

Richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlands Anafylaxis Netwerk

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN HERKENNING EN BEHANDELING VAN ANAFYLAXIE BIJ KINDEREN

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Postbus 20059, 3502 LB Utrecht

Tel. 088 282 33 06

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting.....	5
Algemene inleiding	7
Verantwoording.....	14
Module 1 Behandeling acute fase.....	21
Submodule 1.1 Adrenaline	21
Submodule 1.2 Antihistaminicum bij huidafwijkingen	26
Submodule 1.3 Corticosteroïdenbehandeling	31
Module 2 Diagnostiek in de acute fase.....	39
Module 3 Organisatie van zorg	45
Bijlage 1 Overzicht input schriftelijke knelpunteninventarisatie.....	51
Bijlage 2 Implementatieplan.....	55
Bijlage 3 Kennislacunes	59

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. N.J.T. (Nicolette) Arends, kinderarts-allergoloog, werkzaam in het Erasmus MC Sophia te Rotterdam, NVK (voorzitter)
- Drs. L.N. (Leonieke) van Veen, kinderarts-allergoloog, werkzaam in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft, NVK
- Drs. A.W. (Wilma) Vriesman, kinderarts, werkzaam in het Albert Schweitzer Ziekenhuis te Dordrecht, participeert vanuit Regionaal Overleg Acute Zorg Zuidwest Nederland (ROAZzwn), NVK
- Drs. M.T. (Miranda) van Reisen, huisarts, werkzaam in het Medisch Centrum Nuth, NHG
- Ing. F. (Frans) Timmermans, gepensioneerd, Nederlands Anafylaxis Netwerk

Met ondersteuning van

- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf.

Module 1 Behandeling acute stadium

Wat is de effectiviteit van het intramusculair toedienen van adrenaline bij anafylaxie?

Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend anterolateraal in het bovenbeen.

Dosering: AAI 0,15 mg bij kinderen < 25 kg; AAI 0,3 mg bij kinderen ≥ 25 kg; indien gewicht onbekend: AAI 0,15 mg < 6 jr.; AAI 0,30 mg ≥ 6 jr.

Herhaal dit indien na 5 tot 10 minuten onvoldoende effect is bereikt.

Verwijder de luxerende/onderhoudende factor.

Controleer vitale parameters, geef zo nodig zuurstof en volg behandelingschema (zie tabel 1.1.2).

Welk antihistaminicum en welke toedieningsvorm (IV versus oraal) is het meest effectief bij huidafwijkingen ten tijde van anafylaxie?

Overweeg oraal toedienen van een 2^e generatie antihistaminica bij cutane reacties ten tijde van anafylaxie (NADAT adrenaline i.m. is toegediend).

Gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar desloratadine- of (levo)cetirizinedrank.

Gebruik bij voorkeur geen Clemastine (Tavegyl) oraal, i.v. of i.m. voor de behandeling van anafylaxie bij kinderen (vanwege bijwerkingen zoals onder andere sufheid en hypotensie).

Wanneer is er een indicatie voor corticosteroïdenbehandeling bij anafylaxie?

Overweeg corticosteroïden als vervolginterventie ná adrenaline i.m. bij:

- Hoge luchtwegobstructie (stridor)
- Slecht gecontroleerd en/of ernstig astma
- Ernstige respiratoire symptomen ten tijde van de anafylaxie
- Ernstige anafylaxie bv met hypotensie, of waarbij meerdere malen adrenaline moet worden toegediend
- Anafylaxie met bifasisch beloop in de voorgeschiedenis

Module 2 Diagnostiek in de acute fase

Welke plaats kan het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie het beste krijgen in het diagnostisch traject van kinderen met een acute anafylactische reactie voor het bepalen van de ernst van anafylaxie?

Verricht geen aanvullende diagnostiek in de acute fase van anafylaxie.

Overweeg bepaling van serum tryptase (in de 2^e/3^e lijn) bij twijfel over de diagnose anafylaxie.

Module 3 Organisatie van de zorg

Hoe wordt de optimale zorg voor kinderen met risico op anafylaxie geregeld?

Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend in het bovenbeen; dit geldt voor zowel ouders, leerkrachten, omstanders als medisch hulpverleners, et cetera. Daarna 112 bellen.

Indien vlot en volledig herstel na toediening van 1 gift adrenaline i.m., observeer ten minste 4 uur in specialistische setting.

Overweeg opname voor 24 uur bij meer dan 2 giften adrenaline i.m., bij hypotensie, bij ernstig astma of een reactie met forse astma component en bij een anamnese met een bifasische reactie in de voorgeschiedenis.

Verwijs voor verdere poliklinische follow-up na anafylaxie naar de 2^e/3^e lijn.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Anafylaxie is een potentieel acute levensbedreigende reactie, die direct behandeld dient te worden. Kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals en diverse andere specialisten en zorgverleners kunnen hiermee in aanraking komen. Anafylaxie kan initieel lastig te herkennen zijn en wordt daardoor niet altijd op de juiste manier behandeld.

Er is veel behoefte aan een praktische leidraad voor adequate herkenning en snelle behandeling van anafylaxie bij kinderen. Deze richtlijn is derhalve niet alleen bedoeld voor kinderartsen maar voor elke specialist of hulpverlener die te maken kan hebben met anafylaxie. Het uiteindelijke doel, na implementatie van deze richtlijn, is dat de diagnose anafylaxie sneller gesteld wordt waardoor er eerder een juiste behandeling wordt gestart.

De behandeling van anafylaxie berust tot op heden grotendeels op expert opinion. Belangrijke vragen bij de ontwikkeling van deze richtlijn zijn: Hoeveel bewijs is er voor de effectiviteit van adrenaline, steroïden en antihistaminica bij de behandeling van anafylaxie in het acute stadium? Is diagnostiek zinvol in het acute stadium, wat zijn de behandelplannen voor anafylaxie na het acute stadium, en welke begeleiding is er nodig voor de kind en ouders na doormaken van anafylaxie?

Doel van de richtlijn

Het uiteindelijke doel na implementatie en disseminatie van deze richtlijn is dat de diagnose anafylaxie sneller gesteld wordt en daarmee dus eerder een adequate behandeling wordt gestart.

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn is gericht op kinderen (0 tot 18 jaar).

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten (kinderen) met anafylaxie, dus onder andere kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals.

Definities en begrippen

Anafylaxie is een acute, systemische, gegeneraliseerde allergische reactie die zeer snel kan verlopen en potentieel levensbedreigend kan zijn. Deze definitie is weinig bruikbaar in geval van een acuut zieke patiënt die beoordeeld moet worden op het al dan niet aanwezig zijn van anafylaxie. Het tijdig stellen van de diagnose en hiermee het snel starten van een adequate behandeling is geassocieerd met een lagere mortaliteit. Zowel de WHO als de EAACI hebben daarom criteria opgesteld voor het stellen van de diagnose anafylaxie (Murao, 2014).

Anafylaxie is een klinische diagnose, waarbij acuut ontstane klachten van de luchtwegen (stridor, hoesten, piepen of dyspneu) en circulatie (hypotensie, tachycardie of collaps) het meest levensbedreigend zijn. Deze kunnen in meer of mindere mate gepaard gaan met cutane of gastro-intestinale symptomen.

Cutane symptomen (urticaria en/of angioedeem) zijn vaak aanwezig maar afwezigheid hiervan sluit een anafylaxie zeker niet uit. Zowel respiratoire als gastro-intestinale (braken en/of diarree) symptomen staan bij kinderen vaak op de voorgrond. Circulatoire problemen

worden bij kinderen minder vaak gezien maar kunnen wel degelijk optreden. Gedragsveranderingen (hongerig, stiller, huilen) kunnen vooral bij jonge kinderen onderdeel uitmaken van de reactie (Tabel 2).

Bij zuigelingen kan de diagnose soms moeilijk zijn, doordat ze subjectieve klachten niet goed kunnen aangeven. Hierdoor kunnen symptomen soms niet herkend worden. Ook is er onwetendheid bij medisch personeel dat anafylaxie bij jonge zuigelingen kan optreden waardoor de diagnose gemist kan worden (Simons, 2007). Huidafwijkingen komen relatief wat vaker voor bij deze jonge kinderen (Rudders, 2011).

