

Consensusvergadering

25 november 2010

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

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

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. ELSÉN, 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 van de 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

Consensusvergadering

25 november 2010

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

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door het Onderzoekscentrum Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie van de Katholieke Universiteit Leuven), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de geneesheren

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)

Inleiding

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 hymenopteragif, en de urgente aanpak van anafylaxie en angio-oedeem werden als onderwerp gekozen voor deze vierentwintigste consensusvergadering van het RIZIV.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

Het organisatiecomité heeft in samenspraak met deskundigen de onderwerpen afgelijnd. Eerst werden de beschikbare cijfergegevens over de medicamenteuze aanpak van allergieën in de ambulante praktijk voorgesteld. Een tweede inleidende voordracht handelde over de fysiopathologische basis van de algemene behandeling en de specifieke immunotherapie (SIT) of desensibilisatie van allergische aandoeningen.

De eerste aandoening die aan bod kwam, was allergische rhinoconjunctivitis. Naast de algemene behandeling werd aandacht besteed aan de specifieke immunotherapie. Een specifieke juryvraag hieromtrent peilt naar de randvoorwaarden waaraan moet voldaan zijn om deze therapie veilig en efficiënt te kunnen uitvoeren.

Voor astma werd enkel de specifieke immunotherapie behandeld. De andere astmageneesmiddelen kwamen immers aan bod gedurende een vorige consensusvergadering.

Vervolgens werd de preventieve immunotherapie van de gevaarlijke anafylaxie op hymenopteragif besproken. Wanneer deze en andere vormen van anafylaxie zich voordoen, is de behandeling zo urgent dat deze moet uitgevoerd worden door de patiënt zelf of zijn omgeving. Medische en organisatorische aspecten kwamen aan bod met bijzondere aandacht voor de behandeling van anafylaxie bij het kind.

De consensusvergadering eindigde met de bespreking van angio-oedeem. Deze aandoening kan zowel allergisch als niet-allergisch zijn en de aanpak van beide vormen verschilt grondig.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 25 november 2010. Een synthesesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensusstekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. 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.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

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

- (vergelijkende) doeltreffendheid
- doelmatigheid
- duur van de behandeling
- veiligheid²

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

- (vergelijkende) doeltreffendheid
- duur van de behandeling
- veiligheid

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

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

- (vergelijkende) doeltreffendheid
- doelmatigheid
- duur van de behandeling
- veiligheid

1.2.2. Bestaat er een verschil tussen de verschillende geneesmiddelen op het vlak van

- doeltreffendheid
- doelmatigheid
- duur van de behandeling
- veiligheid

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

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

1.3. Gebruik van leukotriënenreceptorantagonisten bij allergische rhinoconjunctivitis

Wat is de plaats van leukotriënenreceptorantagonisten in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis

- (vergelijkende) doeltreffendheid
- doelmatigheid
- duur van de behandeling
- veiligheid

1.4. Gebruik van cromolyn sodium bij allergische rhinoconjunctivitis

Wat is de plaats van cromolyn sodium in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis

- (vergelijkende) doeltreffendheid
- doelmatigheid
- duur van de behandeling
- veiligheid

² Veiligheid: contra-indicaties en bijwerkingen

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

Hebben de decongestiva, NSAID, systemische corticosteroiden (incl. langwerkende corticosteroiden), ipratropium en combinatiepreparaten een plaats in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis?

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

2. Specifieke immunotherapie bij allergische rhinoconjunctivitis

- 2.1.** Wat is de plaats van specifieke immunotherapie in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis?
 - (vergelijkende) doeltreffendheid
 - doelmatigheid
 - duur van de behandeling
 - veiligheid
- 2.2.** Bestaat er een verschil tussen subcutane, sublinguale en per-orale toediening?
 - doeltreffendheid en termijnen
 - doelmatigheid
 - duur van de behandeling
 - veiligheid
- 2.3.** Voor welke specifieke allergenen bestaan er wetenschappelijke bewijzen?
- 2.4.** Wat is het effect op lange termijn van specifieke immunotherapie in vergelijking met de medicamenteuze aanpak?
- 2.5.** Vanaf welke leeftijd kan een specifieke immunotherapie worden opgestart bij allergische rhinoconjunctivitis?
- 2.6.** Aan welke criteria moet worden voldaan om op een doelmatige manier een immunotherapie op te starten?

3. Specifieke immunotherapie bij astma

- 3.1.** Wat is de plaats van specifieke immunotherapie in de behandeling van astma?
 - (vergelijkende) doeltreffendheid
 - doelmatigheid
 - duur van de behandeling
 - veiligheid
- 3.2.** Bestaan er bijzondere aspecten voor het gebruik van specifieke immunotherapie in de behandeling van astma bij kinderen?
- 3.3.** Vanaf welke leeftijd mag specifieke immunotherapie in de behandeling van astma worden opgestart?
- 3.4.** Voor welke specifieke allergenen bestaan er wetenschappelijke bewijzen?
- 3.5.** Bestaan er bijzondere aspecten voor het gebruik van immunotherapie bij de combinatie van astma en allergische rhinoconjunctivitis?
- 3.6.** Wat is het effect op lange termijn van specifieke immunotherapie in vergelijking met de medicamenteuze behandeling?

4. Specifieke immunotherapie en hymenopteragif

- 4.1.** Wat is de indicatie voor het starten van specifieke immunotherapie bij hymenopteragif?
- 4.2.** Vanaf welke leeftijd mag specifieke immunotherapie bij hymenopteragif worden opgestart?

- 4.3. Hoelang moet specifieke immunotherapie bij hymenopteragif worden volgehouden?
- 4.4. Moet specifieke immunotherapie bij hymenopteragif worden herhaald?
- 4.5. Wat zijn de gevaren van specifieke immunotherapie bij hymenopteragif en welke voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen?

5. Anafylaxie

- 5.1. Wat is de definitie van anafylaxie bij volwassenen?
- 5.2. Welk zijn de belangrijkste oorzakelijke agentia bij volwassenen en bij kinderen?
- 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?
- 5.4. Wat is de spoed-aanpak van anafylaxie in de ambulante praktijk?
- 5.5. Hoe moet anafylaxie na de acute fase worden opgevolgd?
- 5.6. Bestaat er een preventieve behandeling voor anafylaxie?
- 5.7. Wat is de rol van de patiënt en zijn omgeving in de aanpak van anafylaxie?
- 5.8. Bestaan er bijzondere aspecten in de acute aanpak en in de preventie van anafylaxie bij kinderen?

6. Angio-oedeem

- 6.1. Wat is de definitie van angio-oedeem? Wat is het verschil met anafylaxie?
- 6.2. Welke zijn de uitlokkende factoren van angio-oedeem?
- 6.3. Wat is de behandeling van angio-oedeem?
- 6.4. Kan herhal van angio-oedeem worden voorkomen?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

AAE	Acquired angioedema
ACE	Angiotensine Converting Enzyme
AUC	Area under the curve
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSACI	British Society for Allergy & Clinical Immunology
CS	Corticosteroïden
EBM	Evidence Based Medicine
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	European Medicines Agency
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
LABA	Long-Acting Beta Agonists (Langwerkende β 2-mimetica)
L/M	Loratadine + Montelukast
LNIT	Lokale Nasale Immunotherapie
LTRA	Leukotriënenreceptorantagonisten
MFNS	Nasaal mometasone furoaat (Mometasone furoate nasal spray)
μ g	Microgram
mg	Milligram
mmHg	Millimeterkwikdruk
mL	Milliliter
n	Aantal
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NNT	Number Needed to Treat
RCT	Randomized Controlled Trial
SC	Subcutaan
SCIT	Subcutane Immunotherapie
slgE	Specifiek Immunoglobuline E
SIT	Specifieke Immunotherapie
SLIT	Sublinguale Immunotherapie
SPT	Skin Prick Test
U	Units
V-ICST	Venom Intracutaneous Skin Test
VIT	Venom Immunotherapy
V-slgE	Venom Specifiek IgE

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

6. Definities³

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid / Doelmatigheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de

³ Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

“efficiëntie” of “doelmatigheid” van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

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? ((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

1.1.1.1. 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 (Arshad 2001).

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 (Bousquet 2006).

1.1.1.2. Wat zegt de literatuurstudie?

Therapeutische doeltreffendheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Orale antihistaminica worden in het algemeen beschouwd als doeltreffend in vergelijking met placebo in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis. Niet-sedatieve antihistaminica van de tweede generatie zijn de meest bestudeerde systemisch gebruikte geneesmiddelenklasse met bewezen doeltreffendheid (ARIA 2008, Transparantiefiche 2008, aanbeveling 1A).

Systemische antihistaminica hebben bij 75 tot 90% van de patiënten een positief effect op de algemene symptomen (NHG 2006, aanbeveling 1A).

Volgens sommige aanbevelingen stabiliseren antihistaminica van de tweede generatie sommige nasale en oculaire symptomen, maar hebben ze weinig effect op neusverstopping. Ze kunnen echter wel neusjeuk, niezen en rinorrhoe verlichten (Sur 2010, ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2007, aanbeveling 1A).

Wat de symptomen van conjunctivitis betreft, hebben orale H₁-antihistaminica en intranasale corticosteroiden een vergelijkbare therapeutische doeltreffendheid (ARIA 2008, Transparantiefiche 2008, aanbeveling 1A).

In vergelijking met orale antihistaminica zijn intranasale corticosteroiden het meest doeltreffend tegen nasale symptomen. Wat betreft de voorkeursbehandeling, beschouwen sommige bronnen orale antihistaminica als een 2^{de}-keuzebehandeling na nasaal toegediende corticosteroiden (Sur 2010, Transparantiefiche 2008, aanbeveling 1A).

Het Nederlands Huisartsengenootschap doet geen aanbevelingen voor een eerste, tweede of derde keuze. De keuze van het meest geschikte geneesmiddel hangt af van de aard en de ernst van de symptomen (NHG 2006, aanbeveling 1A).

Antihistaminica van de tweede generatie hebben een betere risico/batenverhouding dan antihistaminica van de eerste generatie. (Sur 2010, ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2007: aanbeveling 1A).

Wat het therapeutisch effect betreft, zijn er geen bewijzen voor grote verschillen tussen de orale antihistaminica. De Transparantiefiche over hooikoorts geeft een overzicht van de placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken voor cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine en mizolastine. Volgende klinische eindpunten werden geëvalueerd: globale rhinitis symptomen, nasale en niet-nasale symptomen afzonderlijk, subjectieve en objectieve (gemeten) nasale weerstand, levenskwaliteit en werkonbekwaamheid. (Transparantiefiche 2008, aanbeveling 1A).

Tabel 1: Individuele antihistaminica zoals bestudeerd in de Transparantiefiche (Transparantiefiche 2008).

Werkzame stof/dosis	Commentaren
Cetirizine: 10 mg	- 9 studies (10 mg/dag) versus placebo: significante verbetering van de algemene symptomen
Desloratadine: 5 mg	- 4 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies: significante verbetering van nasale en niet-nasale symptomen. De correlatie tussen objectieve meting van de nasale weerstand en de subjectieve rapportering van neusverstopping ('gevoel van nasale luchtstroom') is zwak. Geen superioriteit ten aanzien van andere antihistaminica.
Ebastine: 10 à 40 mg	- 5 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies: significante verbetering van de rhinitis symptomen - 1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (10 mg/dag): geen significante verbetering
Fexofenadine: 120 en 180 mg/dag	- 3 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies: significante verbetering van de levenskwaliteit - 2 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies: vermindering van de werkonbekwaamheid - 5 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies: significante verbetering van de rhinitis symptomen
Levocetirizine: 5 mg	- 3 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies: significante verbetering van de totale symptoomscore
Loratadine: 10 mg	- 13 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies: significante verbetering van de rhinitis symptomen en levenskwaliteit - 1 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie: geen significante verbetering
Mizolastine: 10 à 15 mg	- 3 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies: significante verbetering

b) Wat zeggen de studies?

- Desloratadine, fexofenadine en levocetirizine zijn doeltreffend voor het verlichten van neusverstopping. Dit werd op een subjectieve en objectieve manier geëvalueerd (rhinomanometrie). Cetirizine gaf een beter resultaat dan fexofenadine na de eerste dosis en in de twee eerste uren na de tweede dosis (Bachert 2009). (GRADE B)
- Wat de levenskwaliteit betreft: in een cross-over studie die betrekking had op 40 patiënten verbeterden zowel montelukast (10 mg), desloratadine (10 mg), levocetirizine (10 mg), een combinatie ervan (montelukast + antihistaminicum) evenals placebo de levenskwaliteit bij patiënten die leden aan een persisterende allergische rhinitis. Een significante verbetering van de nachtelijke symptomen werd uitsluitend vastgesteld voor de combinatie montelukast + levocetirizine. (Ciebiada 2008) (GRADE C)
- Rupatadine, een nieuw oraal antihistaminicum, werd voornamelijk onderzocht bij volwassenen die lijden aan seizoensgebonden of persisterende allergische rhinitis; rupatadine wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de 12 jaar. De posologie moet niet worden aangepast voor geriatrische patiënten. Het therapeutische effect van rupatadine (10 of 20 mg) is vergelijkbaar of superieur aan dat van cetirizine (10 mg) of ebastine (10 mg) en vergelijkbaar met loratadine (10 mg) (totale symptoomscore). Deze vergelijkingen moeten met de nodige omzichtigheid worden gehanteerd, aangezien niet gespecificeerd wordt of het hier gaat om een intention-to-treat (TT)- of een per protocol (PP)-evaluatie waardoor het niveau van bewijskracht zwak wordt (Katiyar 2009). (GRADE C)
- Rupatadine (10 mg) en cetirizine (10 mg) waren aanzienlijk doeltreffender dan placebo bij patiënten die leden aan persisterende allergische rhinitis (n=543; gemiddelde leeftijd: 30 jaar). De totale symptoomscore was de voornaamste indicator voor doeltreffendheid, maar de nasale symptomen en de levenskwaliteit verbeterden aanzienlijk. Er werd echter een belangrijke respons op placebo vastgesteld (39%). Rupatadine veroorzaakte eveneens slaperigheid. (Fantin 2008) (GRADE B)
- De orale antihistaminica (bij voorkeur van de tweede generatie) kunnen eveneens oculaire symptomen verbeteren. (del Cuvillo 2009) (GRADE C)

Vergelijkende studies met andere middelen:

- Benninger (2010) vergelijkt de doeltreffendheid van alle geneesmiddelen die in de Verenigde Staten beschikbaar zijn voor de behandeling van allergische rhinitis. Deze samenvatting evalueert de wijziging ten aanzien van de beginsituatie en concentreert zich vooral op het effect op nasale symptomen. Meer dan 14.000 volwassenen en 1.580 kinderen die lijden aan allergische rhinitis, seizoensgebonden of persisterend, namen deel aan deze studie waarvan de duur minstens twee weken bedroeg. Men stelt kwantitatieve verschillen vast tussen de twee types allergie en een placebo-effect dat tot 30 à 40% kan bereiken. Het niveau van bewijskracht is matig (Benninger 2010). (GRADE B)

Tabel 2 : Overzicht van de studies door Benninger (2010)

Gemiddeld percentage van wijziging in het niveau van totale nasale symptoomscore bij <u>seizoensgebonden</u> allergische rhinitis na minstens 2 weken	Gemiddeld percentage van wijziging in het niveau van totale nasale symptoomscore bij <u>persisterende</u> allergische rhinitis na minstens 4-6 weken
<ul style="list-style-type: none">• Nasale H₁-antihistaminica: - 22,2%• Orale H₁-antihistaminica: - 23,5%• Nasale corticosteroïden: - 40,7%• Placebo: - 15,0%	<ul style="list-style-type: none">• Orale H₁-antihistaminica: - 51,4%• Nasale corticosteroïden: - 37,3%• Placebo: - 24,8%

Gecombineerde behandelingen:

- De combinatie loratadine/pseudo-efedrine verbetert neusverstopping beter dan elk van de bestanddelen afzonderlijk. Het resultaat is zichtbaar vanaf de tweede dag en blijft vervolgens voortduren. Dit soort combinatie is nuttig voor korte periodes bij patiënten die aan seizoensgebonden allergische rhinitis lijden met gemiddelde tot ernstige neusverstopping. (Anolik 2009) (GRADE B)

- De combinatie van desloratadine (5 mg) en pseudo-efedrine (120 mg) tweemaal per dag gedurende veertien dagen is doeltreffender dan de bestanddelen afzonderlijk wanneer men rekening houdt met de totale symptoomscore. Pseudo-efedrine is beter voor het verminderen van neusverstopping, maar geeft meer bijwerkingen. De studie had betrekking op 598 patiënten die leden aan seizoensgebonden allergische rhinitis (Grubbe 2009). (GRADE B)
- Cetirizine (10 mg) en pseudo-efedrine (120 mg) hebben een synergetische therapeutische werking op de nasale symptomen van patiënten die lijden aan pollinose (n= 49) en die kunstmatig werden blootgesteld aan pollen gedurende 6 uur. Pseudo-efedrine alleen was doeltreffender tegen verstopping dan cetirizine, maar dit laatste was doeltreffender tegen de algemene symptomen. (Badorrek 2009) (GRADE B)

Doelmatigheid

a) Wat zeggen de studies?

Zes economische evaluaties bestudeerden de kosten-effectiviteitsverhouding van de verschillende generaties antihistaminica bij allergische rhinitis (Bachert 2004, Ciprandi 2001, Goodman 2008, Sullivan 2003, 2004, 2010).

Een economische evaluatie toont aan dat de antihistaminica van de eerste generatie waarschijnlijk niet kosten-effectief zijn omwille van hun sedatief effect en de kosten die gepaard gaan met het verlies aan productiviteit (Sullivan 2004, Ferguson 1998, Hadley 2003, Hay 2009, Kozma 1996a, Simoens 2009). Deze studie evalueerde de voordelen van de antihistaminica van de eerste generatie door de "prêt-à-payer"-techniek, zelfs al is deze techniek omstreden in het geval van allergische rhinitis (Hay 2009, Simoens 2009).

In verschillende studies waren de antihistaminica van de tweede en derde generatie over het algemeen doeltreffender en goedkoper dan placebo (Bachert 2004, Ciprandi 2001, Sullivan 2010). 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 economische evaluatie suggereerde dat een continue behandeling met een antihistaminicum doeltreffender en goedkoper was dan een behandeling 'op verzoek' (Ciprandi 2001). Deze resultaten moeten nochtans nog worden bevestigd door bijkomende studies, gezien het aantal patiënten in deze studie beperkt was (n=20) en bij de kostenberekening enkel rekening werd gehouden met de kostprijs van de geneesmiddelen.

Eén economische evaluatie toonde aan dat levocetirizine doeltreffender en goedkoper was dan de andere antihistaminica en dan montelukast (leukotriëenreceptorantagonist) (Goodman 2008).

De bewijzen tonen dat de kosten-effectiviteit van de antihistaminica beïnvloed werd door de kostprijs van de geneesmiddelen en door het productiviteitsverlies geassocieerd met een medicamenteuze behandeling (Hay 2009, Simoens 2009). Dat betekent dat de kosten-effectiviteit van de antihistaminica nog zou kunnen worden verbeterd wanneer ze ter beschikking zouden worden gesteld zonder voorschrift. Een economische evaluatie concludeerde dat het beschikbaar stellen van loratadine zonder voorschrift, kosten zou besparen door een minder belangrijk aantal bijwerkingen veroorzaakt door de antihistaminica van de eerste generatie (Sullivan 2003).

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 behandelingsschema'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

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Door gebrek aan bewijzen geven de richtlijnen geen indicatie voor het continue of intermitterend gebruik van orale antihistaminica.

b) Wat zeggen de studies?

In een studie met patiënten die lijden aan seizoensgebonden en aan persisterende allergische rhinitis, had levocetirizine, vergeleken met placebo, een decongestief effect na twee uur. De gegevens zijn afkomstig van een gemeenschappelijke evaluatie van vier studies en het niveau van bewijskracht kan als matig worden beschouwd. (Patou 2006) (GRADE B)

Studies op langere termijn waarin levocetirizine werd vergeleken met placebo tonen een significante verbetering van neusverstopping bij evaluatie na een week, met een wekelijkse opvolging gedurende zes weken (meta-analyse door Patou 2006). (GRADE B)

In een andere studie die betrekking had op patiënten met persisterende allergische rhinitis, en met een duur die varieerde tussen 2 en 12 weken, brachten de systemische antihistaminica ook verlichting voor neusverstopping. Het resultaat werd geëvalueerd door de patiënten zelf en door professionelen. Het niveau van bewijskracht kan als matig worden beschouwd. (Hore 2005) (GRADE B)

Cetirizine werkte sneller dan fexofenadine. (Bachert 2009) (GRADE B)

Levocetirizine werd ook onderzocht bij volwassenen en kinderen met allergische rhinitis en chronische urticaria. De uitgevoerde studies hadden betrekking op farmacodynamiek, farmacokinetiek, klinische doeltreffendheid, veiligheid en levenskwaliteit. Wanneer men het effect van levocetirizine vergelijkt bij continu of intermitterend gebruik, bleek dat continu gebruik de beste resultaten gaf. Dit resultaat werd evenwel slechts bereikt na 5 maanden. Na een tot twee weken van behandeling verbeterde de levenskwaliteit gedurende een korte periode, maar deze verbetering verdween weer na vier weken. Het niveau van bewijskracht van de studie is zwak. Volgens de auteur zijn studies met een langere duur noodzakelijk, evenals 'head-to-head' vergelijkingen met andere antihistaminica, studies over medicamenteuze interacties, veiligheidsstudies bij jonge kinderen en kosten-effectiviteitsanalyses. (Singh-Franco 2009) (GRADE C)

Continue toediening van cetirizine en levocetirizine resulteert in een betere controle van de symptomen dan intermitterende toediening. De studies hierover werden echter uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten en dit kan fouten veroorzaken. Ook werd het verschil slechts zichtbaar na een therapie van verschillende weken. De kortere halveringstijd van de antihistaminica van de tweede generatie maakt hen meer geschikt voor continu gebruik, want ze blijven minder lang aanwezig in het plasma. Voor intranasale corticosteroïden werd een werkingstermijn van 4 tot 7 uur gemeld, het verminderen van cellulair inflammatie kan nog meer tijd vergen. Anderzijds is het ook mogelijk dat continu gebruik corticale suppressie veroorzaakt (gemeld bij 4% van de patiënten die werden behandeld met mometason). Een continue therapie kan het comfort van de patiënten verhogen. (Laekeman 2010) (GRADE C)

In theorie zou een tweedaagse dosis een betere bezetting van de receptoren geven dan een dosis een keer per dag. Aangezien het aantal bezette receptoren niet gekoppeld is aan de therapeutische doeltreffendheid, lijkt een farmacodynamische aanpak nutteloos. (Gillman 2009) (GRADE C)

Veiligheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Het mogelijke sedatieve effect van orale antihistaminica werd al vermeld. Orale antihistaminica van de eerste generatie worden niet aangeraden als eerstekeuzebehandeling omwille van hun sedatieve eigenschappen. (ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2008: aanbeveling 1A).

Antihistaminica van de tweede generatie hebben een betere risico/batenverhouding dan de antihistaminica van de eerste generatie (Sur 2010, ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2007).

Bij sommige antihistaminica, die momenteel niet meer op de markt zijn, werd een verlenging van het QT-interval beschreven. Er bestaan nog waarschuwingen voor dit effect bij gebruik van ebastine, fexofenadine, loratadine en mizolastine. Deze antihistaminica hebben een metaboliseringswijze die vergelijkbaar is met die van terfenadine. Deze waarschuwingen werden tot nu toe nog niet bevestigd door waarnemingen in klinische gevallen. Sommige medicamenteuze interacties zijn echter niet uit te sluiten. Zo zijn o.m. volgende interacties bekend: interactie met pompelmoessap, antimycotica uit de groep "azolen" (itraconazole, ketoconazole, miconazole), sommige macroliden antibiotica (clarithromycine en erythromycine) en protease-inhibitoren (Transparantiefiche 2008: aanbeveling 2C).

b) Wat zeggen de studies?

Bij allergische rhinitis zijn nasale symptomen vaak erg hinderlijk. Ze verstoren de slaap en veroorzaken zo een verlies aan productiviteit tijdens de dag. Stewart voerde een vergelijkende analyse uit tussen difenhydramine en loratadine waarbij als criterium het percentage ongevallen met letsels gebruikt werden 30 dagen voor en na het voorschrift. Dit percentage steeg aanzienlijk bij het gebruik van difenhydramine, maar was niet gewijzigd met loratadine. De auteur geeft de voorkeur aan intranasale corticosteroïden want ze maken komaf met nasale symptomen zoals verstopping, jeuk, neusloop, niezen evenals de pijn en de druk rond de ogen. (Stewart 2008; zwakke bewijskracht) (GRADE C)

De cognitieve prestaties worden niet sterker aangetast door een dosis fexofenadine (180 mg, unieke dosis) dan met een placebo. Na een inname van cetirizine (10 mg) werden de prestaties van de gezonde vrijwilligers wel aangetast. (Vacchiano 2008) (GRADE C (omwille van het kleine aantal proefpersonen en de inclusie van uitsluitend gezonde vrijwilligers))

Een studie bij 37 apotheken die de slaperigheid bij 1.742 patiënten evalueerde, leidde tot volgende volgorde: fexofenadine < loratadine < cetirizine < ebastine < olopatadine. Wanneer men de tegelijkertijd therapeutische doeltreffendheid en slaperigheid evalueerde, werd het beste resultaat bereikt met loratadine, gevolgd door ebastine en olopatadine. (Izumi 2008) (GRADE B)

De farmacokinetische en farmacodynamische parameters kunnen worden gebruikt om de bijwerkingen te evalueren. De parameters die kunnen leiden tot een raming van de slaperigheid die veroorzaakt wordt door antihistaminica zijn: het doorbreken van de bloed-hersenbarrière, de rol van glycoproteïne P (P-gp) en het effect op het centrale zenuwstelsel. De analyse leverde volgende volgorde op: fexofenadine < desloratadine < levocetirizine. Fexofenadine heeft geen invloed op het gedrag zelfs niet wanneer het wordt gecombineerd met een equivalent van 0,3g/kg alcohol in het bloed. (Devillier 2008) (GRADE B)

De associatie van fexofenadine en ketoconazol, erythromycine, ritonavir of lopinavir kan de gastro-intestinale absorptie verhogen, waarschijnlijk door remming van glycoproteïne P. Een verhoging met 42% van de "Area under the Curve" (AUC) werd gemeld voor de combinatie fexofenadine + ritonavir. (Devillier 2008, matige bewijskracht) (GRADE B)

Prescrire (Anonymus 2010) wijdde een bijdrage aan de mogelijke risico's van het verlengen van het QT-interval samenhangend met het gebruik van antihistaminica. Astemizol en terfenadine werden van de markt gehaald. Er werden geen gevallen van verlenging van het QT-interval gemeld met desloratadine, cetirizine of levocetirizine bij gebruik als monotherapie. Nochtans raadt Prescrire aan om waakzaam te blijven voor wat betreft interacties. Het is beter om de combinatie van loratadine en amiodaron te vermijden, evenals de combinatie van cetirizine en ketoconazol. (GRADE B)

Andere bronnen maken geen gewag van een interactie tussen cetirizine of desloratadine en azithromycine, pseudo-efedrine, ketoconazol of erythromycine. (Phan 2009). Dezelfde bron waarschuwt daarentegen tegen de combinatie van fexofenadine en erythromycine of een antimycoticum van de groep azolen, omwille van het risico van verhoging van de AUC. Een verlenging van het QT-interval werd gemeld wanneer een CYP3A4-inhibitor (nefazodon, ketoconazol, erythromycine of cimetidine) werd toegevoegd aan loratadine. (Phan 2009) (GRADE B)

Cetirizine moet worden vermeden in het geval van nierinsufficiëntie. Hydroxyzine kan een verlenging van het QT-interval veroorzaken, zelfs wanneer het als monotherapie wordt gebruikt. Deze conclusies zijn gebaseerd op gerapporteerde gevallen en moeten, gezien het mogelijke belang ervan, beschouwd worden als bewijskracht van een matig niveau. (Anonymus: Prescrire 2010) (GRADE B)

De AUC van rupatadine verhoogt in aanwezigheid van ketoconazol (10 x), erythromycine (2 à 3 x) en pompelmoes (3 x). Het QT-interval wordt niet beïnvloed door doses van 10 à 100 mg in monotherapie. Slaperigheid en hoofdpijn zijn de meest voorkomende bijwerkingen (Katiyar 2009). (GRADE C)

Bij bejaarde personen is het niet nodig om de posologie aan te passen voor desloratadine, maar lagere startdoses worden aanbevolen voor fexofenadine en levocetirizine. In het geval van nierinsufficiëntie moet de posologie van de drie antihistaminica worden aangepast. (Devillier 2008) (GRADE B)

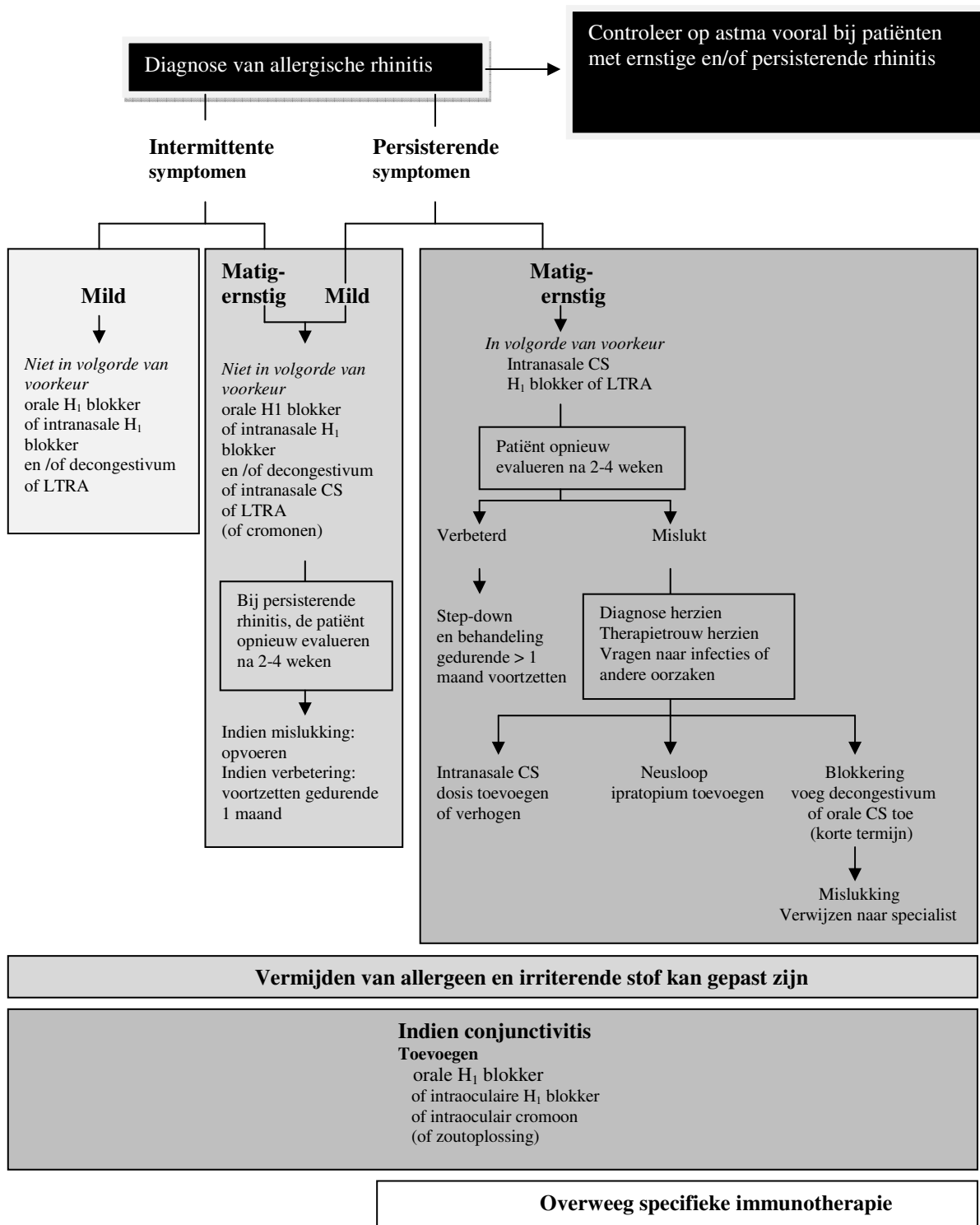
1.1.1.3. Wat zegt de deskundige ?

