouden referentiecentra moeten worden opgericht en een cartografie worden opgesteld van spoedopnamen in het land die beschikken over doeltreffende geneesmiddelen (icatibant en C1 inhibitor concentraat) teneinde de verzorging te rationaliseren. In een aantal gevallen van bradykinine gemedieerd angio-oedeem wordt de dure medicatie niet terugbetaald hoewel deze medicatie potentieel levensreddend kan zijn voor de patiënt.

Zelf-injecteerbare adrenaline (EpiPen®) zou algemeen van een terugbetaling moeten kunnen genieten.