Om de diagnose makkelijker te kunnen stellen zijn de volgende criteria opgesteld. De diagnose anafylaxie is zeer aannemelijk als wordt voldaan aan één van de 3 criteria beschreven in tabel 1 (Sampson, 2006):

Tabel 1 Klinische criteria anafylaxie (Sampson, 2006)

1.	Acuut ontstaan symptomen van huid en/of mucosa <i>En één van de volgende criteria:</i> a. Respiratoire klachten; b. Circulatoire klachten.
2.	Twee of meer van de volgende symptomen die optreden na blootstelling aan een voor de patiënt verdacht allergeen a. Huid-mucosa; b. Respiratoire klachten; c. Circulatoire klachten; d. Persisterende gastro-intestinale klachten.
3.	Bloeddrukdaling na blootstelling aan een voor de patiënt bekend allergeen Kinderen: lage systolische bloeddruk (voor de leeftijd) of meer dan 30% daling in systolische bloeddruk 1 tot 12 mnd.: systolische RR < 70 mm Hg; 1 tot 10 jaar: systolische RR < 70 mm Hg + 2x lftd (jaren) mm Hg; 11 tot 17 jaar: systolische RR < 90 mm Hg.

Consensus definitie anafylaxie

Anafylaxie is een acute, ernstige, levensbedreigende, systemische allergische reactie. Het betreft een klinische diagnose, waarbij acuut ontstane klachten en symptomen van de luchtwegen en circulatie het meest bedreigend zijn. De reactie gaat meestal, maar niet altijd gepaard met cutane en/of gastro-intestinale symptomen.

Sampson heeft criteria opgesteld waarmee de ernst van een (voedsel)allergische reactie bepaald kan worden (Sampson, 2003). Deze Sampson criteria zijn met name ontwikkeld voor het beoordelen van allergische reacties op voeding. Graad 1 en 2 reacties zijn milde reacties, graad 3, 4 en 5 zijn ernstige reacties die voldoen aan de criteria van anafylaxie. De ernst en het tijdsbeloop van de symptomen zijn bepalend voor de behandeling. Tabel 2 toont de Sampson-criteria met adviezen ten aanzien van de behandeling in kleur.

Symptomen ontstaan vrijwel altijd binnen 2 uur na blootstelling aan een allergeen. Bij voedselallergie is dit meestal binnen 30 minuten. In geval van reacties op parenterale medicatie of een insectensteek kunnen de klachten vrijwel direct optreden.

Overweeg de diagnose anafylaxie en behandel met adrenaline i.m.:

- Bij het acuut en/of kort na elkaar ontstaan van 2 of meer symptomen van 2 verschillende orgaansystemen (huid, bovenste- en/of onderste luchtwegen, gastro-intestinaal, circulatoir) OF
- Bij een acute bloeddrukdaling na blootstelling aan een allergeen.

Tabel 2 Gradering reactie naar ernst van de reactie en behandeladvies adrenaline (gemodificeerd naar Sampson, 2003)