1.1.1.3.1. Farmacotherapie

Ondanks het feit dat er aanbevelingen bestaan met betrekking tot de behandeling, wordt rhinitis nog vaak onderbehandeld (Maurer 2007). In Europa is de reden hiervoor enerzijds het feit dat de aandoening ondergediagnosticeerd wordt en anderzijds door de vooroordelen van patiënten ten aanzien van bepaalde anti-allergische behandelingen. De behandelingen die berusten op aanbevelingen leiden tot een betere controle van de symptomen en een betere levenskwaliteit dan de behandelingen die niet op aanbevelingen gebaseerd zijn. (Bousquet 2010).

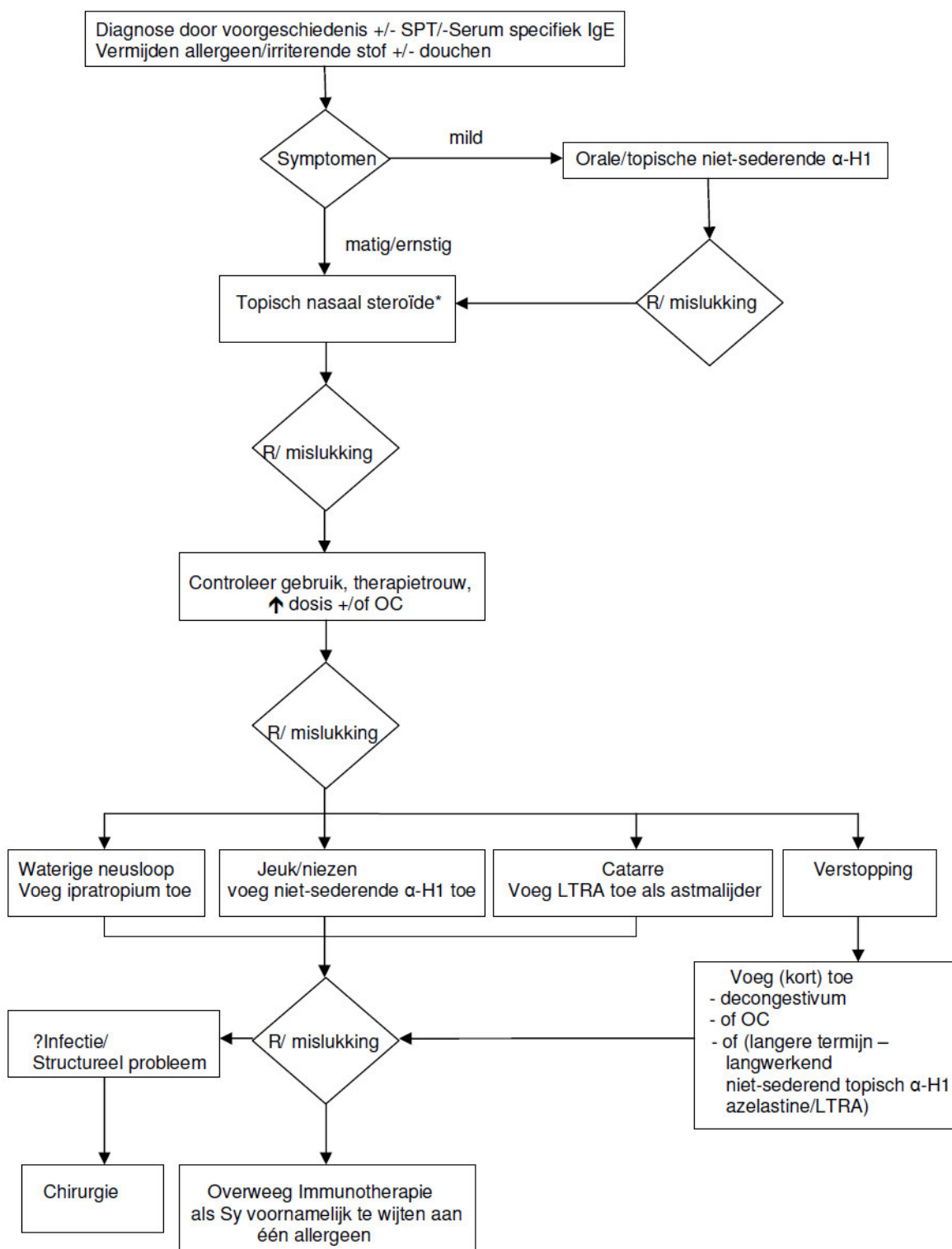
Het ARIA-document neemt een behandelingsalgoritme aan dat gebaseerd is op studies (evidence-based) (Figuur 1) (Bousquet 2008), vereenvoudigd/gewijzigd door de British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) (Figuur 2) (Scadding 2008).

Figuur 1. Algoritme voor de behandeling van allergische rhinitis door ARIA (Bousquet 2008)



CS: corticosteroïden, LTRA: Leukotriënenreceptorantagonisten

Figuur 2. Algoritme voor de behandeling van allergische rhinitis door de BSACI (Scadding 2008)



R/: behandeling, Sy: symptomen, OC: orale corticoïden, SPT: Skin Prick Test

De beschikbare therapeutische modaliteiten, evenals hun voornaamste voordelen en nadelen worden hieronder beschreven.

- Moleculen:
 - Tweede generatie H₁-antihistaminica: (levo)cetirizine, (des)loratadine, fexofenadine,

- acrivastine (noot van de jury: niet beschikbaar in België), rupatadine, (car)ebastine
- Eerste generatie H₁-antihistaminica worden niet aanbevolen omwille van hun sedatief effect en de veroorzaakte psychomotorische vertraging
- Voordelen:
 - Doeltreffendheid voor nasale symptomen zoals jeuk, niezen en neusloop.
 - Grotere anti-inflammatoire effecten dan alleen anti-H₁
 - Orale behandeling voor een systemische aandoening met vermindering van conjunctivale, orale en cutane symptomen.
 - Snelle werkingstermijn (binnen de 20 minuten)
 - Beperkte interacties tussen geneesmiddelen/alcohol
- Nadelen:
 - Een regelmatige behandeling is doeltreffender dan een behandeling 'op vraag'
 - Het effect op neusverstopping is matig.
 - Bij sommige patiënte treedt een sedatief effect op
 - Verlenging van het QT-interval:
 - Een verlenging van het QT-interval werd geassocieerd aan het nemen van H₁-antihistaminica van de eerste generatie zoals astemizol en terfenadine, vooral indien gecombineerd met ketoconazol en macroliden antibiotica.
 - Loratadine, desloratadine, cetirizine en levocetirizine veroorzaakten geen verlenging van het QT-interval wanneer ze als monotherapie werden gebruikt.

Conclusie => eerstelijnsbehandeling voor allergische rhinitis bij kinderen en volwassenen.

1.1.1.3.2. Therapie

Nasale corticosteroïden zijn de meest doeltreffende middelen, zoals werd aangetoond door 3 meta-analyses (Weiner 1998, Yanez 2002, Wilson 2004). Ze zijn equivalent aan de combinatie van H₁-antihistaminica en antileukotriënen (Wilson 2001).

Tweede generatie H₁-antihistaminica, oraal of via de neus toegediend, worden aanbevolen voor lichte allergische rhinitis of als alternatief voor nasale corticosteroïden.

Nasale corticosteroïden moeten worden gebruikt bij matige tot ernstige rhinitis, waaronder ook voor kinderen, op voorwaarde dat bij een langdurige behandeling de groei bij jonge kinderen wordt gecontroleerd.

Volgende farmacologische behandelingen worden niet aanbevolen: sederende H₁-antihistaminica (die een achteruitgang van de werkprestaties veroorzaken en geassocieerd worden met verkeers- of arbeidsongevallen), en intramusculaire injecties met corticosteroïden (die geassocieerd worden met mogelijk ernstige neveneffecten zoals ongewenste systemische effecten en subcutane en spier necrose). Monoklonale antilichamen anti-IgE worden toegestaan bij patiënten met ernstig astma en kunnen gunstig zijn in het geval van geassocieerde allergische rhinitis.

1.1.1.4. Wat besluit de jury?

Orale H₁-antihistaminica worden meestal beschouwd als doeltreffend tegen rhinoconjunctivitis vergeleken met placebo. 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)

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)

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)

De keuze van het therapeutisch middel berust op de aard van de allergische rhinitis (persisterende of intermitterende vorm) en op de ernst van de symptomen (licht, matig/ernstig). (GRADE A, sterke aanbeveling)

In het geval van overwegend nasale (matig tot ernstig) en persisterende symptomen kunnen nasale corticosteroïden worden beschouwd als eerstekeuze. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Wat de symptomen van conjunctivitis betreft, kan de therapeutische doeltreffendheid van orale H₁-antihistaminica vergeleken worden met die van nasale corticosteroïden. (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.

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)

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

1.1.2. Wat is de plaats van topische antihistaminica (oog en neus) in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis? ((vergelijkende) doeltreffendheid, duur van de behandeling, veiligheid)

1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Therapeutische doeltreffendheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Nasale antihistaminica zijn doeltreffend bij de behandeling van allergische rhinitis en allergische conjunctivitis, maar bieden geen bijkomende voordelen vergeleken met orale antihistaminica op het vlak van kwalitatieve resultaten. Ze worden soms beschreven als duurder en minder doeltreffend. (National Guideline Clearinghouse 2007: aanbeveling 1A).

Antihistaminica in oogdruppels zijn doeltreffend tegen conjunctivitis in het geval van seizoensgebonden allergie (aanbeveling 1A), maar het is mogelijk dat ze minder doeltreffend zijn tegen persisterende allergische conjunctivitis. (aanbeveling 1B) (ARIA 2008)

b) Wat zeggen de studies?

Nasale toediening (neus)

Monotherapie met azelastine geeft effecten die vergelijkbaar zijn met die van orale antihistaminica van de tweede generatie bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Dit effect wordt nog versterkt wanneer men intranasale corticosteroïden toevoegt aan intranasale antihistaminica. (Kaliner 2009) (GRADE C)

Omwille van het zwakke niveau van bewijskracht van deze waarnemingen blijven intranasale corticosteroïden de eerstekeuzebehandeling. Dit wordt ook bevestigd door een studie waarin monotherapie met fluticason werd vergeleken met cetirizine, levocetirizine en combinaties van fluticason en cetirizine of montelukast. Geen enkele van die behandelingen was superieur aan monotherapie met fluticason. (Cassell 2009) (GRADE B)

Intranasale antihistaminica werden eveneens vergeleken met intranasale corticosteroïden (samenvatting van 9 studies). De populatie van de bestudeerde patiënten was representatief en de evaluatie gebeurde na een vrije korte periode (2 tot 8 weken). Het bleek dat intranasale corticosteroïden superieur zijn aan intranasale antihistaminica voor de totale nasale symptoomscore. Dit was ook het geval voor de afzonderlijke nasale symptomen. Er was geen verschil wat oculaire symptomen betreft. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De studies hadden onderling een zeker niveau van heterogeniteit. (Yanez 2002) (GRADE B)

Oftalmische toediening (oog)

De antihistaminica die werken volgens verschillende mechanismen (stabilisering van de mastocyten, anti-inflammatoir en anti-histamine) kunnen beschouwd worden als de beste oplossing tegen oculaire symptomen in het geval van allergische conjunctivitis; ze werken snel en zijn gemakkelijk in gebruik. Olopatadine, het meest recente middel, wordt goed verdragen in oculaire bereidingen. Het is mogelijk dat de therapeutische werking van olopatadine groter is dan die van azelastine en levocabastine, maar het bewijs voor deze superioriteit is zwak (del Cuvillo 2009). De auteurs specificeerden welke symptomen ze hebben vastgesteld: jeuk, roodheid, droge ogen. (Abelson 2008) (GRADE C)

De patiënten met allergische rhinoconjunctivitis die oculaire antihistaminica gebruikten waren 1,3 maal meer geneigd om de behandeling als 'goed' te ervaren dan zij die natriumcromoglicaat via oculaire weg gebruikten. Dit verschil was echter niet statistisch significant. De antihistaminica zouden ook sneller kunnen werken. (Owen 2004) (GRADE C)

Duur van de behandeling

a) Wat zeggen de richtlijnen?

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 intranasale antihistaminica zijn minder doeltreffend dan de intranasale corticosteroïden (Sur 2010, geen graad van aanbeveling).

b) Wat zeggen de studies?

De nasale antihistaminica werken sneller, maar zijn minder doeltreffend dan de orale antihistaminica. De nasale antihistaminica beginnen te werken na vijftien minuten, terwijl men voor de orale antihistaminica minstens een uur moet wachten. Voor de intranasale corticosteroïden moet men 2,5 tot 3 uur rekenen. De beperkte waarde voor een relevante klinische doeltreffendheid is echter niet gedefinieerd, waardoor het niveau van bewijskracht zwak is. (Cassell 2009) (GRADE C)

Er werd gemeld dat de intranasale corticosteroïden na 4 tot 7 uur beginnen te werken, het verminderen van de cellulaire inflammatie kan nog meer tijd vergen. Anderzijds is het ook mogelijk dat een continu gebruik een corticale suppressie veroorzaakt (gemeld bij 4% van de patiënten die werden behandeld met mometason). Een continue therapie kan het comfort van de patiënten verhogen. (Laekeman 2010) (GRADE C)

Veiligheid

Wat zeggen de richtlijnen en de studies?

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. (Sur 2010: aanbeveling1B, Kaliner 2009, zwak niveau van bewijskracht).

1.1.2.2. Wat zegt de deskundige ?

De beschikbare moleculen, evenals hun voornaamste voor- en nadelen worden hieronder beschreven.

Moleculen: azelastine, olopatadine

Voordelen:

- Doeltreffende en zekere behandeling voor neusjeuk, niezen, neusloop.
- Snelle werking (binnen de 15 minuten)

Nadelen:

- Minder doeltreffend dan orale antihistaminica of intranasale corticosteroïden.
- Houdt geen rekening met de systemische aard van allergische rhinitis.
- Geen effect op co-morbiditeiten (bijv. conjunctivale symptomen).

Gezien hun voordelen kunnen deze moleculen echter worden beschouwd als een eerstelijnsbehandeling bij kinderen in het geval van matige allergische rhinitis.

1.1.2.3. Wat besluit de jury?

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)

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

1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Kinderen

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Systemische toediening

Naast volwassenen werden er ook klinische studies uitgevoerd bij kinderen. Eén bron vermeldt dat er geen leeftijdsbeperking is voor het gebruik van antihistaminica van de tweede generatie bij kinderen (ARIA 2008, aanbeveling 1A).

In de pediatrie vormt sedatie een bron van bezorgdheid. De richtlijnen waarschuwen tegen een mogelijke sedatie bij kinderen in de schoolplichtige leeftijd wat zou kunnen leiden tot leerproblemen en prestatieverlies. Dat is ook de reden waarom orale antihistaminica van de eerste generatie worden afgeraden bij kinderen. (Sur 2010, ARIA 2008: aanbeveling 1A). Wat de antihistaminica van de tweede generatie betreft, is er nog discussie over de mate van sedatie (Sur 2010, ARIA 2008).

Nasale toediening (neus)

Wat nasale toediening betreft, kunnen azelastine en olopatadine worden gebruikt vanaf respectievelijk 5 en 6 jaar, maar het zijn geen eerstelijnsbehandelingen omwille van hun hogere kostprijs, lokale bijwerkingen en een geringere therapeutische doeltreffendheid bij kinderen (Sur 2010: aanbeveling 1A).

b) Wat zeggen de studies?

Een andere studie waarschuwt tegen het gebruik van antihistaminica van de eerste generatie bij kinderen (Borres 2009). Hoewel kinderen en jonge patiënten onderbehandeld kunnen worden, raadt men aan om altijd een medische diagnose te stellen vooraleer een medicamenteuze behandeling op te starten. (GRADE C)

In tegenstelling tot de antihistaminica van de eerste generatie, wordt de tweede generatie beschouwd als relatief betrouwbaar bij kinderen. In de pediatrie zijn echter niet voor alle antihistaminica dezelfde ervaringen opgedaan. De meest bestudeerde zijn loratadine, cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, desloratadine en montelukast (laatstgenoemd vooral in het kader van astma). Ze worden het meest bestudeerd in vergelijking met een placebo. Er bestaan vergelijkende studies met een beperkt aantal patiënten voor cetirizine versus ketotifeen, oxatomide en/of montelukast waarin het verschil tussen de therapeutische resultaten minimaal is. (Phan 2009) (GRADE B)

De kinetiek van desloratadine, fexofenadine en levocetirizine werd voldoende onderzocht en hieruit werd een aangepaste posologie voor kinderen afgeleid. (Devillier 2008) (GRADE B)

Schad en Skoner (2008) pleiten voor het gebruik van antihistaminica van de tweede generatie in het geval van allergische rhinconjunctivitis. Bij aangepaste doses zijn cetirizine, desloratadine en fexofenadine significant meer doeltreffend dan een placebo bij pediatrie patiënten. (Schad 2008) (GRADE C)

Het effect op oculaire symptomen bij kinderen werd niet onderzocht voor alle antihistaminica. Positieve effecten werden gemeld voor cetirizine, fexofenadine, levocetirizine en loratadine, maar jammer genoeg zijn er geen details over de evaluatiecriteria. (del Cuvillo 2009) (GRADE C)

Rupatadine werd voornamelijk bestudeerd bij volwassenen die lijden aan persisterende en seizoensgebonden allergische rhinitis. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 12 jaar wordt niet aanbevolen. (Katiyar 2009). (GRADE C)

Kinderen die lijden aan persisterende allergische rhinitis (6-12 jaar; n=80) ondervonden een significante verbetering van hun symptomen met cetirizine (10 mg/dag) of levocetirizine (5 mg/dag) vergeleken met placebo. De therapie duurt 12 weken. Cetirizine verlaagt het aantal eosinofielen in sterkere mate dan levocetirizine. Het nasale piekdebiet verbetert ook aanzienlijk. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. (Lee 2009) (GRADE C)

Zowel chlorfeniramine (4 mg) als cetirizine (10 mg) verhoogt de reactietijd in vergelijking met een placebo (n=24; 7-14 jaar; cross-over). Een analoge visuele schaal werd gebruikt om de ondervonden slaperigheid te evalueren. De kinderen meldden geen sterkere slaperigheid. (Ng 2004) (GRADE B)

Ondanks een lange ervaring met de antihistaminica van de tweede generatie, verkiest Scadding (2005) intranasale corticosteroiden voor kinderen met allergische rhinitis. Intranasale corticosteroiden hebben een superieur effect op nasale symptomen zoals niezen, jeuk, verstopping en neusloop. Deze twee groepen geneesmiddelen geven daarentegen een beter resultaat dan leukotrienreceptorantagonisten. (Scadding 2005) (GRADE C)

Stewart (2008) verkiest intranasale corticosteroiden voor kinderen boven de 6 jaar. Voor kinderen vanaf 2 jaar kunnen mometasonfuroaat en flicasonfuroaat gebruikt worden. Fluticasonpropionaat is geschikt voor kinderen vanaf 4 jaar. De intranasale corticosteroiden zijn even doeltreffend als antihistaminica voor oculaire symptomen zoals irritatie, branderigheid, roodheid en traanogen. (Stewart 2008) (GRADE C)

Het risico van groeiachterstand met de intranasale corticosteroïden is beperkt want de doses zijn zwak en slechts een klein deel bereikt de systemische circulatie. Vandaag de dag wordt de voorkeur gegeven aan fluticason en mometason omwille van hun zwakke biologische beschikbaarheid, respectievelijk 2% en <0,1%. Als men rekening houdt met de risico/batenverhouding kunnen de antihistaminica van de tweede generatie ook beschouwd worden als een geldige optie. De antihistaminica van de eerste generatie moeten worden vermeden omwille van de slaperigheid die ze veroorzaken. Montelukast en de nasale decongestiva hebben slechts een beperkte plaats bij de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen (Scadding 2005). (GRADE C)

Er is geen bewijs dat het toevoegen van antihistaminica als 'add-on' therapie bij intranasale corticosteroïden bij kinderen die lijden aan persisterende of seizoensgebonden allergische rhinitis, enig voordeel oplevert. De antihistaminica kunnen bijwerkingen veroorzaken en verhogen de kostprijs van de therapie. (Nasser 2010) (GRADE C (erg zwak))

Alle oculaire antihistaminica kunnen worden gebruikt bij kinderen. Voor olopatadine (≥ 3 jaar) en azelastine (≥ 4 jaar), wordt een leeftijd gespecificeerd in de literatuur. In deze samenvatting van studies werd geen onderscheid gemaakt tussen persisterende of seizoensgebonden rhinoconjunctivitis. (del Cuavillo 2009) (GRADE C)

Zwangere vrouwen

a) Wat zeggen de richtlijnen?

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

b) Wat zeggen de studies?

Voor zwangere vrouwen bestaat de belangrijkste maatregel uit het vermijden van allergenen die een allergische rhinitis kunnen uitlokken.

Er zijn geen elementen die erop wijzen dat de intranasale corticosteroïden aangeboren misvormingen kunnen veroorzaken; budesonide wordt beschouwd als de eerste keuze. De orale antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens de eerste 3 maanden van de zwangerschap. Hoewel er meer ervaring is opgedaan met de antihistaminica van de eerste generatie bij zwangere vrouwen kan het gebruik van antihistaminica van de tweede generatie, zoals cetirizine of loratadine worden overwogen. Deze twee moleculen kregen van de FDA code "B" toegewezen (d.w.z. geen teratogenese of risico's voor de foetus opgemerkt in preklinische studies, maar geen resultaten uit gecontroleerde studies bij mensen beschikbaar). Het artikel somt 97 studies op, zonder echter het aantal blootgestelde patiënten te specificeren. Daarom blijft het niveau van bewijskracht zwak (Vlastarakos 2008). (GRADE C)

Gilbert (2005) publiceerde een samenvatting over het gebruik van antihistaminica bij zwangere vrouwen met allergische rhinitis. In totaal werden 11.007 patiënten blootgesteld, vooral aan de oudere antihistaminica: bromfeniramine, difenhydramine en hydroxyzine. Hun conclusie is dat de antihistaminica van de eerste generatie de eerstekeuzebehandeling zijn op het vlak van veiligheid voor de behandeling van allergische rhinitis bij zwangere vrouwen. De kwaliteit van de bewijzen kan als matig worden beschouwd omdat het aantal geobserveerde patiënten vergelijkbaar is met de 'Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling' van het EMA (European Medicines Agency). Zie: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/05/WC500090975.pdf (GRADE B)

De antihistaminica van de tweede generatie blijven nochtans tweede keuze wat betreft de veiligheid voor zwangere vrouwen, omwille van de beperkte ervaring met deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Bij de antihistaminica van de tweede generatie was loratadine het best bestudeerde. Er is geen indicatie waaruit blijkt dat het gebruik aangeboren misvormingen zou teweegbrengen (2.147 blootgestelde vrouwen) (Gilbert 2005). (GRADE B)

1.1.3.2. Wat zegt de deskundige?

Volgende punten werden vermeld:

Wat betreft het gebruik bij kinderen:

- natriumcromolyn via nasale weg is betrouwbaar
- de orale antihistaminica van de tweede generatie zijn betrouwbaar
- langdurig gebruik van nasale corticosteroïden vereist toezicht op de groei
- montelukast en de nasale decongestiva hebben een beperkte plaats bij de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen

Wat zwangerschap in het bijzonder betreft:

- Vermijd allergenen in de mate van het mogelijke
- De orale antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens het eerste zwangerschapstrimester, cetirizine en loratadine kregen de code "B" toegewezen door het FDA (preklinische ervaringen toonden geen teratogeniciteit)
- De nasale corticosteroïden werden niet geassocieerd met aangeboren afwijkingen. Voor behandeling wordt gekozen voor budesonide.

1.1.3.3. Wat besluit de jury ?

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. De richtlijnen waarschuwen met name voor de mogelijke sedatie van kinderen in de schoolplichtige leeftijd. (GRADE A, sterke aanbeveling) Het gebruik van orale H₁-antihistaminica van de eerste generatie wordt niet aanbevolen bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

In tegenstelling tot antihistaminica van de eerste generatie worden de tweede generatie H₁-antihistaminica beschouwd als relatief betrouwbaar bij kinderen. Dezelfde ervaring is echter niet beschikbaar voor alle H₁-antihistaminica 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.

Eén bron (ARIA 2008) vermeldt dat er geen leeftijdsbeperking is voor het gebruik van antihistaminica van de tweede generatie bij kinderen. (GRADE A, sterke aanbeveling) De jury benadrukt echter, op basis van informatie vermeld in de wetenschappelijke bijsluiters, dat sommige antihistaminica van de tweede generatie niet aanbevolen worden vóór een bepaalde leeftijd rekening houdend met het gebrek aan gegevens met betrekking tot doeltreffendheid en veiligheid.

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 bovenvermeld 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? ((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Doeltreffendheid / doelmatigheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

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

Hoge concentraties geneesmiddel kunnen worden bereikt in de nasale mucosa, met een minimaal risico voor systemische nevenwerkingen. Intranasale corticoïden werken in op alle symptomen van allergische rhinitis, ook op de oculaire. 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. (ARIA Guidelines 2008) (GRADE A)

Het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) neemt een meer gematigde houding aan. De keuze voor intranasale corticoïden, antihistaminica of cromoglycaat hangt af van de specifieke activiteit van de geneesmiddelen, de aard van de symptomen en de ernst ervan. (NHG 2006) (GRADE A)

De 'National Guideline Clearing House' (Allergic rhinitis 2007) (GRADE A) schuift intranasale corticoïden als de meest krachtige medicatie naar voor bij allergische rhinitis voor controle van irritatie, niezen, neusloop en neuscongestie. Volgens dezelfde bron verbeteren oculaire symptomen niet met intranasale corticoïden.

De Transparantiefiche over hooikoorts 2008, (GRADE A) neemt een tussenliggende houding aan: intranasale corticoïden verdienen de voorkeur bij nasale symptomen en presteren op gelijk niveau met perorale antihistaminica wat oculaire symptomen betreft.

Antihistaminica worden beschouwd als tweedekuzebehandeling. (Sur 2010) (GRADE A)

b) Wat zeggen de studies?

Verdere gegevens uit overzichtsuit artikels en klinische studies

Weiner (1998) schoof al vroeg de intranasale corticosteroïden naar voor als eerstelijns therapie bij allergische rhinitis omdat ze de nasale symptomen beter zouden onderdrukken. Op oculaire symptomen hebben beide (antihistaminica en intranasale corticosteroïden) ongeveer dezelfde

werkzaamheid. Intranasale corticoïden zijn volgens de auteur meer doelmatig dan antihistaminica. Budesonide, beclomethasone, fluticasone en triamcinolone werden besproken als intranasale corticoïden en dexchlorpheniramine, terfenadine, astemizole, loratadine en cetirizine als antihistaminica. Dit overzicht moet gesitueerd worden in de tijd. Een aantal antihistaminica is immers niet meer op de markt (Weiner 1998) (GRADE B).

Nieuwere intranasale corticosteroïden fluticasone propionaat, mometasone furoaat, ciclesonide en fluticasone furoaat komen dicht bij het vervullen van de criteria voor de ideale intranasale corticosteroïden: sterke affiniteit voor glucocorticoïd receptoren, sterke specificiteit en intrinsieke activiteit, lage systemische beschikbaarheid, hoog eerste passage effect en snelle eliminatie uit de systemische circulatie. Eenmalige dagelijkse dosering vervolledigt dit palet. De auteur geeft jammer genoeg geen harde bewijzen voor deze farmacodynamische eigenschappen (Derendorf 2008) (lage GRADE C).

Zowel olopatadine 0,6% nasale spray als fluticasone propionaat 50 µg gaven resultaat bij nasale en oculaire symptomen van volwassen patiënten met allergische rhinitis. De therapie duurde 2 weken. Er waren geen significante verschillen tussen beide behandelingen. Olopatadine werkte wel sneller en krachtiger. Olopatadine is niet als neusspray verkrijgbaar in België (Kaliner 2009) (GRADE A).

De combinatie mometasone furoaat intranasaal + loratadine en mometasone in monotherapie zijn doeltreffender dan loratadine alleen en placebo. Totale nasale symptom score en totale score (nasaal en niet nasaal) werden genomen als criteria (Anolik 2008) (GRADE B).

Aanvullende gegevens over oculaire symptomen

De discussie over oculaire symptomen wordt in verschillende overzichtsartikelen behandeld.

Er bestaat op zijn minst discussie over het effect van intranasale corticosteroïden bij oculaire symptomen. Nasaal mometasone furoaat (MFNS) had een positieve invloed op oculaire symptomen (placebo-gecontroleerd onderzoek over gemiddeld 15 dagen) in geval van seizoensgebonden allergische rhinitis. De algemene symptom score zowel als afzonderlijke symptomen (tranen van de ogen) evolueerden gunstig. MFNS schept dus perspectief, niet alleen voor nasale maar ook voor oculaire symptomen (Bielory 2008, Naclerio 2008) (GRADE B).

De resultaten worden bevestigd door De Wester (2003) voor fluticasone propionaat (GRADE C, lage graad van evidentie door de voornamelijk kwalitatieve benadering).

Niet iedere auteur is overtuigd van de doeltreffendheid van intranasale corticosteroïden bij oculaire symptomen. Er bestaat belangrijke heterogeniteit tussen de studies. Doeltreffendheid bij oculaire symptomen mag niet zonder meer als een klasse-effect worden beschouwd. Beclomethasone, budesonide, ciclesonide, mometasone, triamcinolone en fluticasone werden bestudeerd. De meest overtuigende resultaten werden geboekt met fluticasone furoaat bij een voldoende aantal patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Meer prospectief onderzoek is nodig om intranasale corticosteroïden onderling te vergelijken (Keith 2009) (GRADE B).

Doelmatigheid

De kosten-effectiviteit van intranasale corticosteroïden bij allergische rhinitis werd onderzocht door vijf economische evaluaties (Keith 2000, Kozma 1996b, Lange 2005, Nash 2000, Stahl 2000). Deze economische evaluaties hadden belangrijke methodologische beperkingen, wat het moeilijk maakt om valide conclusies te trekken. De beperkingen hielden in dat niet alle relevante kosten werden berekend, dat de tijdshorizon kort was en dat nevenwerkingen van behandeling niet in rekening werden gebracht. Drie studies berekenden een gemiddelde kosten-effectiviteitsratio (Kozma 1996b, Lange 2005, Nash 2000), ook al zijn gemiddelde ratios niet relevant voor besluitvorming. Inzicht in de kosten-effectiviteit van een behandeling houdt in dat de bijkomende kosten en bijkomend gezondheidseffect van de behandeling wordt berekend in vergelijking met een alternatief. Dit vergt de berekening van een incrementele in plaats van een gemiddelde kosten-effectiviteitsratio. (GRADE B)

Twee economische evaluaties hebben de kosten-effectiviteit berekend van intranasale corticosteroïden in vergelijking met antihistaminica bij allergische rhinitis. Beide studies toonden aan dat corticosteroïden effectiever en goedkoper zijn dan antihistaminica (Kozma 1996b, Nash 2000).

Bovendien concludeerde een derde economische evaluatie dat budesonide aqueous nasal spray de meest kosten-effectieve behandeling is bij allergische rhinitis in vergelijking met drie andere intranasale corticosteroiden en drie antihistaminica (Lee 2004).

Een literatuurstudie besloot dat de literatuur de klinische superioriteit van intranasale corticosteroiden documenteert in vergelijking met tweede-generatie en derde-generatie antihistaminica (Hadley 2003). Omwille van het feit dat corticosteroiden goedkoper zijn dan deze generaties van antihistaminica, argumenteerden de auteurs dat intranasale corticosteroiden kosten-effectief zijn in vergelijking met tweede-generatie en derde-generatie antihistaminica. Dergelijke conclusies dienen echter gevalideerd te worden in toekomstig onderzoek dat een volledige economische evaluatie effectief uitvoert. Om deze reden hebben de vier laatste studies slechts een bewijskracht GRADE B.

Duur van de behandeling

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Binnen 3 tot 10 dagen zijn 60-90% van de patiënten zonder klachten (GRADE A). Preventief gebruik één week voor de start van het pollenseizoen wordt aanbevolen (GRADE C) (Transparantiefiche 2008).

b) Wat zeggen de studies?

Hatipoglu (2008) breekt een lans voor een betere klassificatie van chronische rhinosinusitis en een therapie aangepast aan de daarmee gepaard gaande inflammatoire parameters. De auteur maakt van het al of niet aanwezig zijn van polyposis een belangrijk kenmerk. Intranasale corticoïden blijven evenwel een valabele therapie voor het remediëren van nasale symptomen met of zonder polyposis. De duur van de therapie varieerde van 11 dagen tot 26 weken. Zowel budesonide, fluticasone als dexamethasone werden ingezet. Er traden geen majeure neveneffecten op. (Hatipoglu 2008) (GRADE C; zeer lage evidentie door niet specificeren van de studiedesign en de P-waarden)

Intranasale corticoïden werken in op neuscongestie door de overgevoeligheid te verminderen. Therapeutische doeltreffendheid van budesonide en mometasone werd geëvalueerd na minstens één week. Preventieve behandeling ligt daardoor voor de hand. (Marple 2008) (GRADE C (zeer lage evidentie))

Anderzijds blijft mometasone furoaat doeltreffend wanneer patiënten zelf hun dosis mogen bepalen in functie van de symptomen (studieduur 6 weken). Deze vaststelling pleit eerder voor een intermitterende therapie (Kahn 2010) (GRADE C).

Een lag-tijd van 4 tot 7 uur werd gerapporteerd voor intranasale corticosteroiden. Verminderen van de cellulaire ontsteking kan nog langer duren. Anderzijds bestaat er meer kans op corticale suppressie bij continu gebruik (corticale suppressie werd gemeld bij 4% van de patiënten op mometasone). Continue therapie kan het comfort van patiënten dienen (Laekeman 2010) (GRADE C).

Veiligheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Langdurig gebruik van intranasale corticoïden is veilig bij volwassenen. De 'National Guideline Clearinghouse on allergic rhinitis' (2008) bevestigt dat intranasale corticoïden een gunstige risicobaten verhouding hebben en volgen daarmee het algemeen standpunt van de meeste richtlijnen (Sur 2010) (GRADE A).

b) Wat zeggen de studies?

Neveneffecten van intranasale corticosteroïden zijn voornamelijk lokaal. Ze worden als mild tot matig bestempeld en verschillen niet wezenlijk van placebo. Studies met mometasone furoaat, fluticasone propionaat, budesonide en triamcinolone acetonide gaven geen systemische neveneffecten zoals vertraging van de groei bij kinderen, verminderde botdichtheid of cataract. Cortisolspiegels werden in 11 van de 15 studies gemeten. Knemometrie werd uitgevoerd in 3 van 15 studies (Demoly 2008) (GRADE B).

De veiligheid van intranasale corticoïden werd onderzocht bij gezonde volwassenen, kinderen (vanaf 2 à 3 jaar oud) en volwassen patiënten met seizoensgebonden of persisterende allergische rhinitis. Met een dosisequivalent van ≤ 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (volwassenen) of ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (kinderen) is de onderdrukking van de bijnieren minimaal. Studies met fluticasone, budesonide, triamcinolone en mometasone werden geïnccludeerd. (Bruni 2009) (GRADE B).

Mometasone furoate (200 $\mu\text{g}/\text{dag}$) is effectief, veilig en wordt goed verdragen in een populatie van jongeren (12-17 jaar) met seizoensgebonden allergische rhinitis. De totale nasale symptoomscore werd als primaire uitkomst genomen met een studieduur van 15 dagen (Anolik 2009b) (GRADE B).

Langdurig gebruik (één jaar) van 110 μg fluticasone furoaat per dag door patiënten van minstens 12 jaar gaf een gelijkaardig patroon qua nevenwerkingen in adolescenten en volwassenen met persisterende allergische rhinitis. Er waren geen tekenen van systemische penetratie (Rosenblut 2007) (GRADE B).

Een dosis van 100 μg mometasone furoaat éénmaal daags wordt goed verdragen door kinderen van 6-11 jaar met persisterende allergische rhinitis. Systemische penetratie was verwaarloosbaar en er werden ook geen tekenen gezien van onderdrukking van de bijnierschors (Ratner 2009) (GRADE B).

In de studies besproken door Hatipoglu (2008) traden geen majeure neveneffecten op. De duur van de therapie varieerde van 11 dagen tot 26 weken. Zowel budesonide, fluticasone als dexamethasone werden ingezet. (Hatipoglu 2008) (GRADE C; zeer lage evidentie door niet specificeren van de studiedesign en de P-waarden).

Intranasale corticoïden verbeteren slaperigheid overdag bij (meestal seizoensgebonden) allergische rhinitis. Ze kunnen ook profylactisch ingezet worden bij pollinosis. In het overzicht wordt enkel vergeleken met het nieuwere antihistaminicum olopatadine, waarvan de sedatieve eigenschappen bij systemische toediening bekend zijn (Okano 2009) (GRADE C).

Fluticasone bestaat in België onder de vorm van twee esters: furoaat (Avamys®) en propionaat (Flixonase Aqua®). Ze zijn allebei doeltreffend bij allergische rhinitis. De meeste patiënten in de studie verkozen de organoleptische kenmerken van het furoaat boven deze van het propionaat na één week behandeling. (Meltzer 2010) (GRADE B).

1.2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Ondanks het feit dat er voor de behandeling van rhinitis richtlijnen beschikbaar zijn, komt onderbehandeling veel voor (Maurer 2007). In Europa is onderbehandeling van allergische rhinitis een gevolg van onderdiagnose evenals van vooroordelen van patiënten tegen sommige anti-allergische behandelingen. Een therapie gebaseerd op de richtlijnen zorgt voor een betere symptoomcontrole en een verbeterde levenskwaliteit dan een behandeling die niet gebaseerd is op de richtlijnen (Bousquet 2010). Het ARIA-document bevat een op bewijzen gebaseerd behandelingsalgoritme (Figuur 1 – pag. 18) (Bousquet 2008), dat vereenvoudigd/gewijzigd werd door de BSACI (Figuur 2 – pag. 19) (Scadding 2008).

De beschikbare therapeutische modaliteiten en hun belangrijkste voordelen en nadelen worden hieronder beschreven. Samengevat: intranasale corticosteroïden zijn de meest doeltreffende middelen zoals bewezen door 3 meta-analyses (Weiner 1998, Yanez 2002, Wilson 2001) en zijn gelijkwaardig aan de combinatie van een antihistamine en een antileukotriën (Wilson 2001). Nasale of orale antihistaminica van de tweede generatie worden aanbevolen voor milde allergische rhinitis, of als alternatief voor intranasale corticosteroïden. Intranasale corticosteroïden moeten worden gebruikt voor

matige tot ernstige rhinitis, zelfs bij kinderen, op voorwaarde dat de groei bij jonge kinderen tijdens een langdurige behandeling wordt gecontroleerd.

Moleculen: fluticasonefuroaat, mometasonefuroaat, fluticasonepropionaat, ciclesonide, triamcinolone acetonide, flunisolide, beclametonedipropionaat - *als sprays*
fluticasonepropionaat, betamethasone - *als druppels*

Specifieke opmerkingen:

- nieuwere moleculen (fluticasonefuroaat, mometasonefuroaat, fluticasonepropionaat, ciclesonide) komen dicht bij het vervullen van de criteria voor de ideale intranasale steroïden: sterke affiniteit en selectiviteit voor glucocorticoïdreceptoren, lage systemische biologische beschikbaarheid, hoog eerste passage effect en snelle eliminatie uit de systemische circulatie.
- geen bewijs voor superioriteit van de ene molecule ten aanzien van de andere
- aanbevolen eerstelijnsbehandeling voor matige/ernstige allergische rhinitis
- toevoegen van orale corticosteroïden geeft slechts een beperkt gunstig effect
- er zijn geen harde bewijzen voor het niet-beïnvloeden van de groei bij kinderen; controleren van groei aanbevolen (vooral voor gecombineerde intranasale- en inhalatiecorticosteroïden (geassocieerd astma))

Bijwerkingen:

- incidentie van epistaxis (neusbloeding) gemeld van 17-23% (met placebo nasale spray die neusbloeding induceert in 10-15%)
- minimale effecten van intranasale corticosteroïden, op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wanneer < 800 µg/dag aan volwassenen en < 400 µg/dag aan kinderen wordt gegeven

Voordelen:

- Meest krachtige anti-inflammatoire behandeling, met snelle start van de werking (15 minuten)
- Sterke onderdrukking van alle nasale (waaronder neusverstopping) en conjunctivale symptomen
- Superieur aan andere farmacologische behandelingen
- Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit
- Minimale biologische beschikbaarheid met meest recente moleculen (fluticasonefuroaat, mometasonefuroaat, fluticasonepropionaat, ciclesonide)

Nadelen:

- Plateau bij de reductie van symptomen kan verschillende dagen duren
- Incorrect gebruik leidt tot het falen van de behandeling of bijwerkingen zoals neusbloedingen

1.2.1.3. Wat besluit de jury?

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 antileucotriëen of een cromoon (GRADE A, zwakke aanbeveling).

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 (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 persisterende 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?

1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er bestaat geen evidentie om het ene corticoïd boven het andere te verkiezen bij de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. Beclomethasone, mometasone, fluticasone en triamcinolone werden met elkaar vergeleken. Wat veiligheid betreft komen neusbloedingen voor in 17 tot 23% van de gevallen. Ook bij placebo-sprays komt deze nevenwerking voor (10-15%). Onderdrukking van de endogene cortisolproductie werd gemeld voor fluticasone. Er werd geen significante onderdrukking gemeld van de bijniercortex met triamcinolone, beclomethasone, budesonide of mometasone. Er bestaat weinig evidentie voor de inhibitie van skeletale groei (enkel gemeld bij beclomethasone). Jammer genoeg werden de doses, de leeftijd van de patiënten en de duur van de therapie niet steeds vermeld. Daarom is de evidentie laag (Waddell 2003) (GRADE C).

Twee literatuurstudies stelden dat de gelijke werkzaamheid en veiligheid van verschillende intranasale corticosteroïden bij de behandeling van allergische rhinitis gedocumenteerd is. Er is echter weinig onderzoek naar de economische en humane aspecten van deze geneesmiddelen en de resultaten van bestaande studies zijn niet eensluidend (Gupchup 2005, Herman 2007). De literatuur toont niet aan dat een of ander specifiek intrasasaal corticosteroïd beschikt over een superieure kosten-effectiviteit. Dit is het gevolg van het ontbreken van directe vergelijkingen tussen de verschillende intranasale corticosteroïden. (GRADE C)

Nieuwere intranasale corticosteroïden fluticasone propionaat, mometasone furoaat, ciclesonide en fluticasone furoaat komen dicht bij het vervullen van de criteria voor de ideale intranasale corticosteroïden: sterke affiniteit voor glucocorticoïd receptoren, sterke specificiteit en intrinsieke activiteit, lage systemische beschikbaarheid, hoog eerste passage effect en snelle eliminatie uit de systemische circulatie. Eénmalige dagelijkse dosering vervolledigt dit palet. De auteur geeft jammer genoeg geen harde bewijzen voor deze farmacodynamische eigenschappen (Derendorf 2008) (GRADE C).

Niet iedere auteur is overtuigd van de doeltreffendheid van intranasale corticosteroïden bij oculaire symptomen. Er bestaat belangrijke heterogeneïteit tussen de studies. Doeltreffendheid bij oculaire symptomen mag niet zonder meer als een klasse-effect worden beschouwd. Beclomethasone, budesonide, ciclesonide, mometasone, triamcinolone en fluticasone werden bestudeerd. De meest overtuigende resultaten werden geboekt met fluticasone furoaat bij een voldoende aantal patiënten

met seizoensgebonden allergische rhinitis. Meer prospectief onderzoek is nodig om intranasale cortico-steroïden onderling te vergelijken (Keith 2009) (GRADE B).

1.2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Moleculen: fluticasonfuroaat, mometasonfuroaat, fluticasonpropionaat, ciclesonide, triamcinolone acetonide, flunisolide, beclametonedipropionaat - *als sprays*
fluticasonpropionaat, betamethasone - *als druppels*

Specifieke opmerkingen:

- nieuwere moleculen (fluticasonefuroaat, mometasonefuroaat, fluticasonepropionaat, ciclesonide) komen dicht bij het vervullen van de criteria voor de ideale intranasale steroïden: sterke affiniteit en selectiviteit voor glucocorticoïdreceptoren, lage systemische biologische beschikbaarheid, hoog eerste passage effect en snelle eliminatie uit de systemische circulatie.
- geen bewijs voor superioriteit van de ene molecule ten aanzien van de andere
- incidentie van epistaxis (neusbloeding) gemeld van 17-23% (met placebo nasale spray die neusbloeding induceert in 10-15%)
- minimale effecten van intranasale corticosteroïden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wanneer < 800 µg/dag aan volwassenen en < 400 µg/dag aan kinderen wordt gegeven

1.2.2.3. Wat besluit de jury?

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?

1.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Bij kinderen moeten we rekening houden met mogelijke beïnvloeding van de groei (ARIA 2008) (GRADE A). Lichte achterstand in groei kan optreden bij kinderen die meer dan één jaar lang intranasale corticoïden moeten gebruiken. Nochtans werd zo'n effect niet gezien bij fluticasone propionaat of mometasone furoaat. Niettemin zal bij pediatrische patiënten langdurig gebruik vermeden worden.

b) Wat zeggen de studies?

Meer dan 900 pediatrische patiëntjes (6-11 jaar) werden in een overzichtsstudie opgenomen. De duur van de geïncludeerde klinische onderzoeken varieerde van 2 tot 12 weken. Er werden geen verschillen in plasma cortisol gevonden zonder of met intranasale corticoïden. Omdat het hier gaat over een surrogaatparameter voor groei is de evidentie laag (Meltzer 2009) (GRADE C).

Neveneffecten van intranasale corticosteroïden zijn voornamelijk lokaal. Ze worden als mild tot matig bestempeld en verschillen niet wezenlijk van placebo. Studies met mometasone furoaat, fluticasone propionaat, budesonide en triamcinolone acetonide gaven geen systemische neveneffecten zoals vertraging van de groei bij kinderen, verminderde botdichtheid of cataract. Cortisolspiegels werden in 11 van de 15 studies gemeten. Knemometrie werd uitgevoerd in 3 van 15 studies (Demoly 2008) (GRADE B).

Het risico op onderdrukking van de groei is laag voor intranasale corticoïden, omdat lage doseringen worden gebruikt en slechts weinig tot in de algemene circulatie doordringt. Fluticasone en mometasone worden bij voorkeur gebruikt omwille van hun lage systemische biologische beschikbaarheid (respectievelijk 2% en < 0,1%). (Scadding 2005) (GRADE B)

De veiligheid van intranasale corticoïden werd onderzocht bij gezonde volwassenen, kinderen (vanaf 2 à 3 jaar oud) en volwassen patiënten met seizoensgebonden of persisterende allergische rhinitis. Met een dosisequivalent van ≤ 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (volwassenen) of ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (kinderen) is de onderdrukking van de bijniere minimaal. Studies met fluticasone, budesonide, triamcinolone en mometasone werden geïnccludeerd. (Bruni 2009) (GRADE B)

1.2.3.2. Wat zegt de deskundige?

Er zijn geen harde bewijzen voor het niet-beïnvloeden van de groei bij kinderen; het controleren van de groei is aanbevolen (vooral voor gecombineerde intranasale- en inhalatiecorticosteroiden).

Minimale effecten van intranasale corticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wanneer < 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ aan volwassenen en < 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ aan kinderen wordt gegeven.

1.2.3.3. Wat besluit de jury?

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?

1.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Gelijktijdige behandeling met geïnhaleerde corticoïden stelt mogelijks problemen. Er moet wel rekening worden gehouden met kinetische factoren. Kinderen metaboliseren budesonide 40% sneller dan volwassenen. Algemeen veroorzaken intranasale corticoïden zelden onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Observatie van de groei blijft wel nuttig, omdat deze groei vertraagd kan zijn bij kinderen, ook al is de hypothalamus-hypofyse-bijnieras niet significant onderdrukt. Mogelijk verminderen intranasale corticoïden de benodigde dosis inhalatiecorticoïd bij astma. Deze overzichtsstudie beschouwt onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras als een surrogaat parameter (Bruni 2009) (GRADE B).

1.2.4.2. Wat zegt de deskundige?

Er zijn geen harde bewijzen voor het niet-beïnvloeden van de groei bij kinderen; het controleren van de groei is aanbevolen (vooral voor gecombineerde intranasale- en inhalatiecorticosteroiden).

Minimale effecten van intranasale corticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wanneer < 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ aan volwassenen en < 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ aan kinderen wordt gegeven.

1.2.4.3. Wat besluit de jury?

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 inhalatiecorticoiden, 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 leukotrieenreceptorantagonisten bij allergische rhinoconjunctivitis

Wat is de plaats van leukotrieenreceptorantagonisten in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis? ((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Doeltreffendheid/doelmatigheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Vooraf montelukast werd bij kinderen vanaf 6 jaar bestudeerd en bij volwassenen (ARIA guidelines 2008). Montelukast heeft een plaats in de therapie van allergische rhinitis. Het werd vergeleken met placebo en loratadine (ARIA 2008) (GRADE A).

Ook de 'National Guideline Clearing House' geeft een plaats aan montelukast (2007; GRADE B). Andere auteurs beschouwen montelukast als een tweede- of derdelijnstherapie (Sur 2010) (GRADE A).

Het Nederlandse Huisartsen Genootschap vermeldt montelukast niet. (NHG 2006)

Nasale symptomen en leefkwaliteit verbeteren ten opzichte van placebo. (Transparantiefiches 2008) (GRADE A)

Leukotrieenreceptorantagonisten zijn doeltreffender dan placebo wat nasale en oculaire symptomen betreft, equivalent aan orale H₁-antihistaminica en minder actief dan intranasale glucocorticosteroïden in de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis (ARIA 2008, National Guideline Clearing House 2007, GRADE A).

Er was geen verschil met loratadine voor alle nasale en oculaire symptomen en specifiek voor neuscongestie. Combinatie van beide geneesmiddelen gaf geen voordeel ten opzichte van beide geneesmiddelen afzonderlijk.

De activiteit van montelukast wordt niet beïnvloed door de concentratie aan pollen. Montelukast is niet steeds actiever dan placebo. Nasale zowel als bronchiale symptomen kunnen verbeteren. (ARIA 2008) (GRADE A).

b) Wat zeggen de studies?

Leukotrieenreceptorantagonisten werken iets beter dan placebo in de behandeling van allergische rhinitis. De meeste studies werden uitgevoerd met montelukast. Eén studie met zafirlukast werd gerapporteerd. Leukotrieenreceptorantagonisten zijn bijna even effectief als orale antihistaminica (vergelijking met loratadine, fexofenadine, cetirizine) en minder effectief dan intranasale corticosteroïden in het verbeteren van de symptomen en leefkwaliteit bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Gecombineerd met loratadine is het resultaat gelijkaardig aan intranasale corticosteroïden (Wilson 2004) (GRADE B).

Nayak & Langdon (2007) geven een overzicht van diverse klein- en grootschalige studies. Montelukast werd bestudeerd in monotherapie en in combinatie met antihistaminica bij seizoensgebonden en persisterende allergische rhinitis. De combinatie montelukast + loratadine verminderde de symptoomscore meer consistent, wat pleit voor inzetten van de combinatie. Toch presteert deze combinatie minder goed dan fluticasone propionaat. Montelukast + loratadine had een doeltreffendheid vergelijkbaar met fexofenadine + pseudo-efedrine, maar montelukast + loratadine verbeterde de slaapkwaliteit meer. Combinaties van montelukast met cetirizine, levocetirizine of desloratadine gaven betere resultaten dan montelukast alleen. Neusloop, niezen en irritatie van ogen en neus werden als criteria genomen. Montelukast + cetirizine gaf resultaten vergelijkbaar met

intranasaal mometasone en budesonide en de combinatie van geïnhaleerd en intranasaal beclomethasone. Beide therapieën (montelukast + cetirizine en fluticasone) hadden een vergelijkbaar effect bij neusirritatie, niezen en neusloop, maar niet bij neuscongestie (Nayak 2007) (GRADE B).

Wanneer astma optrad als comorbiditeit verbeterde montelukast de symptomen van beide aandoeningen (Nayak 2007) (GRADE C: zeer lage evidentie bij gebrek aan concrete data).

Er bestaat enige evidentie voor een verminderen van de nasale symptomen met 3,4% (BI 95% 2,5 to 4,2%) voor montelukast vergeleken met placebo. Montelukast is niet zo efficiënt als nasale corticosteroiden en antihistaminica. Daarom moet het beschouwd worden als tweedelijns therapie. (Grainger 2006) (GRADE B)

Monotherapie met montelukast is vooral geschikt voor patiënten met milde klachten en als een adjuverende therapie bij intranasale corticoiden (budesonide) en/of antihistaminica (desloratadine, levocetirizine, fexofenadine) voor patiënten met ernstiger symptomen. Montelukast werd gecombineerd met loratadine bij kinderen (7-14 jaar). Bij kinderen van 2 tot 6 jaar verbeterde montelukast nasale symptomen, nasale weerstand, nachtelijke slaapkwaliteit, irritatie en hyperemie van de conjunctiva. Bovendien verbeterden met montelukast ook de score voor leefkwaliteit bij rhinoconjunctivitis. Montelukast en cetirizine reduceerden het percentage eosinofielen in nasale uitstrijkjes. Er was een significant voordeel voor cetirizine wat neusirritatie betreft en voor montelukast wat de kwaliteit van de slaap 's nachts betreft (Storms 2007) (GRADE C: zeer lage kwaliteit door gebrek aan concrete data en mengeling met expert opinies).

Gegevens uit originele klinische studies

Klinische studies bevestigen grotendeels de gegevens uit overzichtsartikelen en richtlijnen. Montelukast verbetert beter dan placebo de specifieke leefkwaliteit bij patiënten met allergische rhinitis. Eindpunten hebben betrekking op oculaire en nasale symptomen, niet-nasale en niet-oculaire symptomen, slaapkwaliteit, activiteiten overdag en emoties (Cingi 2010) (GRADE B).

Een combinatie van loratadine + montelukast (L/M) verbeterde snel de symptomen waaronder neuscongestie bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. L/M verbeterde ook objectieve parameters en nasaal aanpassingsvermogen (patency). De frequentie van neveneffecten is laag en er werden geen ernstige neveneffecten gezien (Horak 2010) (GRADE B).

L/M (10 mg van elk) had een efficiëntie vergelijkbaar met pseudo-efedrine (PSE 240 mg), de traditionele orale standaard in geval van neuscongestie. De geïnccludeerde patiënten hadden seizoensgebonden allergische rhinitis. De duur van de therapie bedroeg 15 dagen. De combinatie was veiliger en werd beter verdragen dan pseudo-efedrine. L/M is een waardevol alternatief voor PSE bevattende samenstellingen, wegens zijn brede activiteit op allerlei symptomen van allergische rhinitis, goede tolerantie en geen gevaar voor misbruik (Prenner 2009) (GRADE A).

De doeltreffendheid van L/M (10 mg van elk) kan aanvaard worden als behandeling van allergische rhinitis. De resultaten werden vergeleken met deze van fenylefrine. Patiënten werden blootgesteld aan pollen (ragweed). De behandeling verzekert een farmacologische complementariteit. De combinatie was superieur aan deze met phenylefrine in het verlichten van neuscongestie en werd goed verdragen (Day 2009) (GRADE A).

Wanneer patiënten blootgesteld worden aan pollen (ragweed) geeft levocetirizine (5 mg) sneller therapeutische resultaten dan 10 mg montelukast: 2,5 uur na toedienen van geneesmiddelen werd effect gezien voor levocetirizine. De effectiviteit bleef behouden gedurende de 2 behandelingsdagen. Het majeur symptoom complex werd genomen als uitkomst (Patel 2008) (GRADE A).

Deze resultaten werden bevestigd in een andere studie met patiënten eveneens gevoelig voor onkruidpollen (ragweed). Levocetirizine (5 mg) heeft een hogere therapeutische doeltreffendheid dan montelukast (10 mg) gedurende de 24 uur observatie. Het majeur symptoom complex werd als primaire uitkomst geëvalueerd. Montelukast is verder een duurdere optie dan levocetirizine. Beide behandelingen hadden een bevredigend veiligheidsprofiel (Day 2008) (GRADE A).

L/M (10 mg van elk) vertoont een therapeutische complementariteit bij kinderen (6-15 jaar) met persisterende allergische rhinitis. De behandeling tegenover placebo duurde 3 weken (1 week

aanlooperperiode en 2 weken behandeling). Wegens het laag aantal patiënten is de evidentie laag (Watanasomsiri 2008) (GRADE C).

Gebruik bij gemengde pathologie: allergische rhinitis en astma

Montelukast add-on therapie is 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. De studie duurde 8 weken. De astmasymptomen werden geëvalueerd met gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten, wat de interne validiteit van de studie verhoogt. Montelukast (1x daags) werd goed verdragen. Evidentie is laag door de open design van de studie (Keith 2009) (GRADE C).

Montelukast en pseudo-efedrine verbeterden de leefkwaliteit en de nasale luchtstroom bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Montelukast blokkeert de werking van cysteïne leukotriënen, wat corticosteroïden niet doen. Er bestaat evidentie voor een doeltreffendheid van montelukast gelijkwaardig aan antihistaminica en pseudo-efedrine in geval van seizoensgebonden en persisterende allergische rhinitis en ook in astma. De doeltreffendheid zou nog toenemen naarmate de concentratie allergeen hoger ligt (Kim 2008) (GRADE C: zeer lage kwaliteit door gebrek aan concrete data en mengeling met expert opinies).