Graad	Huid/mucosa	Gastro-intestinaal	Respiratoir	Circulatoir	Neurologisch	Initiële behandeling
1	<i>Lokaal:</i> Jeuk, flushing, urticaria, angioedeem	Orale jeuk of prikkeling Buikpijn	-	-	-	Oraal antihistaminicum
2	<i>Gegeneraliseerd:</i> Jeuk, flushing, urticaria, angioedeem	Een van bovenstaande Misselijk 1x Braken Kortdurend kolieklpijnen	Niezen Milde neusverstopping	-	Veranderde activiteit	Oraal antihistaminicum Indien meerdere symptomen aanwezig en/of snelle progressie bij een bekend allergeen: overweeg adrenaline i.m.
3	Een van bovenstaande	Een van bovenstaande > 1x Braken Persisterende kolieklpijnen	Rhinorrhoe, neus fors verstopt, jeuk in de keel of gevoel van zwelling in keel	Tachycardie	Veranderde activiteit Angst	Indien meerdere symptomen aanwezig en/of snelle progressie bij een bekend allergeen: overweeg adrenaline i.m.
4	Een van bovenstaande	Een van bovenstaande Diarree	Een van bovenstaande Heesheid, blafhoest, stridor, moeite met slikken, dyspnoe, piepen, cyanose	Een van bovenstaande Milde hypotensie Ritmestoornis	Onheilspellend gevoel “Licht in hoofd”	Adrenaline i.m.
5	Een van bovenstaande	Een van bovenstaande Onhoudbare diarree Incontinentie urine	Een van bovenstaande Status astmaticus Ademstilstand	Forse bradycardie Hypotensie Hartstilstand	Bewustzijnsverlies	Adrenaline i.m.
Niet alle symptomen hoeven tegelijk aanwezig te zijn. Het symptoom van de meest aangedane tractus bepaalt de ernst van de reactie. Blauw = overweeg adrenaline (indien meerdere symptomen aanwezig zijn en/of snelle progressie bij bekend allergeen); Rood = absolute indicatie voor het geven van adrenaline Voor behandeling na 1^e gift adrenaline zie Module 1.1 Tabel 1.1.2						

Epidemiologie

Prevalentiecijfers van anafylaxie lopen erg uiteen omdat de definitie van anafylaxie complex is. Anafylaxie is een klinische diagnose, zowel symptomen als ernst van een reactie kent een grote variatie. Hierdoor wordt een anafylactische reactie niet altijd herkend waardoor de diagnose vaak niet gerapporteerd wordt. Een recente review naar de epidemiologie van anafylaxie in Europa vermeldt een prevalentiecijfer van 0,3% (95% BI 0,1 tot 0,5) en incidentiecijfers die variëren van 1,5 tot 7,9 per 100.000 persoonsjaren (Panesar, 2013). Deze cijfers zijn niet specifiek voor kinderen. Geschat wordt dat in Europa 3 op de 1000 personen op een bepaald moment in zijn leven een anafylactische reactie doormaakt.

Oorzaken van Anafylaxie

De meest voorkomende oorzaak voor anafylaxie bij kinderen is voedselallergie. Afhankelijk van de leeftijd spelen koemelk, kippenei, tarwe, pinda's, noten, pitten en zaden vaak een rol. Reacties op geneesmiddelen en insectensteken worden bij volwassenen vaker gezien dan bij kinderen. Peroperatieve reacties worden vaak veroorzaakt door spierverslappers, antibiotica, chloorhexidine, NSAID's (metamizol) of latex (Mertes, 2011). Peroperatieve latexreacties komen sinds de toepassing van latexvrije operatieruimtes steeds minder vaak voor. Ook contrastvloeistoffen, bloedproducten, immunoglobulinen, vaccins, biologicals en immunotherapie kunnen anafylaxie veroorzaken. Zeldzame oorzaken zijn mastocytose, inspanning (al dan niet in relatie met bepaalde voedingsmiddelen) en fysische prikkels zoals blootstelling aan kou. In sommige gevallen kan geen oorzaak voor de reactie gevonden worden. Deze idiopathische anafylaxie komt vaker voor bij volwassenen dan bij kinderen; de geschatte prevalentie van idiopathische anafylaxie is ongeveer 0.3 % (in de totale populatie) (Gianetti, 2020). De diagnose idiopathische anafylaxie mag echter pas gesteld worden na uitvoerig onderzoek door een expert op het gebied van de allergologie.

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose voor anafylaxie is zeer uitgebreid (Tabel 3).