Er zijn geen echte kosten-effectiviteitsstudies voorhanden, doch in een studie heeft levocetirizine (5 mg) een hogere therapeutische doeltreffendheid dan montelukast (10 mg) en is montelukast verder een duurdere optie dan levocetirizine. (Day 2008) (GRADE A).

Eén economische evaluatie toonde aan dat levocetirizine effectiever en goedkoper was dan andere antihistaminica en dan montelukast, een leukotriënenreceptorantagonist (Goodman 2008) (GRADE B).

Duur van de behandeling

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Bepaalde bronnen pleiten voor een preventief gebruik van montelukast. Montelukast gecombineerd met cetirizine en gestart 6 weken voor het pollen seizoen, was effectief in het voorkomen van allergische rhinitis symptomen. De combinatie verminderde de inflammatie in de neusmucosa wanneer patiënten aan allergeen werden blootgesteld (ARIA 2008) (GRADE A).

b) Wat zeggen de studies?

Montelukast zou al vanaf de 2de dag werken bij eenmaal daagse toediening (Weinstein 2005) (GRADE C).

De vaste combinatie loratadine/montelukast (L/M; 10 mg van elk) verlicht de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis. Patiënten werden artificieel blootgesteld aan pollen (ragweed). De werking trad in 1,5 uur na toedienen (totale nasale symptoom score, neusloop, niezen, irritatie van de neus, totale niet nasale symptoom score). L/M verhoogde de nasale piekstroom. De combinatie werd goed verdragen en nevenwerkingen waren vergelijkbaar met placebo (Day 2009) (GRADE A).

Veiligheid

Wat zeggen de studies?

De nevenwerkingen van montelukast zijn kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar met placebo. De meest gerapporteerde nevenwerking is hoofdpijn (ongeveer 5% van de patiënten, montelukast en placebo). Andere nevenwerkingen die werden gemeld, zowel bij montelukast als bij placebo, zijn: infecties van de bovenste luchtwegen, droge mond, astenie/vermoeidheid, jeuk, sinusitis, nasofaryngitis, duizeligheid en huiduitslag. Er waren geen aanwijzingen voor enige interactie tussen montelukast en de geneesmiddelen waarmee het werd gecombineerd.

Er bestaan geïsoleerde rapporten van auto-immune vasculitis (Churg-Strauss syndroom) in astma-patiënten behandeld met montelukast en andere geneesmiddelen zoals fluticasone propionate, budesonide, Na-cromoglicaat, pranlukast en zileuton (Nayak 2007) (GRADE B).

De combinatie loratadine/montelukast (L/M 10 mg van elk) geeft niet meer slaperigheid overdag dan placebo. Ook de psychomotorische vaardigheid is vergelijkbaar met placebo. De studie werd wel uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. L/M had duidelijk minder invloed op de waakzaamheid dan difenhydramine (50 mg). De evidentie van deze bevinding is laag (Valk 2009; cf. inclusie van een beperkt aantal gezonde vrijwilligers) (GRADE C).

1.3.2. Wat zegt de deskundige?

De plaats van de leukotriëenreceptorantagonisten in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis kan teruggevonden worden in het algoritme van ARIA (Bousquet 2008) (zie figuur 1 – pag. 18).

Moleculen: leukotriëenreceptorantagonisten (montelukast en zafirlukast) en inhibitors van leukotriëensynthese (zileuton).

Specifieke opmerkingen:

- Specifieke tweedelijnsbehandelingsoptie bij allergische rhinitis + allergische astma add-on therapie
- Blokkeren van de werking van leukotriënen, wat niet het geval is voor corticosteroïden of anti-H₁
- Start van de werking op de 2de dag van de eenmaal daagse therapie
- Minder doeltreffend als topische corticosteroïden of orale antihistaminica
- Montelukast add-on therapie bij inhalatiecorticosteroïden is doeltreffend voor het controleren van rhinitis en astma
- Het toevoegen van orale antihistaminica aan leukotriëenreceptorantagonisten geeft geen gunstig effect

Voordelen:

- Doeltreffend bij neusverstopping, neusloop en conjunctivale symptomen
- Doeltreffend bij bronchiale symptomen bij patiënten met allergische rhinitis
- Wordt over het algemeen goed verdragen

Nadelen:

- Niet consistent doeltreffend
- Incidentele meldingen van bijwerkingen zoals hoofdpijn, gastro-intestinale symptomen, rash en Churg-Strauss-syndroom

1.3.3. Wat beslist de jury?

Leukotriëenreceptorantagonisten zijn doeltreffender dan placebo wat nasale en oculaire symptomen betreft, mogelijks equivalent aan orale H₁-antihistaminica en minder actief dan intranasale glucocorticosteroïden 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 corticosteroïden (GRADE B, zwakke aanbeveling).

Montelukast is niet zo efficiënt als nasale corticosteroïden 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 asthma 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 leucotrienreceptorantagonisten.

1.4. Gebruik van cromolyn sodium bij allergische rhinoconjunctivitis

Wat is de plaats van cromolyn sodium in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis? ((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Doeltreffendheid / doelmatigheid

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Natriumcromoglicaat is matig effectief bij nasale symptomen en effectief bij oculaire symptomen. De bewijskracht is van niveau GRADE A voor seizoensgebonden en persisterende allergische rhinoconjunctivitis bij volwassenen. Voor kinderen bereikt de bewijskracht niveau GRADE A voor seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis en niveau GRADE B voor persisterende allergische rhinoconjunctivitis (ARIA 2008).

Alhoewel natriumcromoglicaat effectiever is dan placebo, werkt het minder sterk dan intranasale corticoïden. Het effect treedt op na enkele dagen therapie (National Guideline Clearinghouse 2007, Transparantiefiche 2008) (GRADE A).

Natriumcromoglicaat is niet actief tegen neuscongestie (Transparantie fiches 2008) (GRADE A).

b) Wat zeggen de studies?

Azelastine en natriumcromoglicaat waren effectiever dan placebo bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. De studieduur bedroeg 14 dagen. Conjunctivale symptomen werden geëvalueerd. De symptomen verbeterden significant na 3 dagen behandeling en het effect bleef aanhouden gedurende de rest van de studieperiode. Er waren geen verschillen tussen beide actieve behandelingen. De evidentie is laag wegens de korte duur van de therapie en slechts gedeeltelijke blindering (James 2003) (GRADE C).

Intranasaal mometasone furoaat was effectiever dan levocabastine of natriumcromoglicaat op nasale symptomen, de globale evaluatie van therapeutische doeltreffendheid en de nasale eosinofiele kationische proteïneconcentratie. Ook de inspiratoire piekstroom verbeterde significant ten opzichte

van natriumcromoglicaat. De evidentie is zeer laag door het beperkt aantal deelnemers, de beperkte duur van de studie en het open studieopzet (Lange 2005) (GRADE C).

Er zijn geen doelmatigheidsstudies.

Duur van de behandeling

Natriumcromoglicaat is beschikbaar voor intranasaal en voor oculair gebruik. Het kan als alternatief gebruikt worden door patiënten die geen corticoïden verdragen. Het moet preventief gebruikt worden. Het effect treedt op na enkele dagen therapie. Het heeft een enigszins onhandig doseringsschema (National Guideline Clearinghouse 2007, Transparantiefiche Hooikoorts 2008, Sur 2010) (GRADE A).

Veiligheid

Natriumcromoglicaat kan veilig gebruikt worden bij volwassenen en bij kinderen met allergische rhinoconjunctivitis (ARIA 2008, Transparantiefiche hooikoorts 2008) (GRADE A).

1.4.2. Wat zegt de deskundige?

De plaats van natriumcromoglicaat bij allergische rhinoconjunctivitis wordt in het behandelingsalgoritme van ARIA weergegeven. (Bousquet 2008) (zie figuur 1 – pag. 18)

Moleculen: natriumcromoglicaat en nedocromilnatrium, voor intranasaal of oculair gebruik

Opmerkingen:

- aanbevolen voor kinderen met allergische rhinitis en voor volwassenen met lichte allergische rhinitis
- minder krachtig dan corticosteroïden, geen effect op congestie

Voordelen:

Veilige behandeling met effect op nasale symptomen gerelateerd aan allergische rhinitis, zwak effect op nasale symptomen, met een sterker effect op oculaire symptomen

Nadelen:

- Verschillende applicaties per dag
- Zwak effect op symptomen van allergische rhinitis

1.4.3. Wat besluit de jury

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

Hebben de decongestiva, NSAID, systemische corticosteroiden (incl. langwerkende corticosteroiden), ipratropium en combinatiepreparaten een plaats in de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis?

1.5.1. Decongestiva

Wat zegt de literatuurstudie?

a) Wat zeggen de richtlijnen?

Intranasale decongestiva zijn op korte termijn effectief bij neuscongestie in geval van allergische en niet-allergische rhinitis. Anderzijds brengen ze geen verbetering van nasale irritatie, niezen en neusloop. Er werden weinig gerandomiseerde studies uitgevoerd met decongestiva en bestaand klinisch onderzoek is kleinschalig. In enkele studies wordt de nasale weerstand geëvalueerd. Verlengd gebruik van nasale decongestiva leidt mogelijks tot tachyfylaxie, versterkte zwelling van de nasale mucosa en geneesmiddel geïnduceerde rhinitis (rhinitis medicamentosa) (ARIA 2008) (GRADE A).

b) Wat zeggen de studies?

Patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis werden behandeld met een enkelvoudige dosis fenylefrine (12 mg). Hun neuscongestie verbeterde niet ten opzichte van placebo en de beginwaarden. Pseudo-efedrine (60 mg) was wel effectiever dan placebo. Deze enkelvoudige doses gaven geen noemenswaardige nevenwerkingen en werden goed verdragen. De evidentie van deze vaststellingen is laag (Horak 2009) (GRADE C: laag aantal patiënten, de subjectieve parameters en de enkelvoudige dosis).

Pseudo-efedrine doet de systolische bloeddruk en de hartfrequentie matig stijgen, onafgezien van de toegepaste dosis. Formuleringen met onmiddellijke vrijstelling, hoge doses en kortdurend gebruik geven het meest uitgesproken effect. De diastolische bloeddruk werd niet gemeten. Patiënten met een stabiele hypertensie die onder controle is met medicatie lopen geen verhoogd risico voor medicamenteuze hypertensie. Enerzijds was het aantal patiënten beperkt, anderzijds werden ook patiënten met een vooraf bestaande hypertensie in de studie geïnccludeerd. Daarom kunnen we de evidentie als matig beschouwen (Salerno 2005) (GRADE B).

Wat zegt de deskundige?

Nasale decongestiva

Moleculen: efedrine, pseudo-efedrine en xylometazoline

Voordelen:

- Krachtige vasoconstrictoren die alleen inwerken op neusverstopping
- Begint snel te werken (binnen de 10 minuten)

Nadelen:

- Overmatig gebruik komt veel voor
- Ontwikkeling van rhinitis medicamentosa na langdurig gebruik
- Incidenteel bijwerkingen bijv. neusirritatie en toename van neusloop

Orale decongestiva

Moleculen: pseudo-efedrine

Voordelen:

- Vermindert alleen neusverstopping
- Beschikbaar in combinatie met antihistamine in sommige landen - maar na enkele dagen niet beter dan alleen antihistaminica

Nadelen: Frequentie melding van bijwerkingen zoals hypertensie, slapeloosheid, agitatie, tachycardia

Wat besluit de jury?

Nasale decongestiva 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 tachyfylixie, 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

Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd een meta-analyse uitgevoerd met oculair toegediend ketorolac bij patiënten met allergische conjunctivitis. Significante verbetering werd gezien voor irritatie van de conjunctiva, tranende ogen en roodheid van de conjunctiva. Het brandend gevoel, pijn aan de ogen, opzwellen van de oogleden, fotofobie en het gevoel van een stofje in het oog verbeterden niet significant. Bij het in het oog druppelen van ketorolac klaagden de patiënten meer van een brandend gevoel in de ogen dan met placebo (Swamy 2007) (GRADE B).

Wat besluit de jury?

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

1.5.3. Systemische corticoïden

Wat zegt de literatuurstudie?

Systemische en intramusculaire toediening zijn ook mogelijk bij ernstige gevallen van seizoensgebonden allergische rhinitis, maar niet in geval van persisterende allergische rhinitis (ARIA 2008) (GRADE A).

Wanneer patiënten onvoldoende antwoord geven op de klassieke therapie kan een behandeling met systemische glucocorticoïden nodig zijn gedurende enkele dagen (bijvoorbeeld prednisolone met als startdosis 20-40 mg per dag). Er bestaan geen vergelijkende studies om de juiste dosis te bepalen, de optimale wijze van toedienen te specificeren en een dosis-antwoord relatie te bepalen.

Glucocorticosteroïden kunnen ook oraal genomen worden of als een depot preparaat ingespoten worden (bijv. methylprednisolone 40–80 mg per injectie). Bij langdurig gebruik (meer dan enkele weken) van orale vormen van prednisolone of zelfs intramusculaire toediening moet rekening gehouden worden met systemische nevenwerkingen van corticosteroïden (ARIA 2008).

Wat zegt de deskundige?

Moleculen: hydrocortisone, prednisolone

Voordelen:

- Krachtigste noodmedicatie met gunstig effect op alle symptomen waaronder neusverstopping
- Systemische anti-inflammatoire behandeling

Nadelen:

- Bijwerkingen gerelateerd aan medicatie met orale corticosteroïden
- Alleen voor kortetermijngebruik

OPMERKING: i.m. injectie van depotcorticosteroïden wordt als achterhaald beschouwd

Wat besluit de jury?

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

Wat zegt de literatuur?

In dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies was ipratropiumbromide effectiever in het remediëren van neusloop en neuscongestie bij seizoensgebonden en persisterende allergische rhinitis. Lokale anticholinerge nevenwerkingen kunnen optreden. Hun intensiteit hangt af van de toegediende dosis (ARIA 2008) (GRADE A).

Wat zegt de deskundige?

Molecule: ipratropium bromide

Voordelen:

- Alleen goede werking op neusloop
- Nasale behandeling met beperkte bijwerkingen

Nadelen:

- Drie applicaties per dag
- Incidentele meldingen van bijwerkingen zoals droge neus, neusbloedingen, urineretentie en glaucoom

Wat besluit de jury

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?

1.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Om een antwoord te geven op die vraag, zullen we rekening houden met de parameters patiënten, interventies en resultaten.

Patiënten

Zowel voor volwassenen als voor kinderen zijn er verschillende mogelijke behandelingen ter beschikking. De richtlijnen maken vaak een onderscheid tussen de seizoensgebonden en de persisterende vorm van allergische rhinoconjunctivitis. Dit onderscheid houdt vooral rekening met de mogelijke oorzaak van deze rhinitis. Seizoensgebonden rhinitis wordt vooral veroorzaakt door verschillende soorten pollen, terwijl persisterende rhinitis vooral wordt veroorzaakt door mijten. De huidige richtlijnen maken vooral een onderscheid tussen seizoensgebonden en persisterende rhinitis, wat ook de oorzaak moge zijn. Deze classificatie zal implicaties hebben voor de selectie van de patiënten in toekomstige studies.

Voor de rest houden de richtlijnen weinig of geen rekening met zwangere vrouwen en wordt ook meestal geen rekening gehouden met de al dan niet aanwezigheid van neuspoliepen.

Interventies

De richtlijnen blijven vaag voor wat betreft continue of intermitterende therapie. Verschillende bronnen geven verschillende resultaten wat betreft de werkingstermijn van het medicament.

Een inname eenmaal per dag zou gunstiger zijn dan verschillende innames per dag. Hier zijn de resultaten van de orale antihistaminica beter, hoewel er momenteel nieuwe intranasale corticoïden zijn die eveneens slechts een keer per dag kunnen worden genomen.

Resultaten

Intranasale corticoïden blijven de eerste keuze. Ze zijn efficiënt en veilig, zowel bij volwassenen als bij kinderen. Er bestaat enige discussie in de richtlijnen en de literatuur over oculaire therapeutische effecten. Antihistaminica hebben zeker nog een plaats naast intranasale corticosteroïden, maar over hun efficiëntie bij neuscongestie bestaat discussie. In recentere literatuur wordt het effect van antihistaminica op oculaire effecten bestudeerd. Cetirizine, fexofenadine, levocetirizine en loratadine zouden garanties geven qua effect. Montelukast (meestal in combinatie met antihistaminica) en natriumcromoglicaat worden beschouwd als een therapie voor de tweede of derde lijn. Systemische decongestiva worden aanzien als werkzame medicatie van een kortdurende behandeling van neusverstopping. Ook hier blijven de richtlijnen overeind.

Qua veiligheid staat bij de antihistaminica mogelijke QT-verlenging in de belangstelling. Hieraan wordt in de recente literatuur meer aandacht besteed dan in de richtlijnen.

Bij intranasale corticosteroïden bestaat er recente literatuur over mogelijke beïnvloeding van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. De globale balans is positief wat veiligheid betreft, alhoewel gepleit wordt voor een beperking in tijd van de toediening.

Terloops weze vermeld dat tot 40% placebo-effect werd genoteerd in klinische studies.

1.6.2. Wat besluit de jury?

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/intermitterende 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 corticosteroïden 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 corticoïden 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 corticoïden.

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? ((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

2.1.1. Therapeutische doeltreffendheid

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

Volgens de beschikbare gegevens, is er een sterke evidentie voor de therapeutische doeltreffendheid van SCIT zowel bij volwassenen als bij kinderen in de behandeling van seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis/conjunctivitis.

Een uitgebreide meta-analyse van 51 publicaties, met in totaal 2.871 deelnemers (Calderon 2009), vond significante reducties in de symptoomscores en gebruik van medicatie, bij een immunotherapie die in duur varieerde van 3 dagen tot 3 jaar. Er werd in de behandelde groep een verbetering in de levenskwaliteit aangetoond. (GRADE A)

Een andere studie (Malling 2008) toonde een symptoomreductie van 40% bij SCIT in seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis. 80% van alle studies tot 2007 toonden een duidelijke doeltreffendheid aan van SCIT. Het betrof een gemengde patiëntenpopulatie, zowel volwassenen als kinderen. (GRADE A)

Een review naar de doeltreffendheid van SCIT specifiek bij kinderen bestond uit 6 studies (Röder 2008), waarvan slechts één studie een RCT van hoge kwaliteit was. Hier concludeerden de auteurs dat er een tegenstrijdige evidentie is voor de doeltreffendheid van SCIT bij kinderen.

Wat zegt de deskundige?

Immunotherapie via subcutane weg (SCIT) is doeltreffend bij allergische rhinitis veroorzaakt door pollen van grassen, bomen, ambrosia, mijten bij volwassenen. Studies tonen een zeer significante daling aan van de symptoomscore, een vermindering in het gebruik van anti-allergische medicatie, van de gecombineerde symptoom- en medicamenteuze score, de nasale, bronchiale en oculaire scores, maar ook van de levenskwaliteit die samenhangt met rhinoconjunctivitis.

Wat betreft kinderen: hoewel de studies minder talrijk zijn en vooral betrekking hebben op minder patiënten dan voor sublinguale immunotherapie (SLIT) toont de ervaring een doeltreffendheid aan voor pollen van grassen, bomen, ambrosia en mijten. Voor de andere allergenen zijn de gegevens meer versnipperd, maar evenwel positief.

Wat besluit de jury?

Als conclusie kan gesteld worden dat het effect van SCIT voor allergische rhinitis werd aangetoond voor volwassenen. (GRADE A) Voor SCIT bij kinderen zijn er minder gegevens beschikbaar, maar de tendens lijkt wel positief te zijn voor graspollen, boompollen, onkruidpollen en huisstofmijt.

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

Volgens de beschikbare richtlijnen is ook de sublinguale immunotherapie met hoge dosissen allergeen effectief in de behandeling van seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis zowel bij kinderen als volwassenen.

In een systematische review (Wilson 2005), werd de effectiviteit van SLIT in de behandeling van allergische rhinitis nagegaan. Er was een duidelijke afname van de symptomen en gelijktijdig gebruik van medicatie in de studies bij volwassenen, minder duidelijk in de studies bij kinderen, doch de patiëntenaantallen lagen daar te laag om goede conclusies te trekken. (GRADE A)

De resultaten van SLIT bij kinderen blijken uit verdere reviews en meta-analyses nogal te verschillen.

Een meta-analyse over SLIT bij kinderen (Penagos 2006), toonde een significante reductie van de symptoomscore en medicatiegebruik. (GRADE B) Dit was een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studies. Er werd wel een relevante heterogeniteit tussen de studies vastgesteld.

Larenass-Linnemann concludeerden dat een dagelijkse inname van tabletten met hoge dosissen graspollen, effectief bleek in de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen. Tweewekelijkse toediening van druppels met hoge dosis graspollen bleek daarentegen niet effectief te zijn. (Larenass-Linneman 2009). (GRADE B)

Een prospectieve studie van Agostinos (Agostinis 2009), toonde eveneens een verbetering van de symptomen na behandeling van 20 kinderen met SLIT.

Een review van 11 studies bij kinderen (Röder 2008) toonde geen evidentie voor de doeltreffendheid van SLIT.

Tot dezelfde conclusies kwam van Wijk (van Wijk 2008) op basis van 13 RCT's en systematische reviews. (GRADE A) Uit reviews blijkt dat meer onderzoek noodzakelijk is.

In een meta-analyse van 5 studies i.v.m. SLIT bij huisstofmijtallergie bij kinderen (Compalati 2009) kon geen significant effect van immunotherapie aangetoond worden. (GRADE A)

Wat zegt de deskundige?

De effectiviteit van SLIT is goed gedocumenteerd zowel bij volwassenen al bij kinderen.

Wat besluit de jury?

Als conclusie kan gesteld worden dat de doeltreffendheid van SLIT voor allergische rhinitis bij volwassenen duidelijk werd aangetoond. Dit effect werd zowel vastgesteld voor graspollenovergevoeligheid als voor huisstofmijtvergevoeligheid. (GRADE A, sterke aanbeveling)

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

Lokale nasale immunotherapie (LNIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

Volgens de beschikbare gegevens is LNIT met hoge dosissen allergeen effectief in de behandeling van seizoengebonden allergische rhinitis bij volwassenen.

Vooraf hoge dosissen bleken effectief, zowel waterige extracten als poederextracten. (Passalacqua 1997).

Andri en medewerkers (Andri 1997), bevestigden deze klinische effecten van LNIT, zowel voor graspollen, boompollen en onkruidpollen, als voor huisstofmijt en kat. Ze benadrukten de goede tolerantie en effectiviteit van extracten in poedervorm, waar daarentegen de waterige extracten enkele minpunten vertoonden, zoals minder goede tolerantie, minder goede reproduceerbaarheid.

Het gunstige effect van LNIT met droge poederextracten werd eveneens aangetoond door Cook (Cook 1998), zowel voor graspollen, boompollen, onkruidpollen en huisstofmijt.

Een studie van Ascione (Ascione 2003), bevestigde een duidelijke reductie van de klinische symptomen en geneesmiddelengebruik bij LNIT.

In een review van Röder (Röder 2008) werd in drie van de vier studies een symptoomreductie aangetoond na LNIT, maar slechts één van de studies was van voldoende hoge kwaliteit.

LNIT met droog poederextract is even effectief als de waterige allergeenoplossingen, doch wordt beter verdragen.

Wat zegt de deskundige?

Geen uitspraak.

Wat besluit de jury?

Als besluit kan worden gesteld dat LNIT effectief is in de behandeling van allergische rhinitis, zowel bij volwassenen als bij kinderen (GRADE A bij volwassenen, GRADE B bij kinderen (Röder 2008)), maar er is een slechte tolerantie van de waterige extracten.

In België wordt het product zelden of niet gebruikt.

2.1.2. Vergelijkende doeltreffendheid

Wat zegt de literatuurstudie?

De meeste studies i.v.m. doeltreffendheid van immunotherapie zijn placebo-gecontroleerde studies. Er zijn weinig studies die vergelijkingen maken tussen immunotherapie en klassieke behandeling.

In een review van Malling en Bousquet (Malling 2008), wordt de klinische effectiviteit van immunotherapie bij berkenpollen vergeleken met een nasaal corticoïd. De symptoomscores waren vergelijkbaar als ook de medicatiescores. Een korte kuur immunotherapie voorafgaand aan het pollenseizoen scoorde in dit geval even goed als een hoge dosis nasaal corticoïd.

Wat zegt de deskundige?

De werkzaamheid van SCIT is identiek of zelfs superieur aan deze van intranasale corticoïden en superieur aan deze van antihistaminica en antileukotriënen.

Tussen SCIT en SLIT maakt hij geen onderscheid wat betreft doeltreffendheid.

Wat besluit de jury?

De werkzaamheid van SCIT is identiek aan deze van intranasale corticoïden. 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

Wat zegt de literatuurstudie?

Sublinguale en subcutane immunotherapie zijn waarschijnlijk doelmatig op lange termijn in vergelijking met medicamenteuze aanpak.

Wat zegt de deskundige?

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

Wat besluit de jury?

Meer goed onderbouwde studies zijn nodig. We kunnen aannemen dat immunotherapie doelmatig is na een aantal jaren, door het wegvallen van de medicatie.

2.1.4. Duur van de behandeling

Wat zegt de literatuurstudie?

Een review over de duur van immunotherapie (Cox 2007), toonde aan dat een behandelingsduur van drie jaar leidt tot klinische doeltreffendheid op langere termijn. (GRADE A)

In sommige studies werd een significant heroptreden van de allergie aangetoond na stoppen van de behandeling. De auteurs concludeerden dat, zolang er geen specifieke test beschikbaar is die op betrouwbare wijze kan voorspellen bij wie allergie zal heroptreden en bij wie er sprake zal zijn van een langdurige remissie, de beslissing om immunotherapie te stoppen of verder te zetten individueel bepaald moet worden.

Bij kinderen (3-18 jaar) werd aangetoond (Penagos 2006) dat een SLIT gedurende 18 maanden al effectief was en niet effectief bij een behandeling gedurende minder dan 18 maanden. (GRADE A)

Wat zegt de deskundige?

De meeste studies waar een klinische en medicamenteuze effectiviteit werd gezien, duurden minstens 3 jaar.

Wat besluit de jury?

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

Wat zegt de literatuurstudie?

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. (Incorvaia 2006) De cumulatieve dosis bedraagt 150 µg. (Calderon 2009)

SLIT: De cumulatieve dosis voor SLIT bij allergische rhinitis schommelt tussen de 1,9 en 4 mg. (Didier 2007, Durham 2008, Dahl 2006)

Wat zegt de deskundige?

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

Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de besluiten van de literatuur en de deskundige.

2.1.6. Behandelingsschema

Bij SLIT werd er geen significant verschil in symptoomscore gezien tussen de verschillende behandelingsschema's, gaande van perinatale behandeling, behandeling net voor en tijdens het seizoen, ultra-rush tot de klassieke titratie. (Sieber 2010)

Ook bij LNIT werd geen verschil gezien tussen toenemende versus constante dosis. (Senna 2000) Omwille van de eenvoud geniet een schema met constante dosis de voorkeur.

2.1.7. Veiligheid

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

In een meta-analyse over de effectiviteit van SCIT bij allergische rhinitis (Calderon 2009), zag men de volgende types nevenwerkingen (GRADE B):

- Lokale reacties die geen behandeling vereisen (92% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten)
- Lokale reacties die een behandeling vereisen (10% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten)
- Vroege systemische reacties graad 2 (22% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten)
- Vroege systemische reacties graad 3 (7% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten)
- Vroege systemische reacties graad 4 (0,72% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten)
- Late systemische reacties maar zonder precisering over de ernst, de enige precisering betrof de tijdspanne waarin de reacties optraden, namelijk meer dan 30 minuten na de injectie. (89% van de met het werkzaam bestanddeel behandelde patiënten).

Slechts in 0,13% van de gevallen was toediening van adrenaline nodig.

In een retrospectieve observationele studie (Serrano 2009) werden systemische reacties geïdentificeerd bij 3,4% van de patiënten. Geen enkele graad 4 reactie werd waargenomen.

Wat zegt de deskundige?

Plaatselijke reacties werden opgemerkt in 24 studies op 51 met subcutane immunotherapie (92%), placebo (33%). Plaatselijke reacties die een behandeling noodzaakten in 7 studies (10% voor immunotherapie en 4% met placebo). Wat ernstige systemische reacties betreft, werd 19 keer adrenaline gebruikt in 13 studies voor de immunotherapiegroep (0,13%) en bij 0,01% voor de placebogroep.

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

In geen enkele studie die door Wilson werd geëvalueerd (Wilson 2005), werd een systemische reactie gemeld.

In een review van Kay (Kay 2007), werden ook enkel milde lokale neveneffecten vermeld.

Ook een review van Gidaro (Gidaro 2005) kon geen ernstige systemische nevenreactie vermelden.

Van Wijk vermeldt in een observationele studie bij kinderen (Van Wijk 2008) geen ernstige nevenwerkingen.

Ariano rapporteerde enkele lokale reacties, milde systemische reacties, met uitzondering van een astma aanval. (Ariano 2009)

Wat zegt de deskundige?

Wat sublinguale immunotherapie betreft, werd geen enkel dodelijke of ernstige systemische reactie gemeld in de verschillende meta-analyses die SLIT onderzochten bij allergische rhinitis. Bij de post-marketing opvolging, hoewel die zelden gebeurt, kunnen nochtans uitzonderlijk gevallen van ernstige ulceraties van de mondbodem of systemische reacties van het type rhinitis of astma of buikpijn worden opgemerkt.

Lokale nasale immunotherapie (LNIT)

Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden geen systemische reacties gerapporteerd. (Passalacqua 1997)

Droge poeder extracten werden beter verdragen dan waterige extracten.

Wat zegt de deskundige?

Dit werd niet besproken.

Wat besluit de jury?

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? (doeltreffendheid en termijnen, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In een review van Reider (Reider 2005) werd de doeltreffendheid van SLIT vergeleken met de doeltreffendheid van SCIT. De resultaten van deze vier studies waren niet consistent.

Een review van Durham (Durham 2008), vergeleek SLIT voor graspollen met SCIT. De reductie in symptoom- en medicatiescore van beide was vergelijkbaar. De verbetering in levenskwaliteit was groter in de groep behandeld met SCIT.

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten allergisch aan boompollen (Cypressus) toonde geen significant verschil in verbetering van klinische symptomen tussen SCIT en SLIT. (Ventura 2009)

Er werden geen vergelijkingen aangebracht met LNIT.

2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Er zijn slechts 4 vergelijkende studies tussen SCIT en SLIT, en de resultaten zijn zeer heterogeen.

Voor pollenallergie en huisstofmijtvergevoeligheid is SLIT even efficiënt als SCIT.

Het voordeel van SLIT, is dat de therapie thuis kan worden toegepast, de compliance daarentegen kan een probleem vormen. Daarom is het aangewezen de duur van de SLIT zo kort mogelijk te houden. Er lopen studies die de effectiviteit van SLIT voor pollen 2 maanden voor het pollenseizoen, i.p.v. 4 maanden voor het seizoen moeten aantonen. Een ander belangrijk voordeel van SLIT ten opzichte van SCIT, is de lage frequentie van neveneffecten.

Er is geen verschil in effectiviteit tussen SLIT toegediend net voor het pollenseizoen of SLIT gedurende heel het jaar toegediend. Hogere dosissen daarentegen geven wel betere resultaten. Wat betreft immunotherapie via orale weg hebben sommige grote studies inzake ambrosiapollen geen doeltreffendheid aangetoond, noch op klinisch vlak, noch op medicamenteus vlak. Andere studies zijn nog aan de gang.

2.2.3. Wat besluit de jury?

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.

Om een vergelijking te maken met de per-orale immunotherapie zijn er nog onvoldoende studies.

2.3. Voor welke specifieke allergenen bestaan er wetenschappelijke bewijzen?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Er werden geen specifieke gegevens teruggevonden i.v.m. een verschil in effectiviteit van SCIT voor de allergenen.

In een review van Calderon (Calderon 2009), werden 51 studies vergeleken naar effectiviteit van SCIT bij seizoensgebonden allergische rhinitis. (GRADE A)

In een review naar de effectiviteit van SCIT bij seizoensgebonden en niet seizoensgebonden allergische rhinitis (Malling 2008), werd onderzoek verricht naar het effect van SCIT bij pollenallergie, huisstofmijtallergie en allergie voor dierenharen.

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

Er worden een aantal review-artikels besproken i.v.m. de effectiviteit van SLIT bij graspollenovergevoeligheid. Telkens is er een duidelijke reductie in symptom score en medicatiegebruik.

- Penagos 2006: 10 studies bij kinderen
- Mosges 2007: dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie.

- Moreno-Ancillo 2007: dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie.
- Kay 2007: 4 studies i.v.m. hooikoorts bij volwassenen
- Durham 2008: 2 studies, SLIT 4 maanden voor het pollenseizoen.
- Malling 2008: follow-up studie
- de Blay 2007
- Panzner 2008: dubbelblind gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie.
- Pfaar 2008
- Skoner 2010: dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie.
- Okubo 2008: dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie.

Voor het effect van SLIT in de behandeling van huisstofmijtallergie werd een studie aangehaald. (Compalati 2009). Er was een afname van de symptoomscore en een relevante inter-studie heterogeniteit.

Lokale intranasale immunotherapie (LNIT)

Wat betreft LNIT met extracten in poedervorm, vonden verschillende auteurs een significante reductie in symptoom- en medicatiescores voor niet-seizoensgebonden allergie aan huisstofmijt en katten, en voor seizoensgebonden allergie aan graspollen, berkenpollen en onkruidpollen. (Andri 1997, Cook 1998, Ascione 2003)

2.3.2. Wat zegt de deskundige?

Voor graspollen is zowel voor SLIT als SCIT het effect aangetoond, zowel bij volwassenen als bij kinderen.

Ook voor berkenpollen is het effect van SLIT als SCIT aangetoond.

Voor onkruidpollen zijn er minder studies beschikbaar, doch ook daar werd het effect van SCIT en SLIT op de klinische en medicamenteuze score aangetoond.

Voor huisstofmijt werd zowel bij SLIT als SCIT een reductie van de symptomen en de medicatie waargenomen; bij kinderen werd dit effect echter niet waargenomen.

Voor kattenallergie hebben zowel SLIT als SCIT hun effect bewezen, maar grote studies zijn hier niet uitgevoerd.

Voor hond, paard, rat en muis zijn de resultaten erg wisselend.

Als besluit zegt de deskundige dat effectiviteit van immunotherapie werd aangetoond voor graspollen, berkenpollen en huisstofmijt. Bij kinderen werd geen effect waargenomen op de symptoomscore en medicatiescore voor huisstofmijt.

2.3.3. Wat besluit de jury?

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?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Zowel bij seizoensgebonden als niet-seizoensgebonden allergische rhinitis werd een verbetering in symptoomscore en medicatiescore waargenomen, tot 6 à 12 jaar na het stoppen van de immunotherapie. (Malling 2008) (GRADE B)

Het risico op ontwikkelen van nieuwe sensibilisaties bij kinderen zou tevens verminderen. Ook het risico op ontwikkeling van allergisch astma bij personen met allergische rhinitis zou verminderen. (Cox 2008)

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

Een daling van nieuwe sensibilisatie werd aangetoond, eveneens als een risicovermindering tot ontwikkeling van astma (Van Wijk 2008)

Een behandelingsduur van 2 jaar is onvoldoende om een effect op lange termijn te bekomen. (Leonardi 2009)

Een klinisch effect van SLIT werd aangetoond tijdens de drie jaar durende behandeling en bleef duren tot één jaar na het stoppen van de behandeling. (Durham 2010, GRADE B)

2.4.2. Wat zegt de deskundige?

Immunotherapie zal op lange termijn de sensibilisatie voor andere allergenen verminderen en zal het risico op ontwikkelen van astma reduceren bij kinderen. Dit is vooral zo voor graspollen en berkenpollen.

Daarentegen heeft geen enkele medicamenteuze behandeling enige bescherming getoond tegen de ontwikkeling van nieuwe allergieën.

Immunotherapie reduceert ook de aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit tijdens en buiten het seizoen.

2.4.3. Wat besluit de jury?

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?

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Zowel SCIT als SLIT werd bestudeerd bij kinderen.

SLIT kan al opgestart worden onder 5 jaar. (van Wijk 2008)

2.5.2. Wat zegt de deskundige?

Immunotherapie kan gestart worden vanaf de leeftijd van 3 jaar. Men moet weliswaar zeer waakzaam zijn bij het stellen van een diagnose van allergische rhinitis op die leeftijd.

2.5.3. Wat besluit de jury?

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?

2.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden geen gegevens aangebracht.

2.6.2. Wat zegt de deskundige?

Immunotherapie bij allergische rhinitis is een tweede-lijnsbehandeling, die gestart wordt na mislukken van de symptomatische, medicamenteuze therapie, bij het slecht verdragen van de medicatie, of een verergeren van een geassocieerd astma.

Een diagnose van allergie wordt gesteld aan de hand van een uitgebreide anamnese, huidtesten en/of RAST-testen.

De klinische anamnese alleen volstaat niet.

Bij huidtesten is het belangrijk dat de allergeenextracten van goede kwaliteit zijn, dus goed gestandaardiseerd, en ze door een ervaren arts met kennis van de allergologie worden geïnterpreteerd.

Eventueel kan een nasale provocatietest uitgevoerd worden (zeker in geval van twijfel) doch ook deze zijn naargelang de gehanteerde criteria slechts positief in 70 à 90% van de gevallen.

Dit alles samen maakt dat immunotherapie alleen in tweede lijn kan worden gestart, na diagnosestelling van allergie door een arts gevormd in de allergologie, aan de hand van bovengenoemde testen.

2.6.3. Wat besluit de jury?

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?

((vergelijkende) doeltreffendheid, doelmatigheid, duur van de behandeling, veiligheid)

3.1.1. Doeltreffendheid, algemeenheden

Wat zegt de literatuurstudie?

Subcutane immunotherapie (SCIT)

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).

In een meta-analyse van Abramson 2010 werd een vermindering in symptoomscores aangetoond tussen behandelde en niet-behandelde groepen, ook was er een significante daling in medicatiegebruik na immunotherapie. Er was echter een significante heterogeniteit tussen de studies. Algemeen bleek het nodig om vier patiënten te behandelen met immunotherapie om één geval van verslechtering van astma te voorkomen (NNT = 4). Uit deze meta-analyse bleek verder dat immunotherapie resulteert in een significante daling van de allergeenspecifieke bronchiale hyperreactiviteit, met ook een beperkte reductie in niet-specifieke hyperreactiviteit. Er was geen verschil in de groepen voor éénseconde waarde (= ESW - Forced Expiratory Volume in one second) en piekstroom (Peak Expiratory Flow); er was echter significante heterogeniteit tussen de studies. (GRADE A)

In een review naar allergeen immunotherapie en astma (Cox 2008) wordt opgemerkt dat de NNT, zoals vermeld in de meta-analyse van Abramson et al, vergelijkbaar is met de NNT voor nasale corticosteroiden (NNT = 4,4), en veel beter is dan de NNT voor antihistaminica bij rhinitis (NNT = 15,2). Er werden significante verbeteringen gevonden in astmasymptomen, longfunctie, bescherming tegen bronchiale sensibilisatie (bronchial challenge) en medicatiegebruik. Immunotherapie werd als effectief beoordeeld in 72% van de studies. (GRADE A)

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

De richtlijnen over het gebruik van SLIT bij allergisch astma spreken elkaar enigszins tegen (National Guideline Clearinghouse 2007, ARIA 2008, GINA 2009, SIGN 2009, CMA 2005, NHG 2006, Practice parameters for sublingual immunotherapy 2006). Volgens sommige richtlijnen is sublinguale immunotherapie met hoge dosissen allergeen effectief in de behandeling van zowel seizoensgebonden als niet-seizoensgebonden allergisch astma in volwassenen en kinderen; andere richtlijnen raden het gebruik van SLIT voor de behandeling van astma niet aan in de dagelijkse praktijk.

In de studie van Calamita 2006 werd algemeen een significante verbetering vastgesteld; de NNT om één verslechtering van astma te voorkomen was 3,7. Er was geen significante reductie in de astmasymptomen, maar er was een significante reductie in het gebruik van noodmedicatie. Tussen de studies werd een significante heterogeniteit vastgesteld. Sensitiviteitsanalyse veranderde echter niet de statistische significantie van de resultaten. (GRADE B)

La Grutta 2007 toonde een grotere afname van de symptoomscores en het geneesmiddelengebruik aan in de SLIT-groep dan in de controle groep. Metacholine PD20 verbeterde enkel in de SLIT-groep. Bovendien werd in de actief behandelde groep een significante reductie van het aantal eosinofielen waargenomen. (GRADE C)

Nelson 2009: Deze data tonen aan dat het gelijktijdig toedienen van meerdere allergenen klinisch doeltreffend kan zijn, op voorwaarde dat de allergenen grondig geselecteerd worden en dat een behandeling met een voldoende hoge dosis gedurende een voldoende lange termijn wordt volgehouden. Geen evalueerbaar niveau van bewijskracht.

Wat zegt de deskundige?

Specifieke immunotherapie (SIT) wordt aanbevolen bij de behandeling van allergische astma in GINA 2009 en National guideline Clearinghouse 2007, met een graad van aanbeveling 1A.

Talrijke gecontroleerde studies, vermeld door de bibliografiegroep, bevestigen de doeltreffendheid van SIT bij astma, hetgeen weerspiegeld wordt door een vermindering van de symptomen (in sommige studies) en door een meer consistente daling van het gebruik van noodmedicatie met bronchodilatoren. De effecten op de ademhalingsfunctie (ESW en piekstroom) zijn minder constant, terwijl verschillende studies daarentegen een verminderde astmatische respons documenteren bij de specifieke provocatietest (allergenen) en, in sommige studies, bij de testen van niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (histamine, metacholine).

Wat de amplitude van het therapeutisch effect bij astma betreft:

Op een genuanceerde manier bij allergische rhinitis (waar een daling met 35% van symptomen vergelijkbaar aan de optimale farmacotherapie wordt opgemerkt), varieert de amplitude van de gunstige effecten van SCIT bij astma volgens de studies en is moeilijk te vergelijken met andere behandelingen. Er moet echter opgemerkt worden dat het aantal te behandelen patiënten (number needed to treat, NNT) voor het voorkomen van een astma-exacerbatie gelijk is aan 4, dit effect is licht inferieur aan het effect met inhalatiecorticosteroïden (NNT 2-3), vergelijkbaar met dat van nasale corticoïden bij allergische rhinitis en duidelijk superieur aan het effect van de toevoeging van een Long Acting Beta Agonist (LABA) aan inhalatiecorticosteroïden bij astma (NNT 41) of aan H₁-antihistaminica bij rhinitis (NNT 15).

Voor SLIT zijn de studies meer heterogeen (vooral die met betrekking tot de posologie). Er zijn duidelijke effecten op het vlak van een verminderd gebruik van noodmedicatie (bronchodilatoren) en meer bescheiden effecten op het vlak van symptomen. De NNT om verslechtering van astma te voorkomen, is 3,7.

Wat besluit de jury?

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

Wat zegt de literatuurstudie?

De effectiviteit van SLIT ten opzichte van SCIT werd onderzocht in een review door Reider (Reider, 2005). De resultaten van deze studies waren niet consistent en spraken elkaar tegen. (GRADE B)

Cox 2008: de evidentie voor SCIT bij astma is groter is dan voor SLIT. SCIT reduceert significant astmasymptomen en medicatiegebruik, terwijl de reducties waargenomen bij SLIT statistisch niet significant zijn. (GRADE A)

Marogna 2010: Een vergelijkende studie naar het effect van montelukast (antileukotrien) versus SLIT, wanneer toegevoegd aan standaard behandeling toonden aan dat het toevoegen van SLIT aan

standaard behandeling bij astma geïnduceerd door allergie aan berkenpollen, een groter klinisch voordeel heeft dan het toevoegen van montelukast. (GRADE B)

Marogna 2009: Patiënten kregen ofwel budesonide 800 µg/dag tijdens het pollenseizoen, ofwel continue gras SLIT gedurende vijf jaar. De bronchiale symptoomscores en het gebruik van bronchodilatoren daalde significant in beide groepen, maar de verbetering was groter in de SLIT-groep. De nasale symptomen en het gebruik van nasale steroïden verbeterde enkel in de SLIT-groep en het verschil met de budesonide-groep was altijd significant. (GRADE C)

Cox 2008: bij 72 patiënten met mild tot matig astma ten gevolge van huisstofmijtallergie werd aangetoond dat toevoegen van SCIT gepaard ging met een significante daling van het aantal personen dat nood had aan snelwerkende bronchodilatoren, een toename in piekstroom, zowel 's morgens als 's avonds, en een verminderde gevoeligheid aan huisstofmijt (gemeten door middel van huidtesten). Er was geen significant effect op de cumulatieve dosis van inhalatiecorticosteroïden, astmasymptomen of bronchiale reactie op metacholine. (GRADE A)

Wat zegt de deskundige?

Weinig studies hebben rechtstreeks deze twee toedieningswijzen vergeleken (en zonder een significant verschil in doeltreffendheid aan te tonen), maar indirecte gegevens (waaronder de meta-analyses) tonen een licht voordeel aan op het vlak van doeltreffendheid voor SCIT en een voordeel op het vlak van veiligheid (en praktisch aspect) voor SLIT (cf. revue Pilette C. Rev Franç d'Allergologie 2009; 49: 481-486). Dit moet echter worden herzien in het geval van pollenallergie, aangezien volgens recente gegevens met tabletten met pollen van grasachtigen een graad van doeltreffendheid leek te worden bereikt die dicht bij die van SCIT lag (Durham SR. Orale mededeling tijdens het congres EAACI 2010 (lijst samenvattingen)). De aanwezigheid van astma zal de risico/baten balans echter naar SLIT laten overhellen, net zoals de praktische aspecten (voorschrift van SLIT in België >75%). Orale immunotherapie werd verrijkt door orodispergeerbare tabletten van pollen van grasachtigen: timotheegrass, mix 5 grassen; de eerste studies over mijten zijn momenteel bezig.

Wat besluit de jury?

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 (SLIT of SCIT) is een tweedelijns 'add-on' behandeling voor het therapeutisch controleren van allergisch astma, die het toelaat om de dosis inhalatiecorticosteroïden 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

Wat zegt de literatuurstudie?

Voor astma alleen: één studie (Creticos 1996) evalueert de kosten-effectiviteit van SIT bij astma en toont aan dat die niet beter is dan de medicamenteuze behandeling. Volgens deze studie waren de effecten van immunotherapie beperkt en bleven ze niet gehandhaafd gedurende een periode van twee jaar.

De extra kosten van de immunotherapie werden niet gecompenseerd door de lagere kosten van de medicatie.

Niveau van bewijskracht niet-evalueerbaar: farmaco-economische studie.

Voor astma geassocieerd met allergische rhinitis is immunotherapie gedurende 3 jaar kosteneffectief in vergelijking met farmacotherapie en dit zowel voor SCIT als voor SLIT, en zowel voor volwassenen als voor kinderen en adolescenten, voor seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden rhinitis. Dit is zeker het geval wanneer men rekening houdt met de effecten op langetermijn na stopzetting van de immunotherapie, en ook wanneer men een maatschappelijk gezichtspunt hanteert door de kosten van het productiviteitsverlies dat door deze behandeling wordt vermeden, te analyseren. Cf Ariano 2006 : Niveau van bewijskracht niet-evalueerbaar: farmaco-economische studie en Cf Ariano 2009: Niveau van bewijskracht niet-evalueerbaar: farmaco-economische studie.

Er is geen vergelijking van de kosten-effectiviteit tussen SLIT versus SCIT.

Wat zegt de deskundige?

Eén enkele, negatieve, kosten-effectiviteitsstudie (Creticos 1996) bij patiënten met allergische astma voor ambrosia (37 ragweed SCIT versus 40 controlegroepen met alleen farmacotherapie) toonde een daling aan van de farmaceutische kosten (200 US\$) die overtroffen werd door de kosten van het vaccin (500\$), maar in deze studie was de doeltreffendheid beperkt (vooral tijdens het 2de jaar). De kosten-effectiviteit werd nochtans bevestigd op middellange/lange termijn (hogere kosten 1ste jaar, gelijkaardig 2de jaar, lager volgende jaren 3 tot 5) in 5 studies van SLIT bij kinderen en volwassenen met een allergie voor mijten of pollen, en rekening houdend met zowel rhinitis als astma: totale kosten na 5 jaar = 3.800€ versus 5.000€ (70 allergisch aan mijten : Ariano 2009); maatschappelijke kosten na 6 jaar = 4.000€ versus 6.000€, kosten patiënt 1.900€ versus 2.400€ (1.000 patiënten allergisch aan pollen – Berto, 2006). Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld in de Italiaanse (Berto 2005), Franse (Omnes 2007) en Engelse (Nasser 2008) studies van SLIT, evenals in andere studies van SCIT (Ariano 2006, Omnes 2007, Brüggengjürgen 2008). Er werd geen selectieve analyse voor de 'astma' gegevens uitgevoerd op basis van deze studies.

Wat besluit de jury?

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

Wat zegt de literatuurstudie?

Geen analyse geleverd door bibliografisch overzicht.

Wat zegt de deskundige?

De positieve effecten van een behandeling van 2 tot 3 jaar zouden moeten gehandhaafd blijven tot 12 jaar na stopzetting van de behandeling; dit werd aangetoond voor SCIT; voor SLIT zijn de gegevens onvolledig. (GRADE B)

Wat besluit de jury?

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. Voor de duur van SLIT moeten we op de resultaten uit de studies wachten. (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

Wat zegt de literatuurstudie?

Voor SCIT:

Cox 2008: de kans op het optreden van systemische reacties is afhankelijk van het toedieningsschema van SCIT. Cluster immunotherapie (twee of drie injecties met toenemende dosis per consultatie) is geassocieerd met dezelfde of licht toegenomen kans op systemische reacties als conventionele SCIT (één dosisverhoging per consultatie). Rush immunotherapie schema's (toediening van toenemende dosissen van het allergeen met intervallen van 15-60 minuten over 1-3 dagen) geven een significant hogere kans op het optreden van systemische nevenwerkingen, indien geen pre-medicatie wordt gebruikt. (GRADE A)

De American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) berekende dat de geschatte kans voor fatale reacties voor SCIT bij allergisch astma, 1 op 2,5 miljoen injecties is, of een gemiddelde van 3,4 doden per jaar. Van de 17 fatale reacties die werden gedocumenteerd, gebeurden er 15 bij patiënten met astma, waarvan de meerderheid niet optimaal behandeld werd. Op basis hiervan concludeerde Cox dat astma een risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen van ernstige systemische reacties. (GRADE A)

Het idee dat astma een onafhankelijke risicofactor is voor ernstige neveneffecten gedurende een behandeling met SCIT, werd ook bevestigd in de review van Malling en Bousquet (Malling 2008). Zij berekenden dat anafylactische shock werd gerapporteerd in 6% van de studies i.v.m. rhinitis en in 20% van de studies i.v.m. astma. (GRADE B)

Voor SLIT:

Volgens Cox 2008 zou SLIT worden geassocieerd met een geringere incidentie van systemische reacties: geen enkele fatale reactie werd opgemerkt bij 1.181.000 toegediende doses. De incidentie van de systemische reacties wordt geraamd op 0,56/1000 doses SLIT. (GRADE A)

Wat zegt de deskundige?

Het bestaan van astma verhoogt het risico van, vooral injecteerbare, SIT in sterke mate (gevallen van verslechtering van astma werden ook gemeld bij SLIT, maar deze reacties zijn minder ernstig en vrij zeldzaam). Gevallen van rhinitis, of ernstige ulceraties van de mondbodem, buikpijn werden eveneens gemeld bij SLIT. De symptomen waarmee rekening moet worden gehouden bij astma zijn: voorgeschiedenis van ernstige aanvallen of instabiele astma, symptomatische astma en/of met obstructie van de respiratoire functie (ESW <70% van voorspelde waarde), evenals een grote niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (PC20 histamine of metacholine < 0,5 mg/mL) en tijdens (of juist na) het pollenseizoen. Astma is dus de voornaamste risicofactor voor anafylactische reactie tijdens de toediening van het vaccin via injectie: het risico van ernstige anafylaxie is gering (<1%) maar wel reëel en het risico van dodelijke reactie wordt geraamd op 1 op 2,5 miljoen injecties op basis van Engelse gegevens (26 gevallen gemeld in 1986 in de BMJ op 30 jaar praktijk) en Amerikaanse gegevens (41 overlijdens gemeld tussen 1990-2001) (Cox bibliographie; Bernstein et al. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 1129-1136). Ernstig astma is momenteel een absolute contra-indicatie voor SIT. In het algemeen zijn de kandidaten voor deze behandeling patiënten onder de 50 jaar (en ouder dan 5 jaar), zonder cardiovasculaire aandoening (te evalueren comorbiditeiten, behandeling met bètablokkers, bespreken ACE-inhibitoren, sartanen) of immunologische/significante chronische auto-immuun aandoeningen, met een bevestigde IgE gemedieerde allergie waaraan de symptomen duidelijk

toegewezen kunnen worden en onvoldoende onder controle zijn (of met teveel bijwerkingen) door maatregelen om allergenen te vermijden en een geschikte basisbehandeling.

Wat besluit de jury?

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)

SCIT:

Astma is een op zichzelf staande risicofactor voor het optreden van ernstige ongewenste effecten (anafylactische reactie) tijdens een behandeling met SCIT (Malling 2008) (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?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

SLIT

De meta-analyse van Penagos 2008 die de doeltreffendheid onderzocht van SLIT gebruikt bij kinderen, toonde een significante vermindering aan van de symptomen en de medicatie, maar er was een grote heterogeniteit voor deze twee evaluatiecriteria. (GRADE B)

De studie van Stelmach 2009 met een ultra rush pre-seizoensschema voor kinderen die lijden aan bronchiaal astma door allergie voor pollen van kruidachtigen wijst op een afname van de nasale symptomen en een vermindering van het gebruik van noodmedicatie. Na het 2^{de} seizoen stelt men een niet significante verbetering vast van de niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit. (GRADE B)

SCIT

Geen analyses verkregen.

3.2.2. Wat zegt de deskundige?

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. Bovendien wordt SCIT weinig gebruikt bij kinderen. De praktische aspecten en de superieure veiligheid van SLIT zijn a fortiori beter van toepassing in de pediatrie. En dit geldt ook voor huisstofmijt. Anderzijds zijn SLIT en de tabletten met grasachtigen doeltreffend bij rhinoconjunctivitis en allergische astma voor pollen bij kinderen.

3.2.3. Wat besluit de jury?

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?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

SCIT en SLIT, en vormen van de orodispergeerbare tabletten, werden bestudeerd bij kinderen vanaf 5 jaar, soms jonger (maar in kleinere reeksen, Di Rienzo 2005)

3.3.2. Wat zegt de deskundige?

Kind: Vanaf 5 jaar, om verschillende redenen: vóór de leeftijd van 5 of 6 jaar is het hypothetisch een uitspraak te doen over de persistentie van een astmatische aandoening en een pollenallergie zal (zeer) zelden al bevestigd zijn (over minstens 2 seizoenen, hetgeen een vereiste is voor SIT) op die leeftijd; moeilijke toediening, zelfs sublinguaal (in de mond houden gedurende 2 minuten, en therapietrouw over verschillende jaren). (GRADE A)

Sommige studies van SLIT hebben nochtans positieve resultaten gemeld bij heel jonge kinderen, < 5 jaar (Di Rienzo 2005). (GRADE A)

3.3.3. Wat besluit de jury?

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?

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Subcutane immunotherapie (SCIT)

Abramson 2010: SCIT met *huisstofmijt- en pollenallergenen* leidde tot een significante daling van de symptoomscores. Er was echter geen significante verbetering na SCIT met allergenen van kat, hond of van gemengde oorsprong. (GRADE A)

De effectiviteit van SCIT bij astma, geïnduceerd door *huisstofmijt*, werd uitvoerig besproken in de review van Malling en Bousquet (Malling 2008) (GRADE B). Op basis van klinische symptomen en medicatiescores werd klinische doeltreffendheid gedocumenteerd voor immunotherapie met vaccins op basis van *Dermatophagoides pteronyssimus* en *Dermatophagoides farinae*. Een adequate dosis allergen is nodig (maximaal effect met een dosis van 21 µg Der p 1) en de ernstgraad van de astma vóór behandeling is bepalend voor de uitkomst van de immunotherapie.

Sublinguale immunotherapie (SLIT)

De effectiviteit van tabletten met *graspollenallergeen* werd onderzocht bij 114 patiënten met astma en rhinoconjunctivitis (Dahl 2006). Verschillen voor astma medicatie en symptoomscores tussen actief behandelde groep en placebo waren verwaarloosbaar. Nochtans werd een significante daling in symptomen van rhinoconjunctivitis en bijgaand geneesmiddelengebruik waargenomen. (GRADE B)

Larenass-Linnemann vond sterke evidentie voor verbeterde symptoomcontrole in seizoensgebonden allergisch astma bij kinderen die *graspollentabletten* gebruikten (Larenass-Linnemann 2009). Er was echter geen reductie in medicatiescores. (GRADE B)

Een meta-analyse van negen trials met SLIT voor *huisstofmijt* allergisch astma bij volwassenen toonde een significante reductie in bronchiale symptomen en geneesmiddelengebruik (Compalati 2009). Voor beide uitkomsten werd echter een relevante heterogeniteit tussen de studies vastgesteld.

In deze meta-analyse werden ook data van acht studies, waarin SLIT voor *huisstofmijt* allergisch astma bij kinderen werd onderzocht, geanalyseerd. De auteurs vonden een significante reductie in symptoomscores en medicatiegebruik. (GRADE B)

3.4.2. Wat zegt de deskundige?

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/compositiebloemigen: 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. .

In België heeft immunotherapie in de overgrote meerderheid van de gevallen betrekking op huisstofmijt (Der p en/of Der f) en pollen van grasachtigen en/of berkachtigen. Andere allergenen worden zelden behandeld in België, voornamelijk om redenen van blootstelling (behalve alsem).

SIT multi-allergeen? Bewijs van doeltreffendheid van vaccinatie met meer dan 2 types allergenen is beperkt tot 5 studies waarvan 3 een positief effect toonden (> placebo) (Nelson 2009). De aanbeveling is om niet meer dan 2 allergenen te gebruiken (Bousquet et al. OMS position paper 2009). (GRADE B, sterke aanbeveling)

3.4.3. Wat besluit de jury?

Wat betreft de keuze van de te gebruiken allergenen verwijst de jury naar het advies van de deskundige.

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)

We moeten hier ook herinneren aan de moeilijkheid om te 'richten' op een of meerdere allergenen die werkelijk verantwoordelijk zijn voor de allergische verschijnselen bij de patiënt en waarvan de immunotherapie tot een verbetering van die ziekte kan leiden. Studies tonen inderdaad aan dat de voorgeschiedenis van de patiënt alleen niet toelaat om het verantwoordelijke allergeen te onderscheiden. Hierbij komt nog het probleem van de frequente meervoudige sensibilisatie van de patiënten die de keuze van het allergeen of de allergenen die gedesensibiliseerd moeten worden, moeilijk maakt. Het is dus nodig om de concepten van cutane, biologische en klinische sensibilisatie te kennen teneinde een adequate behandeling te kunnen voorstellen.

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 (Bousquet 1994 en OMS 2009). (GRADE A, sterke aanbeveling)

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

3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen analyses geleverd door de bibliografische groep.

3.5.2. Wat zegt de deskundige?

De meeste studies van SIT bij allergische astma evalueerden patiënten die ook rhinitis vertoonden (of rhinoconjunctivitis), anders gezegd: een zeer beperkt aantal patiënten die in deze studies opgenomen waren, hadden geïsoleerd astma (zonder rhinitis). Immunotherapie wordt in de klinische praktijk vooral overwogen voor astma bij patiënten die ook duidelijke symptomen van rhinitis vertonen (constant bij 'pollenallergie', zeer frequent bij 'huisstofmijtallergie').