Tabel 3 Differentiaaldiagnose (Muraro, 2014)

Huid/ mucosa • Chronische of fysische urticaria • Erfelijk of verworven angioedeem • Oraal allergie syndroom
Respiratoire ziekten • Astma of een status astmaticus • Trachea- of bronchusobstructie • Acute laryngotracheitis
Gastro-intestinale klachten • FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome)
Cardiovasculaire ziekten • Vasovagale collaps • Cardiale aritmieën • Shock (diverse oorzaken)
Neuropsychiatrische ziekten • Hyperventilatie • Epilepsie • Coma op basis van metabole stoornis of trauma • Psychische stoornissen (paniekstoornis, somatoforme of dissociatieve stoornissen, psychose)
Endocrinologische ziekten • Feochromocytoom • Carcinoid syndroom • Hypoglykemie • Thyreotoxische crise
Farmacologische of toxische reacties

- Alcohol
- Histamine
- Opiaten

Risicofactoren

Een belangrijke risicofactor voor fatale anafylaxie is astma, vooral als deze ernstig of ongecontroleerd is (Pumphrey, 2000; Umasunthar, 2013). Tieners en jongvolwassenen met astma vormen de grootste risicogroep. Ook het soort allergeen kan een rol spelen bij de ernst van de reactie. Naast pinda's en noten, zijn in sommige landen ook koemelk en zeevruchten geassocieerd met ernstiger verlopende reacties. Overige risicofactoren, zoals systemische mastocytose, insectensteken (soms in combinatie met mastocytose), mestcelaandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen, zijn bij kinderen zeldzaam (Pouessel, 2018).

In sommige gevallen kan door tussenkomst van bepaalde risicofactoren een persoon anafylactisch reageren op een allergeen waarvoor deze zonder risicofactoren tolerant is of slechts een milde reactie heeft. Deze zogenaamde cofactoren kunnen dus het risico op een allergische reactie vergroten, de reactiedrempel voor een bepaald allergeen verlagen of de ernst ervan verergeren (Munoz-Cano, 2017). Voorbeelden van dergelijke factoren staan in Tabel 4. Een studie naar triggers bij kinderen en adolescenten laat zien dat bij 18 % van de reacties cofactoren mogelijk van invloed waren op de reactie (Hompes, 2011).

Tabel 4. Cofactoren anafylaxie

Inspanning
Infectie/ koorts
Medicatie (NSAID's, bètablokkers, ACE-remmers, antacida, statines)
Menstruatie
Alcohol
Stress

Pathogenese

Centraal in de pathogenese van anafylaxie staat activatie van mestcellen met vrijkomen van diverse mediators. Meest voorkomend is de IgE-gemedieerde reactie waarbij blootstelling aan allergeen via cross-linking van IgE aan de 'high affinity' IgE-receptoren (FcεRI) op mestcellen en basofielen zorgt voor activatie van deze cellen (Lee, 2011). Na activatie komen veel mediators vrij, waaronder histamine, proteasen (tryptase), mestcel carboxypeptidase (CPA3), chymase, platelet-activation factor (PAF), prostaglandines (PGD2), leukotriënen (LTC4), cytokines en chemokines. PAF correleert beter met de ernst van de reactie dan tryptase of histamine en speelt een belangrijke rol bij anafylaxie (Vadas, 2013). PAF wordt afgebroken door het enzym PAF acetyl-hydrolase (PAF-AH). Bij patiënten met fatale anafylactische reacties zijn lage waarden gevonden voor PAF-AH. Bij niet IgE-gemedieerde anafylaxie kan de trigger direct zorgen voor degranulatie van mestcellen.

Literatuurlijst

- Giannetti, M. P., Akin, C., & Castells, M. (2020). Idiopathic anaphylaxis: a form of mast cell activation syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(4), 1196-1201.
- Hompes, S., Köhli, A., Nemat, K., Scherer, K., Lange, L., Rueff, F., ... & Beyer, K. (2011). Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatric allergy and immunology*, 22(6), 568-574.
- Lee, J. K., & Vadas, P. (2011). Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(7), 923-938.