3.5.3. Wat besluit de jury?

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?

3.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

SCIT: review van Cox 2008: 3 studies toonden de effecten op lange termijn van SCIT die de ontwikkeling van nieuwe toekomstige sensibilisaties bij patiënten met een allergie tegen één enkel allergeen, doet afnemen. (GRADE A)

SLIT: Geen gegevens geleverd door de bibliografische groep.

3.6.2. Wat zegt de deskundige?

Een klinisch voordeel dat gehandhaafd blijft na stopzetting van de behandeling is een specifiek kenmerk van immunotherapie dat voortvloeit uit het geheugen van de immunologische vingerafdruk van de behandeling die momenteel de enige is die het natuurlijk verloop van een allergische ziekte kan wijzigen. Ondanks hun doeltreffendheid voor de symptomen van astma, de ademhalingsfunctie en de preventie van exacerbaties, evenals tot op zekere hoogte voor het functieverlies van de longen op

lange termijn (Lange 2006 en Dijkstra 2006) hebben behandelingen met een farmacologische achtergrond zoals inhalatiecorticoïden, geen blijvend effect na hun stopzetting.

Na immunotherapie daarentegen blijft het gunstige effect op de symptomen gehandhaafd tot 6 à 12 jaar na het stopzetten van de behandeling (pilotstudie van Durham 1999). Meer recente studies van SLIT wijzen op eenzelfde tendens tot een duurzaam effect, maar de duur moet hiervan nog worden bepaald.

In overeenstemming met het 'etiologisch' immunologisch effect van SIT, omvatten de effecten op middellange of lange termijn in verschillende studies (vooral retrospectieve) van SCIT tevens een daling van het risico van nieuwe sensibilisaties en van de ontwikkeling van astma (bij kinderen die in het begin een geïsoleerde rhinoconjunctivitis vertoonden). Er is matig bewijs dat dit preventief effect ook wordt waargenomen na SLIT, maar hiervoor is bevestiging nodig door grotere prospectieve studies (o.m. GAP-studie met Grazax).

De effecten van SCIT omvatten ook preventieve effecten die aanvankelijk werden gedocumenteerd in retrospectieve studies: enerzijds afname van nieuwe sensibilisaties en anderzijds (bij kinderen die alleen rhinoconjunctivitis hebben) een mogelijk preventief effect op de latere ontwikkeling van astma. Enkele studies suggereerden dat deze effecten ook kunnen worden waargenomen met SLIT, maar hiervoor moeten grotere prospectieve studies worden uitgevoerd. Een verbetering van het oraal allergiesyndroom voor sommige vruchten (bijv. appel bij iemand die allergisch is voor berk) wordt soms waargenomen na SIT met pneumoallergeen (berk) waardoor causale kruisallergieën in het licht worden gesteld (Bet v1 en homologen)

3.6.3. Wat besluit de jury?

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)

Algemene besluiten

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. (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?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Indicatie

In het literatuuronderzoek werden twee richtlijnen met betrekking tot de indicatie van immunotherapie bij allergie voor hymenopteragif (Venom Immunotherapy - VIT) gevonden in twee artikels. Beide richtlijnen stellen dat immunotherapie zeer effectief is 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.

In het eerste overzichtsartikel van Bonifazi (2005), wordt een schema voorgesteld dat de beslissing tot opstarten van immunotherapie mogelijk maakt:

Tabel 3:

Type reactie	Diagnostische test (huidtest en/of IgE)	Beslissing i.v.m. immunotherapie
Respiratoire en cardiovasculaire symptomen	Positief	Ja
	Negatief	Nee
Urticaria, bij risicofactoren, of 'vermindering van de levenskwaliteit'	Positief	Ja
	Negatief	Nee
Grote lokale reactie	Positief of negatief	Nee
Ongewone reactie	Positief of negatief	Nee

In verband met mogelijke contra-indicaties wordt in dit artikel vermeld dat zwangerschap geen reden tot stopzetting is van de immunotherapie, indien de behandeling al werd gestart en goed werd verdragen; doch een immunotherapie dient niet te worden gestart in de zwangerschap. Verder zouden de contra-indicaties voor VIT dezelfde zijn als bij immunotherapie met andere allergenen.

In een tweede overzichtsartikel van Bilo en Bonifazi (2007) worden dezelfde richtlijnen aangehaald, doch men stelt daar ook dat de aanbevelingen i.v.m. VIT verschillen van land tot land. Er zou goede consensus zijn dat VIT geïndiceerd is bij ernstige systemische reacties, maar er is minder gelijkgezindheid of volwassenen en kinderen met milde systemische reacties ook behandeld moeten worden.

Effectiviteit

In een meta-analyse van Ross (2000), werden acht studies (1966-1996, totaal 453 patiënten, waarbij de meeste open en niet-placebo-gecontroleerde studies) geëvalueerd. Na een 'her-steek' waren 79% van de patiënten, behandeld met specifieke immunotherapie (SIT), beschermd tegen ernstige systemische reacties, versus 36% bij de controlegroep.

Op basis van 4 van deze studies die deze methode van meta-analyse toelieten, werd SIT effectief bevonden ($p < 0,05$) in de behandeling van overgevoeligheid voor hymenopteragif. Er werd tevens een significante reductie van specifieke IgE en toename van specifieke IgG gevonden bij SIT.

In een systematische review van Watanabe (2010), werden vier gerandomiseerde gecontroleerde studies bekeken (1978-2003), waarbij er twee werden onderworpen aan een meta-analyse. Deze 2 studies waren specifiek gericht op kinderen (2-16 jaar), met een veralgemeende allergische reactie met huidmanifestaties en een positieve huidtest. De 'odds ratio' voor een systemische reactie na een uitlokkende steek bedroeg 0,29 (BI 0,10-0,87). De incidentie van systemische reactie in de behandelde groep was 5% versus 20% in de controlegroep.

Een beperking van deze studies was dat ze niet dubbel-blind gecontroleerd waren, zodat het effect van de behandeling misschien werd overschat. Men besloot dat SIT effectief is bij kinderen met systemische reacties beperkt tot de huid, maar dat het voordeel niet significant was wanneer de ernst van de reactie na de uitlokkende steek in rekening werd gebracht.

Er werd aanbevolen SIT te gebruiken bij volwassenen met systemische reacties en bij kinderen met matige tot ernstige reacties, maar dat er geen nood is tot het behandelen van kinderen die enkel huidreacties vertonen na een steek, zeker als de blootstelling sporadisch zou zijn.

4.1.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige stelt een schema voor dat helpt bij het stellen van de indicatie voor VIT bij volwassenen en kinderen:

Tabel 4: Indicaties VIT bij volwassenen

Reactie	Beslissing VIT	
Grote lokale reactie	Nee, tenzij:	- beroepsblootstelling - toename van de reactie bij imkers (of familieleden) - verhoogd baseline tryptase
Systemisch:		
Enkel Urticaria	Nee, tenzij:	- hoog risicopatiënt (hoge blootstelling, cardiovasculaire aandoening, verhoogd baseline tryptase, fobie)
Angio-oedeem	Ja, tenzij:	- bijenallergie bij niet-bijhouder (accidentele steek)
Respiratoire/cardiovasculaire symptomen	Ja, tenzij:	- negatieve huidtest en CAP test

Tabel 5: Indicaties VIT bij kinderen

Reactie	Beslissing VIT	
Grote lokale reactie	Nee	
Systemisch:		
Enkel Urticaria	Nee	
Angio-oedeem	Nee, tenzij:	- bijenallergie bij kinderen van imkers - verhoogd tryptase - urticaria pigmentosa - fobisch kind (of ouders)
Respiratoire/cardiovasculaire symptomen	Ja, tenzij:	- negatieve huidtest en CAP test

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

Vooraleer de beslissing tot VIT wordt genomen, moeten patiënten met ernstige systeemreacties worden geadviseerd een noodbehandeling met adrenaline (EpiPen®) steeds bij de hand te hebben.

Bij de individuele beslissing tot het starten van VIT, moet rekening worden gehouden met bepaalde risicofactoren zoals de leeftijd, graad van blootstelling, de ernst van de systemische reactie en de angst van de patiënt.

Deze verschillende risicofactoren worden ook vermeld in een tabel (Golden 2006):

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

4.1.3. Wat besluit de jury?

In het voorgelegde materiaal uit het artikel van Bonifazi (2005), kunnen we niet duidelijk opmaken welke risicofactoren men bij urticaria bedoelt en hoe 'vermindering van de levenskwaliteit' juist wordt gedefinieerd.

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.

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 hoog-risicopatiënten (cfr. bovenstaande tabel). (sterke aanbeveling)

4.2. Vanaf welke leeftijd mag specifieke immunotherapie bij hymenopteragif worden opgestart?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In de voorgelegde meta-analyse van Ross (2000) (cfr. supra) waren 2 studies geïnccludeerd die enkel kinderen in de populatie hadden (doch over de leeftijd van deze kinderen is geen informatie in het voorgelegde materiaal), en 5 studies met patiënten van alle leeftijden.

In de systematische review van Watanabe (2010) gebeurde een meta-analyse op twee studies die enkel kinderen in de populatie hadden (leeftijd 2-16 jaar).

4.2.2. Wat zegt de deskundige?

Bij kinderen wordt VIT enkel aanbevolen indien er een levensbedreigende reactie heeft opgetreden (uitgezonderd milde reacties bij kinderen uit hoog risicogroepen). (Bonifazi 2005, Golden 2006)

De deskundige haalt tevens een Mexicaanse studie (Rodriguez 2006) aan over VIT bij jonge kinderen (1-5 jaar). Bij haar nazicht van de literatuur bleek de jongste leeftijd waarop VIT werd toegediend 1 jaar. Er werd in deze studie maar één systeemreactie beschreven bij een 36 maanden oud kind. VIT op jonge leeftijd heeft dus geen hoger risico op heel jonge leeftijd dan bij oudere kinderen of volwassenen. In een meer recentere publicatie (Houliston 2011) werd het gebruik van VIT veilig bevonden bij kinderen waarbij de jongste leeftijd 2 jaar bedroeg.

Ook volgens de deskundige is het gebruik van VIT bij kinderen dus veilig en efficiënt, doch duidelijke richtlijnen over de leeftijd vanaf wanneer VIT mag worden opgestart, zijn er niet.

4.2.3. Wat besluit de jury?

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 hymenopteragif worden volgehouden?

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In de review van Cox en Cohn (2007) werden zes gerandomiseerde gecontroleerde studies (1991-2000, totaal 565 patiënten) in verband met de duur van de immunotherapie besproken. De behandelingsduur in de verschillende studies varieerde van ≤ 2 jaar tot 10 jaar. Op basis van deze verschillende studies concludeerden de auteurs dat bij patiënten met een graad IV systemische reactie, de behandelingsduur 5 jaar zou moeten bedragen.

Bij de patiënten waarbij er na de behandeling met VIT geen detecteerbaar IgE meer aanwezig is, kan dit beschouwd worden als een voorspellende factor van blijvende bescherming.

Bij patiënten die tijdens de behandeling met VIT een systemische reactie deden, werd dit ook beschouwd als een voorspellende factor voor de kans op nieuwe systemische reactie bij een 'her-steek'.

Verder besloten de auteurs dat er een residuele kans op systemische reactie tussen 5 en 10% bestaat na het stoppen van een 5 tot 6 jaar durende behandeling met VIT.

Bij de patiënten waar er een nieuwe systemische reactie optrad, was deze over het algemeen wel milder dan voorheen en zelden ernstig.

4.3.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige meent dat de optimale behandelingsduur niet gekend is, maar dat wordt aangenomen dat klassieke onderhoudsbehandeling van 100 µg gifinjectie om de 4 tot 6 weken kan gestopt worden wanneer V-ICST (venom intracutaneous skin test) of V-sIgE (venom specifiek IgE) negatief zijn geworden. Er is echter geen garantie van afwezigheid van symptomen bij een 'her-steek'.

Een volledige negativering van beide testen komt echter zelden voor, vandaar dat er wordt voorgesteld de behandeling te stoppen, onafhankelijk van de V-ICST of V-slgE, na een welbepaalde duur.

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. (Bonifazi 2005, Cox 2007)

Golden 2010 vermeldde recentelijk dat in het algemeen het risico voor een systemische reactie na 'her-steek' verder oploopt tot 17% wanneer deze steek optreedt meer dan 10 jaar na het stopzetten van de VIT.

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. (Niedoszytko 2009)

4.3.3. Wat besluit de jury?

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?

4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In het voorgelegde materiaal werden helemaal geen gegevens teruggevonden met betrekking tot het eventueel herhalen van specifieke immunotherapie.

4.4.2. Wat zegt de deskundige?

Ook in het voorgelegde materiaal van de deskundige werden eigenlijk geen gegevens teruggevonden over het eventueel herhalen van de immunotherapie. Verklaring hiervoor is dat de deskundige een eigen behandelingsschema volgt waarbij ze op lange termijn tot levenslang behandelt.

Hiervoor verwijst de deskundige naar Baenkler (2005), die aantoonde dat VIT volgens een 6 maandenlijks onderhoudsinterval blijvende bescherming geeft bij patiënten allergisch aan bijen- en wespengif. Het is een veilig en effectief alternatief voor de huidige standaard protocols.

4.4.3. Wat besluit de jury?

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 hymenopteragif en welke voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen?

4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In een studie van Gorska (2008) werden de nevenwerkingen, bijkomende risicofactoren en impact van voorbehandeling met antihistaminica onderzocht bij 118 patiënten (gecontroleerde trial) die behandeld werden met VIT met een 'rush' protocol en nadien een onderhoudsbehandeling.

Nevenwerkingen in de 'rush' fase waren aanwezig bij 18 patiënten (15%), waarvan er 12 een anafylactische reactie ontwikkelden (67%) op de vierde dag van de behandeling. Dit was significant hoger dan op andere dagen.

Gedurende de onderhoudsfase ondervonden 8 patiënten nevenwerkingen, maar was het percentage nevenwerkingen op het totaal aantal injecties laag (0,46% van alle injecties in de onderhoudsfase).

Bij het begin van de onderhoudsfase werden het vaakst lokale nevenwerkingen gezien (erythema, zwelling en pijn ter hoogte van de injectieplaats).

Premedicatie met montelukast versus desloratidine werd onderzocht in een studie van Wöhrl (2007, prospectief, dubbel blind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd; 15 patiënten). Montelukast in vergelijking met placebo, verminderde significant ($p=0,0048$) het voorkomen van een lokale reactie groter dan 3 centimeter.

Desloratidine vertoonde geen significant verschil met placebo.

De veiligheid en verdraagbaarheid van opgezuiverde versus niet-opgezuiverde extracten van gif van de grote hoornaar en bijen werd onderzocht in een recente studie van Bilo (2009). Patiënten die behandeld werden met gezuiverde extracten hadden minder ernstige lokale reacties dan patiënten behandeld met niet-gezuiverde extracten. Er was geen verschil in het voorkomen van systemische reacties.

4.5.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige beschrijft twee types van reacties tijdens de behandeling: grote lokale reacties en systemische reacties.

- In het geval van de grote lokale reacties bestaat er een *onmiddellijke reactie*, die binnen 30 minuten optreedt en die bestaat uit een papel en erythema ter hoogte van de injectieplaats. Bij sommige patiënten verdwijnt de reactie binnen een paar uur, terwijl bij andere patiënten de reactie toeneemt binnen 6 tot 12 uur en langer dan 24 uur aanwezig blijft. Vele klinici beschouwen een grote lokale reactie van meer dan 10 cm doormeter als een waarschuwingsteken, waarbij rekening moet worden gehouden bij de volgende dosering, ter vermindering van een systemische reactie.

Er bestaat ook een *vertraagde lokale reactie* met onderhuidse zwelling, jeuk of pijn. Deze vertraagde lokale reactie gaat zelden gepaard met algemene symptomen. Voornamelijk patiënten behandeld met ACE-inhibitoren hebben een hoger risico op het ontwikkelen van grote lokale reacties.

- 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 arts getraind in reanimatieprocedures onmiddellijk aanwezig moeten kunnen zijn. De meeste reacties zijn echter mild en vergen geen behandeling.

In de meest recente studie (Ruëff 2010, multicenter, 680 patiënten) over nevenwerkingen in de 'instelfase' was een urgentiebehandeling noodzakelijk bij 8,4% van de patiënten die een systemische reactie deden.

Het optreden van ernstige systemische nevenwerkingen werd significant hoger bevonden bij bijengif dan bij wespengif door verschillende auteurs.

Inname van alcohol, sterke fysieke activiteit, inname van antihypertensiva of een infectieus proces verhoogt ook de kans en de ernst van een systemische nevenwerking en moeten aldus vermeden worden.

4.5.3. Wat besluit de jury?

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)

Systeemreacties (matig of ernstig) kunnen, voornamelijk bij de instelfase, ook optreden. Vandaar dat wordt aangeraden dat er een volledige reanimatieset en een getraind arts onmiddellijk aanwezig moeten kunnen zijn.

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.

NB : Aangezien er geen GRADE-scores terug te vinden zijn in de literatuurstudies, is het voor de jury niet altijd mogelijk hierover aanbevelingen te doen.

De teruggevonden literatuurgegevens zijn wel consistent en pleiten voor de efficiëntie en veiligheid van VIT, zowel bij volwassenen als bij kinderen.

Doordat immunotherapie bij hymenoptera ervoor zorgt dat levensbedreigende situaties kunnen voorkomen worden en de QoL van de patiënt sterk verbetert, kan de jury deze alleen maar sterk aanbevelen.

5. Anafylaxie

5.1. Wat is de definitie van anafylaxie bij volwassenen?

5.1.1. Wat zegt de deskundige?

5.1.1.1. Definitie

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

- Anafylactische shock: aanwezigheid van muco-cutane symptomen (jeuk, urticaria, angio-oedeem, conjunctivitis) + 1 of meerdere van de volgende symptomen:
 - Respiratoir (rhinitis, zwelling van tong, farynx, uvula, stridor, dyspnoe, wheezing)
 - Cardiovasculair ((pre)syncope, bewustzijnsverlies, hypotensie)
 - Gastro-intestinaal (nausea, braken, buikpijn, diarree) (Klein 1995)
- De World Allergy Organisation (WAO) definieert anafylaxie als *een ernstige, levensbedreigende veralgemeende of systemische overgevoeligheidsreactie* (Johansson 2004)
- 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.* (Sampson 2006)

In deze definities wordt geen vermelding gemaakt van mogelijke oorzaken, in een heel aantal gevallen wordt de oorzaak niet achterhaald.

5.1.1.2. Klinische criteria

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 6) (Sampson 2006, Muraro 2007). 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 6. 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)
én minstens één van de volgende:
 - a. luchtweglast (bijv. dyspnee, bronchospasme, stridor, hypoxie)
 - b. cardiovasculaire last (bv. 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: [$< 70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{leeftijd in jaren})$]
 - leeftijd 11 tot 17 jaar: < 90 mmHg
 Voor volwassenen: systolische BD < 90 mmHg of daling van 30% t.o.v. de basiswaarden.

Aangepast van Sampson 2006 en Muraro 2007 (GRADE C)

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

Tabel 7. Classificatie van anafylaxis (Muraro 2007)

Stadia	Huid	Gastro-intestinaal	Respiratoir	Cardiovasculair	Neurologisch
Stadium 1	Jeukende ogen of neus, ge-generaliseerde 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

5.1.2. Wat besluit de jury?

De definities zoals hierboven aangeleverd zijn duidelijk en kunnen behouden blijven. Ook een uniforme indeling van de reactie in verschillende stadia is wenselijk omdat het de ernst van de reactie verduidelijkt en ook weergeeft dat een anafylactische reactie kan evolueren in ernst.

De klinische presentatie verschilt niet bij kinderen en volwassenen, behoudens de criteria voor hypotensie (zie tabel 6).

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

5.2.1. Wat zegt de deskundige?

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. Geëxtrapolerd naar België betekent dit 1.000 tot 3.000 gevallen per jaar en enkele tientallen dodelijke gevallen per jaar. (Sheikh 2008)

De prevalentie van anafylaxie is het hoogst in de eerste levensjaren, onmiddellijk gevolgd door de adolescentiejaren. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

In alle pediatrie studies komt anafylaxie frequenter voor bij jongens dan bij meisjes, wat overeenkomt met het feit dat op kinderleeftijd allergische aandoeningen in het algemeen frequenter zijn bij jongens. (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)

Risico-factoren

De belangrijke risicofactoren voor anafylaxie zijn: reeds een anafylactische reactie hebben doorgemaakt, vooral dan op voeding, latex of een insectensteek, idiopatische anafylaxie (GRADE B), inspanningsgebonden anafylaxie (GRADE B). Van de andere risico-factoren zijn sommige patiënt-specifiek: leeftijd, co-morbiditeit (bijv. mastocytose (GRADE B) en persisterend astma bij een kind met primaire voedselallergie (GRADE C) (Muraro 2007, De Swert 2008, Simons 2007, Mullins 2003, Brockow 2008), cardiovasculaire aandoeningen, medicatie (beta-blokkers, ACE-inhibitoren) (GRADE B)), terwijl andere risico-factoren allergeen gebonden zijn (tabel 8).

In pediatrie populaties vond men dat bij 1 op 3 patiënten met anafylaxis het oorzakelijke allergeen al gekend was. (De Swert 2008, Lee 2000, Dibs 1997)

Tabel 8. 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

Aangepast van Simons 2007.

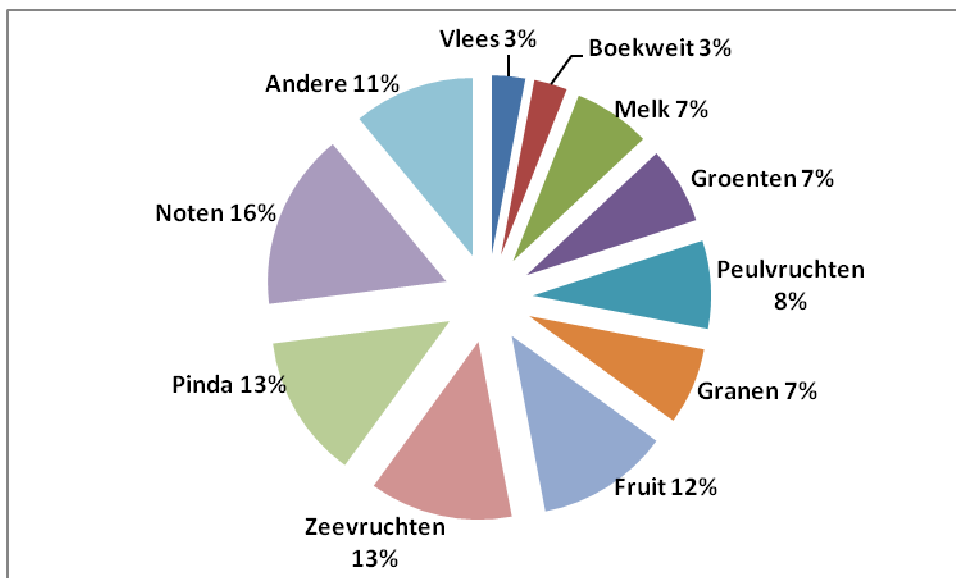
Tabel 9: Uitlokkende factoren

Uitlokkende factor	Volwassenen (Lieberman 2010)	Kinderen (Muraro 2007, De Swert 2008, De Swert 2005)
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%

Voeding

De voedingsallergenen die het meest frequent de oorzaak zijn van anafylaxis bij de volwassene worden samengevat in de figuur. (Beaudouin 2010)

Figuur 3: voedingsallergenen



Bij kinderen gaat het vooral over pinda, ei, noten, koemelk en in mindere mate ook kiwi, appel, vis, tarwe, lupine. (De Swert 2008) Bij jonge kinderen (0 – 2 jaar) is anafylaxis het frequentste op koemelk en 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.

De relatieve frequentie van voedingsallergie wordt beïnvloed door de lokale en nationale voedingspatronen en kan moeilijk geëxtrapoleerd worden naar andere populaties. Voedingsallergie in het algemeen komt het meest frequent voor bij kinderen. Anafylaxis door voeding treft vooral volwassenen en is verantwoordelijk voor 30% van de sterfgevallen van anafylaxis. Bepaalde bijkomende risicofactoren komen voor bij 60% van de gevallen van voedingsallergie. Deze zijn (Moneret-Vautrin 2006):

- Astma (vooral ongecontroleerd astma)
- Inname van alcohol
- Fysieke inspanning
- Inname van bètablokkers, aspirine, NSAID, ACE-inhibitoren.

Medicatie en andere iatrogene oorzaken

Wat medicatie betreft zijn de penicillines de meest frequente oorzaak van medicamenteuze anafylaxis. De cefalosporines zijn een minder frequente oorzaak maar kunnen kruisreageren met de penicillines. De tweede meest frequente groep zijn de pijnstillers en ontstekingsremmers (acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie), ook paracetamol kan af en toe allergie veroorzaken in deze groep patiënten (bij 5,3 tot 40% van de patiënten met intolerantie voor NSAID). Ook medicatie gebruikt tijdens anesthesie dienen hier vermeld te worden (vooral curarisantia of myorelaxantia maar ook barbituraten, propofol, neuroleptica, droperidol enz). Andere producten die vermeld dienen te worden zijn de macromoleculen (dextranen), enzymen zoals chymopapaïne of streptokinase, heparine, hormonen, protamine, chemotherapeutica, vaccins (voornamelijk gele koorts, tetanus, rubella), vitaminen (B1, B6, B12), monoclonale antilichamen (omalizumab), joodhoudende contrastmiddelen, contraststof voor MRI. Voor de producten voor immunotherapie wordt de incidentie van systemische reacties geschat op 0,25-1,3%. De frequentie van (bijna) fatale reacties is 1 op 2,5 miljoen injecties. (Lieberman 2010)

In principe kan alle medicatie een allergische reactie veroorzaken maar een uitvoerige bespreking valt buiten de doelstelling van deze tekst.

Een nuttige referentie is “Vervloet 2006”.

Bijen en wespengif

De allergische reacties na bijen en wespensteken gaan van een uitgebreide lokale reactie tot een ernstige of dodelijke anafylactische reactie. De incidentie van systemische reacties wordt geschat tussen 0,35% en 5% (Mueller 1990), afhankelijk van de bestudeerde populaties. De prevalentie van overlijden ligt tussen 0,1 en 0,5 per jaar en per miljoen personen, hetzij 1 tot 5 gevallen per jaar in België. De ernstige reacties komen vooral voor bij volwassenen (met overlijden vooral bij personen tussen 30 en 75 jaar).

Inspanningsgebonden anafylaxis

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. De meest frequente voeding die hiervoor verantwoordelijk is, is tarwe, maar ook andere voeding werd beschreven. Deze vorm van anafylaxis, waarvan de oorzaak nog ongekend is, lijkt in frequentie toe te nemen. (Maulitz 1979, Sheffer 1980)

Latex

Een eerste historisch geval van latexallergie werd beschreven in 1927. Vanaf 1979 en de jaren daarna werd een toenemend aantal gevallen gerapporteerd. Deze epidemie van latexallergie lijkt duidelijk verband te houden met de verspreiding van de latexpartikels in de lucht omdat deze gebonden worden op het poeder (maïszetmeel) van de latexhandschoenen. Latexallergie lijkt verantwoordelijk te zijn voor ongeveer 20% van de perioperatieve gevallen van anafylaxis. Er lijkt een afname te zijn sinds het gebruik van ongepoederde latexhandschoenen, gewassen latexhandschoenen (arm aan vrij latexpartikels) en latexvrije handschoenen. (Niggeman 2010)

Idiopathische anafylaxis

Onder idiopathische anafylaxis verstaat men die vormen van anafylaxis waarbij men met de beschikbare diagnostische middelen geen oorzaak heeft kunnen aantonen. Ongeveer 10 tot 15% van de gevallen van anafylaxis zijn idiopathisch, maar dit percentage vermindert progressief naarmate onze kennis en technische mogelijkheden toenemen.

5.2.2. Wat besluit de jury?

De oorzaken van anafylaxis werden door de deskundigen grondig beschreven. Naar schatting zouden er in België jaarlijks 1.000 tot 3.000 gevallen van ernstige anafylaxis zijn, met een tiental dodelijke gevallen per jaar. Exacte gegevens in België ontbreken echter, een registratienetwerk voor anafylaxis is noodzakelijk.

De meest frequente oorzaken 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 (idiopathische anafylaxis).

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?

5.3.1. Wat zegt de deskundige?

Voor iedere anafylactische episode is een snelle aanpak cruciaal. (Sampson 2006, Muraro 2007, Simons 2010)

5.3.1.1. Adrenaline (of epinefrine)

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 (Simons 2010).

Evidentie voor het gebruik van adrenaline in deze omstandigheden is gebaseerd op gebruik ervan sedert ruim 100 jaar, op studies van fatale gevallen van anafylaxie, op epidemiologische gegevens en op prospectieve studies. Een hogere graad van evidentie voor het gebruik van adrenaline kan niet nagestreefd worden, vermits het om ethische redenen niet verantwoord is om daar rond gerandomiseerde studies op te zetten.

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) (Simons KJ 2010, Simons FE 2010)

5.3.1.1.1. Toedieningswijze

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. (Simons 2001) De EpiPen® moet gedurende 10 seconden ter plaatse gelaten worden alvorens deze te verwijderen.

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.

5.3.1.1.2. Dosis

Intramusculair

Volwassenen: 0,5 mg (dus 0,5 mL van 1 ampul van 1 mg/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 0,1 µg/kg/min

5.3.1.1.3. 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. Voor kinderen onder de 15 kg is er dus geen aangepaste zelf-injecteerbare adrenaline op de markt. Rekening houdend met een lichte overdosage, die geen risico blijkt in te houden voor overigens gezonde kinderen, kan men stellen dat EpiPen ® 0,15 mg kan gebruikt worden bij kinderen van 12 kg tot 30 kg. Voor kinderen met een gewicht onder 12 kg zou een ampul adrenaline kunnen voorzien worden. Dit houdt echter risico in op vergissingen in dosis en risico dat de ganse procedure veel te veel tijd in beslag neemt in een acute situatie. Daarom wordt in de Position Paper van EAACI gesteld dat het wellicht beter is om aan overigens gezonde baby's vanaf 7,5 kg een EpiPen ® 0,15 mg toe te dienen, wat dan zou resulteren in een maximale dosis van 20 µg /kg lichaamsgewicht (Muraro 2007).

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.

5.3.1.1.4. Indicaties voor het voorschrijven

Er zijn zes absolute indicaties voor het voorzien van zelf-injecteerbare adrenaline (Sampson 2006, Sheikh 2008, Brockow 2008, Lieberman 2010):

- 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 (Sampson 2006):

- 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.

Anderzijds zijn een geïsoleerde atopische dermatitis ingevolge voedselallergie en een oraal allergie syndroom geen indicaties tot het voorzien van zelf-injecteerbare adrenaline.

Er zijn argumenten om, bij indicatie voor het voorschrijven van zelf-injecteerbare adrenaline, 2 pennen te voorzien: een kind boven de 45 kg; gehuisvest zijn op grote afstand van medische voorzieningen. Anderzijds suggereren data dat 20% van de patiënten die zelf-injecteerbare adrenaline gebruikten een tweede dosis adrenaline kregen. Bovendien tonen gevallen-studies aan dat één dosis zelf-injecteerbare adrenaline wellicht vaak onvoldoende is om een fatale reactie te voorkomen. Bij kinderen behandeld voor anafylaxie ingevolge voedselallergie bleek dat 12% een tweede dosis adrenaline moest krijgen (Simons KJ 2010). Ten slotte zijn er praktische overwegingen voor het voorzien van 2 adrenaline-pennen, zoals het permanent beschikbaar houden van een dosis op school. Ook bij obesitas kan het nuttig zijn om 2 dosissen toe te dienen.

5.3.1.1.5. Contra-indicaties

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

5.3.1.2. Vochttoediening

In geval van ernstige anafylaxie is er vaak cardiovasculaire collaps, waarvoor naast adrenaline ook vochttoediening is aangewezen. Hiervoor wordt gebruik van een fysiologische zoutoplossing of een colloïd expander aangeraden, bij volwassenen te starten met een bolus van 500 mL en in functie van de respons bijgeven tot 20 mL/kg, bij kinderen te starten met 20 mL/kg over 10-20 minuten.

5.3.1.3. Beta-2-agonisten via inhalatie

Toediening van beta-2-agonisten via inhalatie, hetzij via spacer of nebulisatie, is aangewezen bij de minste tekens van bronchospasme. Er dient echter rekening mee gehouden dat in geval van zeer acuut, ernstig bronchospasme de effectiviteit van beta-2-agonisten via inhalatie ontoereikend kan zijn en dat toediening van adrenaline via de systemische route dan de eerste keuze blijft.

5.3.1.4. Zuurstof

Zuurstof, bij voorkeur via een non-rebreathing mask, is toe te dienen aan elke patiënt met ernstige respiratoire symptomen en/of hypotensie in het kader van anafylaxie.

5.3.1.5. H₁-antihistaminica

H₁-antihistaminica zijn onmiddellijk toe te dienen wanneer een patiënt is blootgesteld aan een oorzakelijk allergeen of wanneer het klinische tekens of symptomen van een allergische reactie ontwikkelt (erytheem, angio-oedeem, urticaria). Er is echter geen evidentie voor hun effectiviteit in geval van anafylaxie (GRADE C) en het gebruik ervan mag geenszins leiden tot vertraging of uitstel in de toediening van adrenaline. Voor perorale toediening worden bij voorkeur snel-werkende, niet-sederende antihistaminica gebruikt in vloeibare vorm (bij kinderen).

De associatie van diphenhydramine 25-50 mg + ranitidine 50 mg IM is superieur aan diphenhydramine alleen maar vervangt nooit adrenaline (GRADE C). Voor IM-toediening kan promethazine 0,5 mg tot 1mg/kg met een maximum van 25 tot 50 mg gebruikt worden bij kinderen, bij volwassen 50 mg IM.

5.3.1.6. Corticosteroiden

Corticosteroiden zijn geen eerstelijnsmedicatie voor de behandeling van anafylaxie. Zij werken onvoldoende snel. Ze worden vaak aangewend met de bedoeling het risico op laattijdige reacties te onderdrukken, doch hun effectiviteit hiervoor is niet duidelijk aangetoond (GRADE C). Voor intramusculaire of intraveneuze toediening wordt hydrocortisone of methylprednisolone aangeraden, voor perorale toediening betamethasone of methylprednisolone.

5.3.1.7. Andere behandelingsmodaliteiten

Bij volwassenen kan glucagon toegediend worden bij anafylaxis resistent aan behandeling met adrenaline, dosering 1 tot 5 mg, traag IV toegediend. (Thomas 2005)

Gebruik van intraveneuze H₂-antihistaminica en van glucagon, zoals dit geadviseerd wordt bij volwassenen, zijn onvoldoende uitgetest bij kinderen om een algemene uitspraak te kunnen doen over hun positie in de aanpak van anafylaxie.

5.3.2. Wat besluit de jury?

Op basis van de teksten die door de deskundigen werden aangebracht blijkt adrenaline de hoeksteen te zijn van de behandeling van anafylaxis. Adrenaline is beschikbaar in ampullen. Het feit dat de vloeistof eerst uit deze glazen ampullen moet opgetrokken worden vooraleer het kan geïnjecteed worden, maakt deze vorm bijzonder onpraktisch voor gebruik buiten een medische praktijk.

Er is echter ook een auto-injecteerbare vorm van adrenaline in België op de markt. Bepaalde patiënten (zie punt 5.3.1.1.4) moeten deze medicatie altijd bij zich dragen. Deze medicatie, hoewel levensnoodzakelijk, wordt niet door het RIZIV vergoed. Terugbetaling is noodzakelijk voor deze levensbedreigende aandoening, vooral voor die indicaties vermeld onder punt 5.3.1.1.4.

Per patiënt zouden 2 pennen moeten voorgeschreven worden omdat het soms aangewezen is om op verschillende plaatsen over een pen te beschikken (bijv. thuis en op school). De EpiPen® moet jaarlijks hernieuwd worden aangezien de pen maximaal 18 maanden houdbaar is vanaf productiedatum.

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?

5.4.1. Wat zegt de deskundige?

5.4.1.1. Buiten het ziekenhuis

Bij een episode van anafylaxis 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 optreden. (GRADE C) De patiënt moet dus steeds adrenaline bij hebben.

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.

In geval van anafylaxie met matige tot ernstige respiratoire last (heesheid, sliklast, stridor, dyspnoe, matige wheezing) of cardiovasculaire last (hypotensie, collaps, dysrhythmie, bradycardie, cardiaal arrest) of met ernstige maagdarmlast (krampachtige buikpijn, diarree, herhaald overgeven) wordt adrenaline IM toegediend, waarna (verdere) medische hulp wordt ingeroepen. Sneller gebruik van adrenaline kan geïndiceerd zijn in specifieke gevallen: bijv. bij een patiënt bekend met recurrenente episodes van anafylaxie op een bepaald allergeen, in geval van anafylaxie bij een astmatisch patiënt.

Voor gebruik van beta-2-agonisten via inhalatie, orale H₁-antihistaminica en corticosteroïden gelden de indicaties en bedenkingen zoals hoger beschreven.

Na een anafylactische shock is het aan te bevelen dat de patiënt in spoedopname opgenomen wordt voor een observatie van 4 tot 24 uur, naargelang de ernst. (GRADE C) (Muraro 2007)

5.4.1.2. In spoedopname

Er wordt snel een status opgemaakt van de respiratoire en cardiovasculaire situatie en van de ernst van de anafylactische episode. Een bloedafname zo snel mogelijk na het incident met bepaling van serumtryptase is wenselijk (GRADE C), een verhoogd tryptase wijst op mastcel activatie. Behandeling wordt ingesteld volgens de hierboven beschreven indicaties. De status van de patiënt wordt regelmatig gecontroleerd en verdere aanpak wordt hieraan aangepast. Patiënten met hypotensie of collaps moeten minstens 24 uur geobserveerd worden op een eenheid voor intensieve zorg, en bij urticaria, angioedeem: 4 uur, bij stridor/wheezing: minstens 6-8 uur na resolutie van de symptomen, altijd met intensieve bewaking.

Vòòr ontslag moeten de patiënten en bij kinderen de ouders van deze patiënten geïnstrueerd worden over het gebruik van zelf-injecteerbare adrenaline en worden ze geïnformeerd over de mogelijkheid van laattijdige reacties, ontslagmedicatie en ontslagbrief worden voorzien, evenals prioritaire verwijzing naar een (kinder)arts gespecialiseerd in allergie.

De ontslagmedicatie bestaat bij volwassenen uit perorale H₁-antihistaminica 2 compr./dag en methylprednisolone 32 mg/dag gedurende 3 dagen. Bij kinderen worden 1 tot 2 compr./dag van een H₁-antihistaminicum gegeven en prednisolone (0,8 tot 1,6 mg/kg/dag) (of een equivalente dosis betamethasone), gedurende 72 uur. Hiervoor is er geen evidentie.

5.4.2. Wat besluit de jury?

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 toegeediend 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?

5.5.1. Wat zegt de deskundige?

De meeste episodes van anafylaxie doen zich voor in het dagelijkse leven thuis, tijdens verblijf bij familie en vrienden, op school of tijdens ontspanning. De patiënten en mensen in hun onmiddellijke omgeving moeten dan ook weten hoe ze verdere episodes van anafylaxie kunnen voorkomen, hoe ze een nieuwe episode kunnen herkennen en hoe deze aan te pakken (Sampson 2006, Muraro 2007, Simons KJ 2010).

De arts die de acute episode van anafylaxis behandeld heeft, moet systematisch de patiënt doorverwijzen voor een uitwerking naar de oorzaak toe. Hiertoe wordt de patiënt best verwezen naar een arts met ervaring in de aanpak van allergische reacties. Men adviseert om de uitwerking pas na een 4 tal weken uit te voeren omdat testen kort na een anafylactisch shock vals negatief kunnen zijn door consumptie van het specifieke IgE.

In eerste instantie moet het oorzakelijk agens worden opgespoord, evenals eventueel faciliterende of verergerende factoren (bijv. inspanning, astma) en factoren die bijdragen tot het risico op recurrente anafylaxie. Een nauwkeurige anamnese, met aandacht voor tijdsrelatie tussen contact met mogelijke allergenen en het optreden van symptomen, is hierbij van het grootste belang. Ook de differentieel diagnose van anafylaxie wordt nagegaan: vasovagale syncope, hereditair angioneurotisch oedeem, mastocytose (die evenwel een verhoogd risico op anafylaxie kan zijn), angstaanval met hyperventilatie, andere oorzaken van acute respiratoire of cardiovasculaire last.

Er is geen diagnostische test om anafylaxie te bevestigen. Wel kan serumtrypcase verhoogd zijn in de eerste uren na anafylaxie, doch normale spiegels sluiten geenszins anafylaxie uit. Anderzijds kan de basale spiegel van serumtrypcase verhoogd zijn bij mastocytose, vooral in de systemische vorm, doch ook in geval van uitgebreide cutane mastocytose.

De meeste episodes van anafylaxie zijn IgE-gemedieerd. Wanneer op grond van een nauwkeurige anamnese een verdacht oorzakelijk allergeen is weerhouden, is gevoeligheid voor dit allergeen te documenteren door middel van bepaling van specifiek serum IgE of door middel van huidtests. Deze laatste zijn - mede afhankelijk van de individuele situatie - met de nodige omzichtigheid uit te voeren om geen veralgemeende reactie uit te lokken (laag risico en afhankelijk van het soort allergeen). Zoals voor alle andere allergische reacties geldt ook hier dat het vinden van specifiek IgE of een positieve huidtest voor een bepaald allergeen nog geen bewijs is van implicatie van dit allergeen in de anafylactische reactie. Anderzijds is soms geen specifiek IgE detecteerbaar voor een toch sterk verdacht allergeen. In geselecteerde gevallen kan het dan ook geïndiceerd zijn om een provocatietest uit te voeren om de rol van een bepaald allergeen te bevestigen of te ontkrachten.

Na de uitwerking moet iedere patiënt een geïndividualiseerd behandelingsplan meekrijgen dat opgesteld werd door de specialist. Hierop staan de gegevens van de patiënt vermeld en het allergeen (of allergenen) waarop hij gereageerd heeft. Ook wordt gedetailleerd vermeld welke medicatie genomen moet worden bij het optreden van symptomen.

5.5.2. Wat besluit de jury?

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?

5.6.1. Wat zegt de deskundige?

Na een anafylaxis is er een grote kans op recidieven. In een studie werden 57 recidieven per 100 persoonsjaren genoteerd. Het gebruik van adrenaline bleek beperkt. $\frac{3}{4}$ hadden het bij, bij $\frac{2}{3}$ was de houdbaarheidsdatum nog niet verstreken en daarvan heeft slechts 1 op 2 de EpiPen® durven gebruiken. (Simons 2007)

In geval van anafylaxis door bijen- en wespengif is immunotherapie mogelijk (GRADE A), dit kan ook voor sommige medicatie gebeuren. (GRADE C) Voor joodhoudende contrastmiddelen kan premedicatie met corticoïden en antihistaminica gegeven worden om het risico op recidief te verminderen. (GRADE C)

De voornaamste preventieve maatregel is het informeren van de patiënt. (GRADE C) Gezien de complexiteit van het probleem moet dit gebeuren door een arts die opgeleid is in deze materie. Parameters zoals leeftijd, beroep, hobby's, woonplaats (stedelijk of landelijk), toegang tot medische hulp, bezorgdheid van de patiënt moeten in acht genomen worden. (GRADE C) Een jaarlijkse controleconsultatie wordt aanbevolen.

Zelfs als de oorzaak van de anafylaxis gekend is, volstaan strategieën om recidief te vermijden niet altijd (bijv. verborgen allergeen in voeding) en moet de patiënt geïnstrueerd worden om zelf een anafylaxis aan te pakken.

5.6.2. Wat besluit de jury?

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?

5.7.1. Wat zegt de deskundige?

5.7.1.1. Instructies voor het mijden van het oorzakelijk allergeen

Eens het oorzakelijk allergeen geïdentificeerd is, moet aan de patiënt de nodige uitleg worden verstrekt aangaande de mogelijkheid van anafylactische reactie bij contact met of inhalatie/ inname van het allergeen, de situaties die hiervoor een bijzonder risico inhouden en de wijze om deze te vermijden. Indien het een voedselallergeen betreft, houdt dit ook advies in naar het lezen van ingrediëntenlijsten, voor het mijden van verborgen allergeen en in sommige gevallen ook advies naar het mijden van kruisallergenen. Op Europees niveau is er een lijst met 14 allergenen die verplicht gedeclareerd moeten worden.

(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:310:0011:0014:NL:PDF>)

5.7.1.2. Instructies voor de aanpak van een anafylactische reactie in de toekomst

Een uitgetypt stappenplan voor de behandeling van anafylaxie wordt opgesteld en toegelicht aan ouders (en/of andere verantwoordelijken) en kind. Dit plan vermeldt de identiteit van het kind en contactgegevens, het allergeen met mogelijk risico op anafylaxie, de te gebruiken medicatie (zelf-injecteerbare adrenaline (EpiPen®), antihistaminica, beta-2-agonisten, corticoïden, soms Primatene Mist® (adrenaline-inhalator)) met de dosis, wijze van toediening en de indicatie (klinische tekens of symptomen) voor toediening. Toelichting van dit plan houdt ook uitleg in over hoe EpiPen® te gebruiken: demonstratie met een trainer-pen, naast het tonen van een "echte" EpiPen®-spuit, is van het grootste belang met het oog op juist en snel gebruik van de pen in een acute situatie. Hierbij kan ook handig gebruik gemaakt worden van foto's (Mullins 2003).

In ons land en in de meeste Europese landen hangt de begeleiding op school van kinderen met risicovolle allergie in grote mate af van de goodwill van de schooldirectie en de individuele leerkrachten. Dit heeft in eerste instantie te maken met legale aspecten. In tegenstelling tot recente ontwikkelingen in de VS en in Australië is er op Europees vlak geen wettelijke regeling rond het voorzien van aangepaste opvang van kinderen met allergische problematiek in het algemeen en met risico op anafylaxie in het bijzonder. In afwachting van dergelijke wettelijke aanpassingen, heeft de EAACI/GA2LEN werkgroep hierover "voor het allergische kind op school" niettemin aanbevelingen opgesteld (Muraro 2010).

5.7.2. Wat besluit de jury?

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?

5.8.1. Wat zegt de deskundige?

5.8.1.1. Bijzondere aspecten in de acute aanpak van anafylaxie bij kinderen

Zowel bij kinderen als bij volwassenen is adrenaline de hoeksteen van de behandeling. Bij kinderen moet de dosering aangepast worden volgens lichaamsgewicht:

Adrenaline

- *Intramusculair:*

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

Kinderen: 0,01 mg/kg tot maximum 0,5 mg per dosis
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 0,1 µg/kg/ minuut

- *Zelf-injecteerbare adrenaline (EpiPen®)*

Volwassenen: 0,3 mg IM

Kinderen: 0,15 mg IM

Voor kinderen onder de 15 kg is er dus in België geen aangepaste zelf-injecteerbare adrenaline op de markt. Rekening houdend met een lichte overdosage, die geen risico blijkt in te houden voor overigens gezonde kinderen, kan men stellen dat EpiPen® 0,15 mg kan gebruikt worden bij kinderen van 12 kg tot 30 kg. Voor kinderen met een gewicht onder 12 kg zou een ampul adrenaline kunnen voorzien worden. Dit houdt echter risico in op vergissingen in dosis en risico dat de ganse procedure veel te veel tijd in beslag neemt in een acute situatie. Daarom wordt in de Position Paper van EAACI gesteld dat het wellicht beter is om aan overigens gezonde babies vanaf 7,5 kg een EpiPen® 0,15 mg toe te dienen, wat dan zou resulteren in een maximale dosis van 20 µg /kg lichaamsgewicht (Muraro 2007).

Antihistaminica: promethazine

volwassenen: 50 mg IM.

kinderen: 0,5 mg tot 1 mg/kg IM met een maximum van 25 tot 50 mg

Glucagon

Bij volwassenen kan glucagon toegediend worden bij therapieresistente anafylaxis, dosering 1 tot 5 mg, traag IV toegediend. (Thomas 2005)

Gebruik van intraveneuze H₂-antihistaminica en van glucagon, zoals dit geadviseerd wordt bij volwassenen, zijn onvoldoende uitgetest bij kinderen om een algemene uitspraak te kunnen doen over hun positie in de aanpak van anafylaxie.

Ontslagmedicatie

Volwassenen: perorale H₁-antihistaminica 2 compr./dag en methylprednisolone 32 mg/dag gedurende 3 dagen.

Kinderen: H₁-antihistaminicum per os in de geëigende dosering en prednisolone (0,8 tot 1,6 mg/kg/dag) (of een equivalente dosis betamethasone), gedurende 3 dagen.

Hiervoor is er geen evidentie.

5.8.1.2. Bijzondere aspecten in de preventie van anafylaxie bij kinderen

De prevalentie van anafylaxie is het hoogst in de eerste levensjaren, onmiddellijk gevolgd door de adolescentiejaren. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

In alle pediatrische studies komt anafylaxie frequenter voor bij jongens dan bij meisjes, wat overeenkomt met het feit dat op kinderleeftijd allergische aandoeningen in het algemeen frequenter zijn bij jongens. (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)

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%); voor latexallergie als oorzaak van anafylaxie zijn er zeer uiteenlopende cijfers naargelang de bestudeerde populatie (0% tot 27%). De oorzakelijke voedselallergenen in het kader van anafylaxie bij kinderen zijn vooral pinda, ei, noten, koemelk en in mindere mate ook kiwi, appel, vis, tarwe, lupine. 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.

5.8.2. Wat besluit de jury?

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. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

In alle pediatrie studies komt anafylaxie vaker voor bij jongens dan bij meisjes, wat overeenkomt met het feit dat op kinderleeftijd allergische aandoeningen in het algemeen frequenter zijn bij jongens (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)

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 locatie waar het kind verblijft.

6. Angio-oedeem

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

6.1.1. Wat zegt de deskundige?

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

Angio-oedeem kan levensbedreigend zijn wanneer er zwelling ontstaat van tong, keel of larynx met obstructie van de luchtwegen tot gevolg.

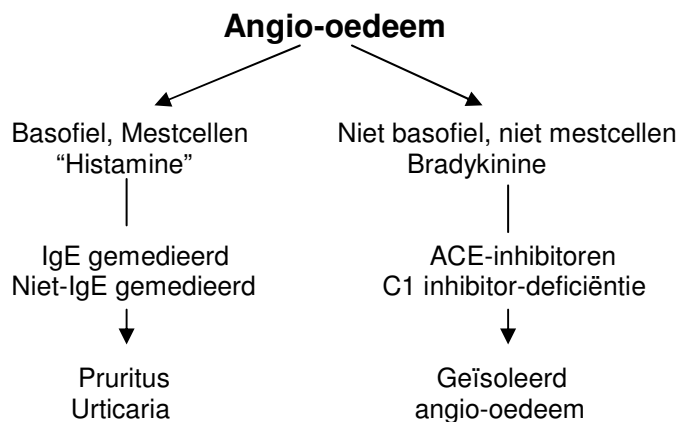
Angio-oedeem kan via twee verschillende pathofysiologische mechanismen ontstaan.

Eenzijds kan angio-oedeem veroorzaakt worden door vrijzetting van mediators uit basofielen en mastcellen. Deze cellen zetten hun mediators vrij via immunologische (veelal IgE gemedieerde) en niet-immunologische mechanismen.

Anderzijds kan angio-oedeem veroorzaakt worden door opstapeling van vasoactieve peptiden waaronder bradykinine, zoals gezien wordt bij gebruik van inhibitoren van angiotensine converterend enzym (ACE) en aangeboren of verworven deficiënties van C1 esterase inhibitor. Bradykinine is eveneens verantwoordelijk voor het type III hereditair angio-oedeem (HAE) waarbij geen C1 esterase inhibitor tekort bestaat.

Bradykinine veroorzaakt geen jeuk noch urticaria dus bij geïsoleerd angio-oedeem zonder urticaria moet men vooral denken aan een onderliggend mechanisme op basis van bradykinine. (Ebo 2010)

Figuur 4



Anafylaxis wordt gedefinieerd als een acute, potentieel levensbedreigende veralgemeende of systemische overgevoeligheidsreactie. Bij anafylaxis komen één of meerdere verschillende symptomen voor, waaronder angio-oedeem. De letsels komen op enkele minuten tot uren na contact met de uitlokkende factor. Angio-oedeem kan dus een onderdeel zijn van een anafylaxis maar kan ook op zichzelf staan.

6.1.1.1. Klinisch beeld van bradykinine gemedieerde angio-oedemen

Heriditair angio-oedeem (HAE)

De incidentie van heriditair angio-oedeem is 1 op 50.000. Er worden drie types HAE onderscheiden. Type I en II HAE worden veroorzaakt door mutaties in het SERPING 1 gen dat codeert voor C1 inhibitor. Bij 20% van de patiënten gaat het om een nieuw ontstane mutatie. Bij type I HAE geven deze mutaties aanleiding tot een gedaalde hoeveelheid C1 inhibitor, bij type II HAE valt de serumconcentratie van C1 inhibitor binnen de normale grenzen maar is er een gestoorde functionaliteit.

Type III HAE komt vooral voor bij vrouwen en wordt gekenmerkt door een normale serumconcentratie en functionaliteit van C1 inhibitor. Deze aandoening zou veroorzaakt worden door een mutatie in het gen dat codeert voor factor XII. De promotorregio van dit gen zou oestrogeen gevoelige elementen bevatten. Activatie van factor XII zou ook leiden tot een toename van bradykinine. (Ebo 2010)

Een aanval van heriditair angio-oedeem 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.

Verworven angio-oedeem (Acquired Angio Edema = AAE)

Onder de term verworven angio-oedeem worden in de brede zin van het woord alle vormen van angio-oedeem gerekend met negatieve familiale anamnese, zoals angio-oedeem veroorzaakt door insectensteken, voeding en medicatie. In deze laatste categorie zijn ACE-inhibitoren de meest frequente oorzaak (cfr infra), echter aspirine, NSAID, contraststof, antibiotica,... kunnen ook angio-oedeem uitlokken.

In de praktijk wordt de term verworven angio-oedeem meestal gehanteerd voor het beschrijven van de specifieke vorm van angio-oedeem die veroorzaakt worden door een verworven C1 inhibitor tekort, deze term zal in dit document ook als dusdanig gebruikt worden. Dit is een zeldzame niet-erfelijke aandoening waarbij vermoedelijk paraneoplastische of auto-immune ziekten aan de basis liggen.

AAE kan onderscheiden worden van HAE op basis van een aantal elementen uit anamnese en klinisch onderzoek. Bij AAE is de familiale anamnese negatief, de aandoening manifesteert zich pas laatstijdig, de serumconcentratie van complementfactor C1q is verlaagd. De aandoening reageert minder goed op behandeling met C1 inhibitor concentraat. In de profylaxis is er een betere respons op de antifibrinolytica dan op de androgenen. (Ebo 2010)

Angio-oedeem door Angiotensine Converting Enzyme (= ACE) inhibitoren

ACE is verantwoordelijk voor de degradatie van kinines. Wanneer het ACE geïnhibeerd wordt ontstaat er opstapeling van bradykinine. Angio-oedeem kan voorkomen bij 0,1 tot 0,7% van de patiënten die deze medicatie nemen. Dit kan ontstaan tijdens de opstartfase maar ook laatstijdig (na jaren inname of zelfs maanden nadat de medicatie gestopt werd). 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 asfyxiatie en kan potentieel fataal aflopen.

Als alternatief voor de ACE-inhibitoren kunnen eventueel sartanen gegeven worden omdat deze doorgaans wel veilig zijn. (Hoover 2010)

6.1.1.2. Diagnostiek van heriditair en verworven angio-oedeem

Er moet vooral aan HAE en AAE gedacht worden bij recidiverend angio-oedeem in afwezigheid van pruritus en urticaria. Ook laryngeaal oedeem en recidiverende buikpijn en braken kunnen

alarmsymptomen zijn. Er is ook vaak een positieve familiale anamnese, echter bij 20% is er een de novo mutatie en is de familiale anamnese dus negatief. (Ebo 2010)

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 en angio-oedeem door ACE-inhibitoren zijn de bovenvermelde parameters normaal.

Bij AAE is C4, functioneel C1 inhibitor en meestal ook complement C1q gedaald.

6.1.2. Wat besluit de jury?

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

Binnen de bradykinine gemedieerde vormen onderscheidt men HAE (3 types), AAE en angio-oedeem door ACE-inhibitoren.

Type I en II HAE worden veroorzaakt door mutaties in het SERPING 1 gen dat codeert voor C1 inhibitor. Type III HAE komt vooral voor bij vrouwen en zou veroorzaakt worden door een mutatie in het gen dat codeert voor factor XII.

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.

AAE kan onderscheiden worden van HAE op basis van een aantal elementen uit anamnese en klinisch onderzoek. Bij AAE is de familiale anamnese negatief en manifesteert de aandoening zich pas laatstijdig. De serumconcentratie van C4, functioneel C1 inhibitor en ook complement C1q zijn gedaald. De aandoening reageert niet goed op behandeling met C1 inhibitor concentraat. In de profylaxis is er een betere respons op de antifibrinolytica dan op de androgenen. (Ebo 2010)

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 laatstijdig (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. (Hoover 2010)

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

6.2.1. Wat zegt de deskundige?

6.2.1.1. Uitlokkende factoren voor histamine gemedieerde vormen

Deze vorm van angio-oedeem kan uitgelokt worden door auto-immunopathologie, medicatie (bijv. NSAID), infectie (EBV, HCV, HBV), allergische reactie (IgE gemedieerd), niet-specifieke mastcel stimulatie (opiaten, contrast), vasculitis.

6.2.1.2. Uitlokkende factoren van angio-oedeem door opstapeling van vasoactieve peptiden

Bij een aanval van hereditair angio-oedeem daalt de serumconcentratie van C1 inhibitor en valt ook de rem weg op verschillende protease systemen waardoor bradykinine en andere vasoactieve peptiden vrijgezet worden. Deze veroorzaken een vasodilatatie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit wat leidt tot zwelling.

Een acute aanval kan uitgelokt worden door stress, mineur trauma, insectenbeten, bepaalde voeding, tandheelkundige ingreep, chirurgie en infecties.

Inname van ACE-inhibitoren remt ACE en dus de degradatie van kinines waardoor een opstapeling van bradykinine kan ontstaan.

6.2.2. Wat besluit de jury?

Histamine gemedieerd angio-oedeem kan uitgelokt worden door verschillende factoren (auto-immunopathologie, 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?

6.3.1. Wat zegt de deskundige?

6.3.1.1. Behandeling van histamine gemedieerd angio-oedeem (Ebo 2010)

Levensbedreigend histamine gemedieerd angio-oedeem wordt behandeld met adrenaline, dit werd besproken in het onderdeel anafylaxis.

De 2^{de} generatie H₁-antihistaminica zijn de eerste keusbehandeling, hetzij oraal of eventueel intramusculair. (GRADE A, sterke aanbeveling) In de huisartsenpraktijk worden H₁-antihistaminica bij voorkeur peroraal toegediend. Intramusculaire toediening van promethazine gebeurt best in ziekenhuis milieu.

Sedatie is een mogelijke bijwerking en kan individueel sterk verschillen.

Bij zwangerschap en lactatie heeft men het meeste ervaring met cetirizine en loratadine.