- Mertes, P. M., Alla, F., Tréchet, P., Auroy, Y., Jouglu, E., & des Réactions Anaphylactoïdes, G. D. E. (2011). Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(2), 366-373.
- Muñoz-Cano, R., Pascal, M., Araujo, G., Goikoetxea, M. J., Valero, A. L., Picado, C., & Bartra, J. (2017). Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Frontiers in Immunology*, 8, 1193.
- Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., ... & Bindslev-Jensen, C. (2014). Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 69(8), 1026-1045.
- Panesar, S. S., Javad, S., De Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., ... & Dubois, A. E. J. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353-1361.
- Pouessel, G., Turner, P. J., Worm, M., Cardona, V., Deschildre, A., Beaudouin, E., ... & Tanno, L. K. (2018). Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(12), 1584-1593.
- Pumphrey, R. S. H. (2000). Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy*, 30(8), 1144-1150.
- Rudders, S. A., Banerji, A., Clark, S., & Camargo Jr, C. A. (2011). Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *The Journal of pediatrics*, 158(2), 326-328.
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson Jr, N. F., Bock, S. A., Branum, A., ... & Gidudu, J. (2006). 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 391-397.
- Sampson, H. A. (2003). Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*, 111(Supplement 3), 1601-1608.
- Simons, F. E. R. (2007). Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *Journal of allergy and clinical immunology*, 120(3), 537.
- Umasunthar, T., Leonardi-Bee, J., Hodes, M., Turner, P. J., Gore, C., Habibi, P., ... & Boyle, R. J. (2013). Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, 43(12), 1333-1341.
- Vadas, P., Perelman, B., & Liss, G. (2013). Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(1), 144-149.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Autorisatie

De conceptringrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

In samenwerking met:

Ambulancezorg Nederland

Doel en doelgroep

Doel

Doel van deze richtlijn is ontwikkelen van een praktische leidraad betreffende herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen waardoor de diagnose anafylaxie sneller gesteld wordt en adrenaline laagdrempeliger wordt toegediend.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten (kinderen) met anafylaxie, dus onder andere kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen en ambulancezorgprofessionals.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met anafylaxie te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Arends, voorzitter*	Kinderarts-allergoloog, Erasmus MC Sophia	Medisch coördinator KinderHaven (tot 2019), onbetaald Bestuurslid sectie kinderallergologie, onbetaald Lid dagelijks bestuur CSO (Concilium Subspecialistische Opleidingen), onbetaald Adviesraad Nutricia (dit houdt in 2x per jaar een vergadering) betaald (echter betaling deze gaat naar Erasmus MC Sophia). Mijn deelname aan de adviesraad van Nutricia leidt m.i. niet tot belangenverstremgeling bij het tot stand komen van deze richtlijn. Nutricia verzorgt onder andere zuigelingenvoeding en houdt zich noch bezig met medicatie, noch met de behandeling van anafylaxie bij kinderen. Ze produceren geen antihistaminica, adrenaline auto-injectoren of steroïden. Ook mijn andere nevenfuncties hebben geen relatie met het ontwikkelen van deze richtlijn.	Geen	Geen actie
Van Reisen	Huisarts, praktijkhouder sinds 2011 locatie: Medisch Centrum Nuth, Markt 25, 6361 CB Nuth Huisarts sinds oktober 2006	Momenteel geen nevenwerkzaamheden. Eerder in verschillende commissies gezeten. Eerdere ervaring: werkgroep NHG standaard Voedselovergevoeligheid.	Geen	Geen actie
Timmermans	Gepensioneerd	CEO / Secretaris Nederlands Anafylaxis Netwerk: Verantwoordelijk	Intensivering van de	Geen actie

		voor alle lopende zaken, met betrekking tot verzamelen, validatie, vormgeving en levering van informatie via tijdschrift, website, sociale media; ontwikkeling, productie van cursusmateriaal ten behoeve van educatie van onderwijzend personeel, personeel kinderopvang en overige doelgroepen; advisering aan, overleg met beroepsorganisaties van medici, onderzoekers, industrie, overheden, zowel nationaal als internationaal; Belangenbehartiging patiënten bij overheden, industrie, en beroepsorganisaties van medici, onderzoekers, zowel nationaal als internationaal; Voorzitter van de patient organisation committee of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Vicevoorzitter van de International Food Allergy & Anaphylaxis Alliance. Alle functies zijn onbetaald.	expertise status van het Nederlands Anafylaxis Netwerk & European Anaphylaxis Taskforce	
Van Veen	Kinderarts-allergoloog, Reinier de Graaf Gasthuis Delft	Medisch Coördinator Allergologie, Reinier de Graaf	Geen	Geen actie
Vriesman	Kinderarts. Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht	Geen	Geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het Nederlands Anafylaxis Netwerk af te vaardigen in de werkgroep.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. In het licht van de bevindingen van de Kwaliteits- & Doelmatigheidsagenda over aantallen beschikbare indicatoren en de moeilijkheid van het ontwikkelen van toepasselijke indicatoren, is er besloten (vooralsnog) geen indicatoren te ontwikkelen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVK, 2010) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door IGJ, V&VN, Nederlands Anafylaxis Netwerk, Lareb, NVDV, NVK, Stichting Kind en Ziekenhuis, AZN (Ambulancezorg Nederland) via een schriftelijke knelpunteninventarisatie. Een overzicht van de input en de reactie van de werkgroep is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencietabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008). In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and

preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van de zorg.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Brouwers, M. C., Kho, M. E., Brouman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working

- Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 Behandeling acute fase

Uitgangsvragen

- 1.1 Wat is de effectiviteit van het intramusculair toedienen van adrenaline bij anafylaxie?
- 1.2 Welk antihistaminicum en welke toedieningsvorm (IV versus oraal) is het meest effectief bij huidafwijkingen ten tijde van anafylaxie?
- 1.3 Wanneer is er een indicatie voor corticosteroïdenbehandeling bij anafylaxie?

Submodule 1.1 Adrenaline

Inleiding

Er zijn geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar de effectiviteit van adrenaline toediening bij anafylaxie. Evidence is tot op heden gebaseerd op farmacologische studies, case reports and consensus van experts gepubliceerd in diverse internationale richtlijnen (Bock, 2001; Pumphrey, 2000). Een belangrijke factor bij anafylaxie met een fatale afloop is het te laat of niet toedienen van adrenaline (Turner, 2017). Het tijdig toedienen van adrenaline staat centraal in de behandeling van anafylaxie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Werking adrenaline

Tijdige toediening van adrenaline is de hoeksteen van de behandeling. Adrenaline zorgt voor een afname van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren wat een direct effect kan hebben op vermindering van de ernst van de reactie. Adrenaline heeft een effect op β -2, β -1 en α -1 receptoren. Stimulatie van de β -2 receptoren resulteert in bronchodilatatie en afname van het vrijkomen van mestcelmediatoren. Stimulatie van de β -1 receptoren verbetert de contractiliteit van het hart, verhoogt de hartfrequentie en hiermee de cardiac output. Via de α -1 receptoren treedt vasoconstrictie op waardoor de vaatweerstand toeneemt (herstel hypotensie) en het mucosaal oedeem vermindert.

Toediening adrenaline

Adrenaline dient *intramusculair* toegediend te worden in de anterolaterale zijde van het bovenbeen. Adrenaline i.m. in de m. vastus lateralis (bovenbeen) bereikt een veel snellere en hogere adrenaline spiegel in plasma dan wanneer deze wordt toegediend in de bovenarm (m. deltoideus) (Simons, 1998; Simons, 2001). Intramusculaire toediening is veilig, geeft een snelle stijging van plasma adrenaline waarden en heeft snel effect (binnen 10 minuten). Er zijn geen contra-indicaties voor intramusculaire toediening van adrenaline. Bijwerkingen zijn meestal kortdurend (minuten) en kunnen bestaan uit bleekheid, trillerigheid, hartkloppingen en hoofdpijn. Intraveneuze toediening bij circulatoir stabiele patiënten kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen (hypertensie, myocardiinfarct en ritmestoornissen) en is dus niet aangewezen als directe behandeling van anafylaxie (Campbell, 2015).

Intraveneuze toediening is alleen geïndiceerd in een reanimatiesetting of indien de patiënt na herhaalde intramusculaire adrenaline giften circulatoir of respiratoir instabiel is. Continue toediening van adrenaline kan dan, onder adequate monitoring (ECG, saturatie en bloeddruk) en onder begeleiding van een (kinder)-intensivist of anesthesioloog, gegeven

worden via, bij voorkeur, een centrale lijn; eventueel met controle van de insteek via een perifeer infuus of een botnaald.