Als tweedekeuzebehandeling kunnen leukotrieenreceptorantagonisten overwogen worden in combinatie met antihistaminica. (GRADE B, zwakke aanbeveling) Ciclosporine kan gegeven worden bij auto-immuun urticaria/angio-oedeem maar het gebruik is uiterst beperkt omwille van bijwerkingen (nierfunctie en bloeddruk). Voor tacrolimus en tranexaminezuur is de evidentie beperkt. (GRADE C) H₂-antihistaminica worden niet aanbevolen als monotherapie. (GRADE C)

Glucocorticoïden zijn zelden geïndiceerd en zijn pas derde keus bij levensbedreigende situaties na toediening van adrenaline en H₁-antihistaminica ter preventie van verergering of van een laattijdige reactie (GRADE C, zwakke aanbeveling). (Powell 2007)

6.3.1.2. Behandeling van bradykinine gemedieerd angio-oedeem: acute fase (Ebo 2010) (zie figuur 5)

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 eerstekeusbehandeling voor acute opstoten van angio-oedeem door aangeboren C1 inhibitor tekort. Het is ook geïndiceerd ter preventie van opstoten naar aanleiding van een medisch technische behandeling en heekunde.

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

Dosis eventueel te herhalen.

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.

Dosis eventueel te herhalen.

Het zou ook werkzaam zijn bij HAE type III, AAE, ACEI angio-edeem. Daarvoor is er echter geen terugbetaling.

Tranexaminezuur (Exacyl ®):

Tranexaminezuur is een synthetisch antifibrinolyticum en 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.

6.3.2. Wat besluit de jury?

Bij de behandeling van histamine gemedieerd angio-oedeem zijn H₁-antihistaminica eerstekeuzebehandeling. (GRADE A, sterke aanbeveling) In tweede instantie kan behandeld worden met leukotriëenreceptorantagonisten in combinatie met antihistaminica, tranexaminezuur, combinatie van H₁- en H₂-antihistaminica, en zelden met ciclosporine en tacrolimus (enkel na gespecialiseerd advies). 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. Als deze producten niet beschikbaar zijn, kan tranexaminezuur overwogen worden. De spoedgevallendienst van verschillende grote centra zouden van C1 inhibitor concentraat en icatibant 2 flacons op voorraad moeten hebben. Aangezien het product binnen het uur moet toegediend worden om optimale werkzaamheid te garanderen is het wenselijk dat ook de patiënt twee flacons bij zich heeft. Deze medicatie wordt enkel terugbetaald voor de behandeling van acute opstoten van HAE type I en II (gedocumenteerd met gedaald C1 inhibitor en C4) en indien er een familiale anamnese gebeurde (deze hoeft niet noodzakelijk positief te zijn)

6.4. Kan herhal van angio-oedeem worden voorkomen?

6.4.1. Wat zegt de deskundige?

6.4.1.1. Profylaxis op korte termijn (Ebo 2010) (zie figuur 5)

Majeure ingreep of intubatie

Preventieve behandeling is aangewezen om opstoten te voorkomen bij blootstelling aan uitlokkende omstandigheden zoals een heelkundige ingreep. Hieromtrent bestaat een internationale consensus maar geen enkel geneesmiddelen (ook C1 inhibitor concentraat niet) is hiervoor geregistreerd.

- C1 inhibitor concentraat (Berinert ®): Volwassenen 500 tot 1500 U, kinderen < 10 jaar 500 U, > 10 jaar 1000 U tot 24 uur voor de interventie
- Danazol: volwassenen 100 – 600 mg/dag, kinderen 2,5 tot 10 mg/kg/dag 5 dagen voor tot 2 dagen na de ingreep
- Tranexaminezuur: niet geïndiceerd omdat deze medicatie pas na verschillende dagen werkt.
- Fresh frozen plasma (FFP): enkel wanneer een spoedingreep moet ondergaan worden en C1 inhibitor concentraat niet beschikbaar is en androgenen gecontraïndiceerd zijn.

Mineure ingreep

Bij een mineure ingreep kan het volstaan om geen preventieve behandeling te geven maar C1 inhibitor concentraat bij de hand te houden zo nodig. Bij majeure ingrepen (bijv. intubatie) is het wel nodig om preventief te behandelen.

6.4.1.2. Onderhoudsbehandeling van angio-oedeem (Ebo 2010) (zie figuur 5)

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 luchtwegobstructie doorgemaakt heeft.

17 alfa alkylated androgenen (danazolol, stanozolol)

De androgenen veroorzaken een partiële correctie van de C1 inhibitor plasmaconcentratie en de daling in C4 serum levels.

Posologie:

Danazol (Danatrol ®): volwassenen 50 – 200 mg om de 2 dagen tot 2 keer per dag, kinderen 25 – 200 mg om de 2 dagen

Bijwerkingen:

- Masculinisatie bij vrouwen en kinderen, uitgestelde menarche, onregelmatige menstruatie, gedragsveranderingen en hypertensie.
- Hepatotoxiciteit (leverfunctie controleren elke 6 maanden), polycythemie, lipidenstoornissen, coagulatiestoornissen.
- Verhoogd risico op prostaatadenoom
- Premature sluiten van epiphyse
- Contra-indicatie bij zwangerschap

Tranexaminezuur (Exacyl ®):

Voorkeursbehandeling bij zwangere vrouwen en kinderen.

Posologie:

- volwassenen starten aan 1-2 g per os 2 of 3 keer per dag en daarna afbouwen
- kind 20 – 50 mg/kg per os in 2 of 3 giften

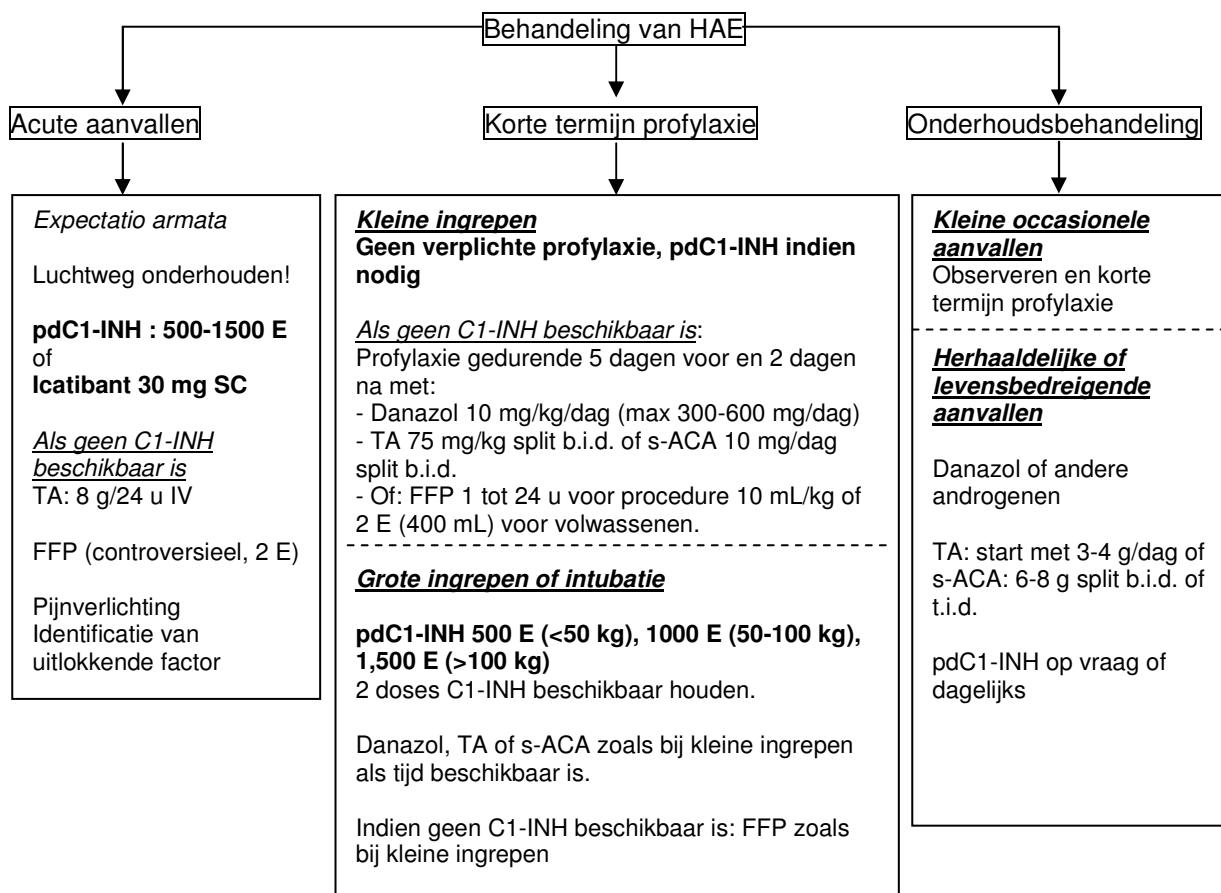
Bijwerkingen:

- Misselijkheid, diarree, myalgie, verhoogd creatinine kinase en aldolase, rhabdomyolyse. Aanbeveling om regelmatig ogen te laten nakijken en leveronderzoek.
- Contra-indicatie bij actieve thromboëmbolische aandoeningen of aandoeningen met verhoogde stolbaarheid.

C1 inhibitor concentraat (Berinert ®):

Omdat dit product intraveneus moet toegediend worden, is de bruikbaarheid als onderhoudsbehandeling beperkt. Het dient enkel overwogen te worden wanneer andere behandelingen niet effectief zijn, gecontraïndiceerd of niet getolereerd worden.

Figuur 5:



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

6.4.2. Wat besluit de jury?

6.4.2.1. 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. Deze indicatie is in België niet geregistreerd.

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

6.4.2.2. 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 luchtwegobstructie 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.

Algemeen besluit

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

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. 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 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 astmageneesmiddelen 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.

Bibliografie

Abelson MB, Gomes PJ. Olopatadine 0.2% ophthalmic solution: the first ophthalmic antiallergy agent with once-daily dosing *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4 (4): 453-461

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8

Agostinis, F., Foglia, C., Bruno, M.E., Falagiani, P. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 41: 177-180.

Andri, L., Senna, G.E., Dama, A.R. Clinical efficacy and safety of local nasal immunotherapy. *Allergy* 1997; 52 (33 Suppl): 36-39.

Anolik, R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 264-71

Anolik R. Desloratadine and pseudoephedrine combination therapy as a comprehensive treatment for allergic rhinitis and nasal congestion. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5 (6): 683-694

Anolik, R., et al. Mometasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (4): 406-12

Anonymus. Cetirizine and loratadine: minimal risk of QT prolongation. *Prescrire Int.* 2010; 105: 26-28

ARIA 2008 Update: Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 27(2), 159-163 (2006).

Ariano R, Berto P, Incorvaia C et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 103(3), 254-259 (2009).

Ariano R, Incorvaia C, La Grutta S, Marcucci F, Pajno G, Sensi L, Di Cara G, Sieber J, Yacoub MR, Frati F. Safety of sublingual immunotherapy started during the pollen season. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 103-107.

Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001 Aug; 108(2): E33.

Ascione, E., De Lucia A., Imperiali, M., Varricchio, A., Motta, G. Nasal application of immunotherapy. *Chem. Immunol. Allergy* 2003; 82: 89-98.

Bachert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin. Immunol* 114(4), 838-844 (2004).

Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Therapeutics* 2009; 31: 921-944

- Badorrek P., et al. A combination of cetirizine and pseudoephedrine has therapeutic benefits when compared to single drug treatment in allergic rhinitis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (2): 71-77
- Baenkler, HW, Erlangen, et al. Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six months intervals, *Allergologia et Immunopathologia* 2005; 33:7-14
- E. Beaudouin, D.A. Moneret-Vautrin, november 2010 Reseau Allergo Vigilance
- Benninger M, Farrar JR, Blais M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 13-29
- Berto P, Passalacqua G, Crimi N et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 97(5), 615-621 (2006).
- Bielory L. Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mometasone furoate. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 272-79
- Bilo, B.M., Bonifazi, F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 567-573.
- Bilo, M.B., Severino, M., Cilia, M., Pio, A., Casino, G., Ferrarini, E., Campodonico, P., Milani, M. The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 57-61.
- Bonifazi F, Jutel M, Biló MB et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60:1459-1470.
- Borres MP. Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1088-1092
- Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. [Drug Saf.](#) 1994 Jan;10(1):5-17.
- Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le GM, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jan;117(1):158-62.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
- Bousquet et al. OMS position paper *Allergy* 2009
- Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Mullol J, Klossek JM, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):666-8 e1-5.
- Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32
- Brüggenjürgen B, Reinhold T, Brehler R et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 101(3), 316-324 (2008).
- Bruni, F. M., et al. "Intranasal corticosteroids and adrenal suppression." *Neuroimmunomodulation.* 2009 ; 16 (5): 353-62
- Calamita, Z., Saconato, H., Pela, A.B., Atallah, A.N. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2. Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration

Cassell HR, Katial RK. Intranasal antihistamines for allergic rhinitis: examining the clinical impact *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (4): 349-357

Ciebiada M, Ciebiada MG, Kmiecik T, Dubuske LM, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (5): 343-349

Cingi C, Ozluedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 142 (5): 654-58.

Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica GW. Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 87(3), 222-226 (2001).

CMA (Canadian Medical Association). Becker A. et al. Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines. *CMAJ* 2005; 173: Suppl 6.

Compalati, E., Passalacqua, G., Bonini, M., Canonica, G.W. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-1579.

Cook, P.R. Allergic rhinitis. Outcomes of immunotherapy on symptom control. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1998; 31: 129-140.

Cox, L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. 2008; 29: 580-589.

Cox, L., Cohn, J.R. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 416-426.

Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996 February 22;334(8):501-6.

Dahl, R., Stender, A., Rak, S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61: 185-190.

Day J. H., et al. Efficacy of loratadine-montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (4): 328-38.

Day J. H., et al. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis subjects exposed to ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (3): 270-76.

Day JH, Briscoe MP, Ratz JD. Efficacy of levocetirizine compared with montelukast in subjects with ragweed-induced seasonal allergic rhinitis in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (3): 304-12.

de Blay F., Barnig, C., Kanny, G., Purohit, A., Leynadier, F., Tunon de Lara, J.M., Chabane, H., Guerin, L. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 453-461.

del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 Suppl 1: 11-18.

Demoly, P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am.J.Otolaryngol.* 2008; 29 (6): 403-13.

Derendorf H. and E. O. Meltzer. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63 (10): 1292-300.

De Swert L. Anafylaxie bij kinderen. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2005;61:1150-4

De Swert LF, Bullens D, Raes M et al. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers and therapeutic approach. *Eur J Pediatrics* 2008;167:1251-61

Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; 47: 217-230

De Wester J, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003; 24 (5): 331-37.

Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in Children: A 5-Year Experience. *Pediatrics* 1997; 99: e7.

Didier A., Malling H.-J., Worm M., Horak F., Jäger S., Montagut A., André C., de Beaumont O., Melac M. Optimal dose, efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45

SDijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, Timens W, Postma DS. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):105-10. Epub 2005 Nov 24.

Di Rienzo et al. *Clin Exp Allergy* 2005, 35 : 560-564

Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):468-75

Durham, S.R. Sublingual immunotherapy: what have we learnt from the 'big trials'? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8: 577-584.

Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):131-8 e1-7.

Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Paediatr Drugs* 2010;12(4):257-68.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:310:0011:0014:NL:PDF> last accessed 9/10/2010.

Fantin S, Maspero J, Bisbal C, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10mg once daily compared with cetirizine 10mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 924-931.

Ferguson BJ. Cost-effective pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 31(1), 91-110 (1998).

Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(5):565-71

Gilbert C, et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf* 2005; 28 (8): 707-19.

Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 366-376.

GINA 2009: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??I1=2&I2=1&intId=60> (Accessed August 2010).

Golden DBK. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:289-293

Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010, 10:337-341

Goodman M, Jhaveri M, Saverno K, Meyer K, Nightengale B. Cost-effectiveness of second-generation antihistamines and montelukast in relieving allergic rhinitis nasal symptoms. *Am. Health Drug Benefits* 1(8), 26-34 (2008).

Gorska, L., Chelminska, M., Kuziemski, K., Skrzypski, M., Niedozytko, M., Damps-Konstanska, I., Szymanowska, A., Sieminska, A., Wajda, B., Drozdowska, A., Jutel, M., Jassem, E. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; 147: 241-245.

Grainger, J. and A. Drake-Lee. "Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." *Clin. Otolaryngol.* 2006; 31 (5): 360-67.

Grubbe RE, Lumry WR, Anolik R. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combinations vs its components in seasonal allergic rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (2): 117-124.

Gupchup GV, Borrego ME, Santos R, Shah BM. Economic, patient preference, and health-related quality of life considerations for intranasal corticosteroids in allergic rhinitis: implications for managed care. *Disease Management and Health Outcomes* 13(3), 169-184 (2005).

Hadley JA. Cost-effective pharmacotherapy for inhalant allergic rhinitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 36(5), 825-836 (2003).

Hatipoglu U, Rubinstein I. Anti-inflammatory treatment of chronic rhinosinusitis: a shifting paradigm. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 154-61.

Hay JW, Kaliner MA. Costs of second-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: US perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* 25(6), 1421-1431 (2009).

Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am. J. Rhinol.* 21(1), 70-79 (2007).

Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010 Jan; 40(1):50-61.

Horak F, et al. "A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (2): 116-20.

Horak F, et al. "Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen." *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (5): 249-55.

Hore I, Georgalasw C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis – a systematic review of randomized controlled trials *Clin Exp Allergy* 2005; 35:207–212.

Houliston L, Nolan R, Noble V et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50-µg maintenance dose. Letter to the editor. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1):98-99

Incorvaia,C., Frati,F., Puccinelli,P., Riario-Sforza,G.G., Dal,Bo S. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi Arch.Chest Dis.* 2006; 65: 41-43.

Izumi N, Mizuguchi H, Umehara H, Ogino S, Fukui H. Analysis of disease-dependent sedative profiles of H1-antihistamines by large-scale surveillance using visual analogue scale. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2008; 30 (3): 225-230.

James IG, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2003; 19(4): 313-20.

Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6

Kahn et al. *The Journal of Laryngology and Otology* 2010.

Kaliner MA. Azelastine and olopatadine in the treatment of allergic rhinitis *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103 (5): 373-380.

Kaliner, M. A., et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(3): 255-62.

Katiyar S, Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim. Care Resp. J.* 2009; 18:57-68.

Kay,A.B. An extract of Timothy-grass pollen used as sublingual immunotherapy for summer hay fever. *Drugs Today (Barc.)* 2007; 43: 841-848.

Keith PK, Haddon J, Birch S. A cost-benefit analysis using a willingness-to-pay questionnaire of intranasal budesonide for seasonal allergic rhinitis. *Rhinocort Study Group. Ann.Allergy Asthma Immunol* 84(1), 55-62 (2000).

Keith, P. K., et al. "Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial)." *Can.Respir.J.* 2009; 16 Suppl A: 17A-31A.

Kim, H., J. Bouchard, and P. M. Renzi. "The link between allergic rhinitis and asthma: a role for antileukotrienes?" *Can.Respir.J.* 2008; 15(2): 91-98.

Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(2):637-8.

Kozma CM, Sadik MK, Watrous ML. Economic outcomes for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics* 10(1), 4-13 (1996).

Kozma CM, Schulz RM, Sclar DA, Kral KM, Mackowiak JI. A comparison of costs and efficacy of intranasal fluticasone propionate and terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Clin.Ther.* 18(2), 334-346 (1996).

Laekeman G, Simoens S, Buffels J, et al. Continuous versus on-demand pharmacotherapy of allergic rhinitis: evidence and practice. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 615-625.

La Grutta S., Arena,A., D'Anneo,W.R., Gammeri,E., Leonardi,S., Trimarchi,A., Platania,D., La,Rosa M. Evaluation of the antiinflammatory and clinical effects of sublingual immunotherapy with carbamylated allergoid in allergic asthma with or without rhinitis. A 12-month perspective randomized, controlled, trial. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 39: 40-44.

- Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann.Allergy Asthma Immunol* 95(3), 272-282 (2005).
- Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax*. 2006 Feb;61(2):100-4.
- Larenas-Linnemann,D. Certainties and doubts about sublingual and oral immunotherapy in children. *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol*. 2009; 9: 558-567.
- Lee C-F, Sun H-L, Lu K-H, Ku M-S, Luc K-H. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatri. Allergy Immunolo*. 2009; 30: 493-499.
- Lee JM, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic Reactions in Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762 - 766.
- Lee TA, Divers CH, Leibman CW. Evaluating the efficiency of treatment in the allergic rhinitis market. *J Manag.Care Pharm* 10(1 Suppl), S3-S8 (2004).
- Leonardi,S., Spicuzza,L., La,Rosa M. High-dose sublingual immunotherapy in children at 8-year follow-up. High-dose sublingual immunotherapy in children at 8-year follow-up 2009; 102: 259-260.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477-80.
- Malling,H.J., Bousquet,J. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin. Allergy Immunol*. 2008; 21: 343-358.
- Marogna,M., Colombo,F., Spadolini,I., Massolo,A., Berra,D., Zanon,P., Chiodini,E., Canonica,G.W., Passalacqua,G. Randomized open comparison of montelukast and sublingual immunotherapy as add-on treatment in moderate persistent asthma due to birch pollen. *J.Investig.Allergol.Clin.Immunol*. 2010; 20: 146-152.
- Marogna,M., Spadolini,I., Massolo,A., Berra,D., Zanon,P., Chiodini,E., Canonica,G.W., Passalacqua,G. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 69-75.
- Marple BF. Targeting congestion in allergic rhinitis: the importance of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29 (3): 232-40.
- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish.*J Allergy Clin Immunol* 1979;63(6):433-4.
- Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1057-63.
- Meltzer, EO, et al. Comparison of patient preference for sensory attributes of fluticasone furoate or fluticasone propionate in adults with seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study." *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104 (4): 331-38.
- Meltzer EO, et al. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin.Drug Investig*. 2009; 29 (2): 79-86.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. *Abrégés Masson*, Paris (2006).

- Moreno-Ancillo,A., Moreno,C., Ojeda,P., Dominguez,C., Barasona,M.J., Garcia-Cubillana,A., Martin,S. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. 2007; 17: 399-405.
- Mosges,R., Bruning,H., Hessler,H.J., Gotz,G., Knaussmann,H.G. Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. Acta Dermatovenerol.Alp Panonica.Adriat. 2007; 16: 143-148.
- Mueller UR. Insect Sting Allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment (183 p). Gustav Fisher Verlag (1990).
- Mullins RJ. Anaphylaxis: risk for recurrence; Clin Exp Allergy 2003;33:1033-40
- Muraro A, Roberts G, Clark A et al. Position paper. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007;62:857-71
- Muraro A, Clark A, Beyer K. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. Allergy 2010;65:681-9
- Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. Otolaryngol.Head Neck Surg. 2008; 138 (2): 129-39.
- Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. Am.J Manag.Care 6(1 Suppl), S3-15 (2000).
- Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. Allergy 63(12), 1624-1629 (2008).
- Nasser M, Fedorowicz, Aljufairi H, McKerrow W. Antihistamine use in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children Cochrane database of systematic reviews 2010, issue 7. Art No: CD006989. DOI: 10.1002/14651858.
- National Guideline Clearinghouse Allergic rhinitis 2007.
- National Guideline Clearinghouse 2007:
<http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=13113&search=immunotherapy+asthma> (accessed August 2010).
- National Guideline Clearinghouse Allergic rhinitis and its impact on asthma 2008.
- Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence based review. Drugs 2007; 67 (6): 887-901.
- Nelson,H.S. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. J.Allergy Clin.Immunol. 2009; 123: 763-769.
- Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, Shek LP. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. Pediatrics 2004; 113 (2): e116-121.
- NHG standard Allergische en niet-allergische rhinitis 2006.
- Niedoszytko M, de Monchy J, van Dordmaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. Allergy 2009; 64: 1237-1245
- Niggeman B. IgE-mediated allergy – An exciting and instructive piece of allergy history. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 997-1001.
- Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Clin.Exp.Immunol. 2009; 158 (2): 164-73.

Okubo,K., Gotoh,M., Fujieda,S., Okano,M., Yoshida,H., Morikawa,H., Masuyama,K., Okamoto,Y., Kobayashi,M. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol.Int.* 2008; 57: 265-275.

Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Eur Ann.Allergy Clin.Immunol* 39(5), 148-156 (2007).

Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatment for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Brit. J. General Practice* 2004; 54: 451-456.

Panzner,P., Petras,M., Sykora,T., Lesna,I. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually. *Respir.Med.* 2008; 102: 1296-1304.

Passalacqua,G., Albano,M., Riccio,A.M., Scordamaglia,A., Canonica,G.W. Local nasal immunotherapy: experimental evidences and general considerations. *Allergy* 1997; 52: 10-16.

Patel P, Patel D. Efficacy comparison of levocetirizine vs montelukast in ragweed sensitized patients. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (3): 287-94.

Patou et al, Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 36 (8): 972-981.

Penagos,M., Compalati,E., Tarantini,F., Baena-Cagnani,R., Huerta,J., Passalacqua,G., Canonica,G.W. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 141-148.

Penagos M., Passalacqua G., Compalati E., et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609

Pfaar,O., Klimek,L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 256-263.

Phan H, Moeller ML, Nahata MC. Treatment of allergic rhinitis in infants and children. Efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Drugs* 2009; 69 (18):2541-2576.

Pilette C. *Rev Franç d'Allergologie* 2009 ; 49 : 481-486

Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy.* 2007 May;37(5):631-50.

Practice parameters for sublingual immunotherapy. Ortolani C. 2006:
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=17754688> (accessed August 2010).

Prenner B, et al. Efficacy and safety of fixed-dose loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis: effects on nasal congestion. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (3): 263-69.

Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (5): 651-57.

Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis--the seeming and the real. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 Jul;137:181-186.

- Röder,E., Berger,M.Y., de,Groot H., van Wijk,R.G. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr.Allergy Immunol.* 2008; 19: 197-207.
- Rodriguez Pérez N, Ambriz Moreno Mde J. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Alerg Mex* 2006, Mar-Apr; 53(2):47-51
- Rosenblut A., et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62 (9): 1071-77.
- Ross,R.N., Nelson,H.S., Finegold,I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin.Ther.* 2000; 22: 351-358.
- Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105-111
- Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch.Intern.Med.* 2005; 165 (15): 1686-94.
- Sampson H, Munoz-Furlong A, Campbell R 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
- Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:207–212.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jan;38(1):19-42.
- Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 7-13.
- Senna,G.E., Andri,G., Dama,A.R., Falagiani,P., Andri,L. Local nasal immunotherapy: efficacy and tolerability of two different administration schedules in grass pollen rhinitis. 2000; 28: 238-242.
- Serrano,P., Justicia,J.L., Sanchez,C., Cimarra,M., Fernandez-Tavora,L., Orovitg,A., Moreno,C., Guerra,F., Alva,V. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102: 247-252.
- Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(2):106-11.
- Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J et al. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008;101:139-43
- Sieber,J., Koberlein,J., Mosges,R. Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules - IPD meta-analysis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2010; 26; 925-932.
- SIGN 2009: <http://www.suite101.com/content/allergy-injections-immunotherapy-for-asthma-a118212>
- Singh-Franco D, Ghin HL, Robles GI, Borja-Hart N, Perez A. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clin. Pharmacother.* 2009; 31: 1664-1687.
- Simoens S , Laekeman G. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 64(1), 85-95 (2009).
- Simons EF, Frew AJ, Ansotegui IJ et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;130:S2-24

Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):871-3.

Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):384-93.

Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:354-61.

Skoner, D., Gentile, D., Bush, R., Fasano, M.B., McLaughlin, A., Esch, R.E. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 120: 660-666.

Stahl E, van RW, Wang EC, Thomson DM. Cost-effectiveness analysis of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 84(4), 397-402 (2000).

Stewart MG. Identification and management of undiagnosed and undertreated allergic rhinitis in adults and children. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38: 751-760.

Storms W. Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (13): 2173-87.

Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Transitioning the second-generation antihistamines to over-the-counter status: a cost-effectiveness analysis. *Med. Care* 41(12), 1382-1395 (2003).

Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Cost-benefit analysis of first-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics* 22(14), 929-942 (2004).

Sullivan PW, Navaratnam P, Lorber R, Shekar T. The cost-effectiveness of treatment with desloratadine in patients with persistent allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 26(6), 1389-1397 (2010).

Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am. Fam. Phys.* 2010; 81: 1440-1446.

Swamy BN, Chilov M, McClellan K, Petsoglou C. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data. *Ophthalmic epidemiology* 2007; 14: 311-319.

Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22(4):272-3.

Transparantiefiche: Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts). Juli 2008. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie: www.bcfi.be.

Vacchiano C, Moore J, Rick GM, Crawley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2008; 79: 754-760.

Valk PJ, Simons M. Effects of loratadine/montelukast on vigilance and alertness task performance in a simulated cabin environment. *Adv. Ther.* 2009; 26 (1): 89-98.

van Wijk, R.G. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8: 291-298.

Ventura, M.T., Carretta, A., Tummolo, R.A., Buquicchio, R., Arsieni, A., Murgia, N. Clinical data and inflammation parameters in patients with cypress allergy treated with sublingual swallow therapy and subcutaneous immunotherapy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22: 403-413.

Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, et al. *Drug Allergy* (448 p). Ed. De Condé, Paris (2006). Disponible en ligne sur <http://www.immunocapinvitrosight.com>, section "books".

- Vlastarakos P, Manolopoulos L, Ferekidis E, Antsaklis A, Nikolopoulos TP. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 499-508.
- Waddell AN, et al. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J.Laryngol.Otol.* 2003; 117 (11): 843-45.
- Watanabe,A.S., Fonseca,L.A., Galvao,C.E., Kalil,J., Castro,F.F. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med.J.* 2010; 128: 30-37.
- Watanasomsiri, A., O. Poachanukoon, and P. Vichyanond. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac.J.Allergy Immunol.* 2008; 26 (2-3): 89-95.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317 (7173): 1624-29.
- Weinstein SF, et al. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 26.1 (2005): 41-46.
- Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001 Jan;31(1):61-8.
- Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." *Am.J.Med.* 2004; 116 (5): 338-44.
- Wilson,D.R., Lima,M.T., Durham,S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
- Wöhrl,S., Gamper,S., Hemmer,W., Heinze,G., Stingl,G., Kinaciyan,T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2007; 144: 137-142.
- Yanez A, Rodrigo G. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 479-484.