Subcutane toediening van adrenaline is pas na 30 minuten werkzaam en bereikt lagere plasmaspiegels in vergelijking met i.m. toediening.

Toediening van adrenaline via een *vernevelaar* wordt alleen geadviseerd bij stridor (nadat adrenaline i.m. is gegeven).

Dosering adrenaline

Dosering van adrenaline is 0,01 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 0,5 mg per dosis. Bij onvoldoende effect kan de dosis na 5 tot 10 minuten herhaald worden. Om toediening van foute doseringen te voorkomen wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een adrenaline auto-injector (AAI). Deze zijn in 3 verschillende doseringen beschikbaar: 0,15 mg, 0,3 mg en 0,5 mg.

De AAI jr. (0,15 mg) is voor kinderen met een gewicht < 25 kg. Voor zuigelingen met een gewicht < 7,5 kg kan in een SEH setting een juiste dosering op basis van lichaamsgewicht uitgerekend worden (0,01 mg/kg), waarbij de adrenaline 0,1 mg/ml ampul (1/10.000) gebruikt wordt (zie tabel 1.1.2). Echter, in situaties waarbij dit niet kan wordt geadviseerd om de AAI jr. (0,15 mg) te gebruiken (Simons, 2015).

Bij gebruik van losse adrenaline ampullen en naalden door zowel verpleegkundigen, artsen als ouders, is zowel over- als onderdosering een groot risico (Simons, 2001). Derhalve wordt geadviseerd om zoveel mogelijk gebruik te maken van AAI's. In de NHG-behandelrichtlijn "Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties" (<https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>) wordt de voorkeur gegeven aan adrenaline ampullen.

Kinderen en volwassenen met een gewicht ≥ 25 kg gebruiken een AAI 0,3 mg. Een AAI met 0,5 mg (heeft tevens een langere naaldlengte) kan overwogen worden bij kinderen met obesitas en bij kinderen (> 50 kg) die bij voorgaande reacties meerdere giften adrenaline nodig hadden.

Indien het gewicht van het kind niet bekend is, gebruik dan de AAI jr (0,15 mg) voor kinderen jonger dan 6 jaar en gebruik de AAI 0,3 mg voor kinderen van 6 jaar en ouder.

Tabel 1.1.1 In Nederland beschikbare adrenaline auto-injectoren (AAI)

AAI
<i>Bij gewicht < 25 kg (indien gewicht onbekend: leeftijd < 6 jaar)</i>
Jext® 150 microgram
Epipen Junior® 0,15 mg
Emerade® 150 microgram
<i>Bij gewicht ≥ 25 kg (indien gewicht onbekend: leeftijd ≥ 6 jaar)</i>
Jext® 300 microgram
Epipen® 0,3 mg
Emerade® 300 microgram
<i>Bij obesitas*</i>
Emerade® 500 microgram

* of bij personen die bij eerdere reacties meerdere giften adrenaline nodig hadden
Voor handleiding zie website: www.epipen.nl, www.jext.com, www.emerade.com.

Contra-indicaties adrenaline toediening bij anafylaxie

Er zijn geen contra-indicaties voor toedienen van adrenaline bij anafylaxie. Bij gebruik van bètablokkers kan adrenaline i.m. minder effect hebben. Indien na 2 giften adrenaline i.m. geen effect wordt gezien kan glucagon intraveneus overwogen worden (Sampson, 2006). Het bewijs hiervoor is echter zeer beperkt (Thomas, 2005). Refractaire anafylaxie en ernstiger beloop van anafylaxie zijn beschreven bij volwassen patiënten die bètablokkers gebruiken. Glucagon heeft een krachtige inotrope en chronotrope werking die slechts minimaal geantagoneerd wordt door bètablokkers (Wetzel, 2018). De glucagon dosering voor deze indicatie is 20 tot 30 mcg/kg (maximale dosis is 1 mg). Er zijn geen data bekend over gebruik van bètablokkers bij kinderen met anafylaxie.

Een volledig behandelingschema van anafylaxie is weergegeven in Tabel 1.1.2

Tabel 1.1.2 Behandelingschema anafylaxie

1.	Beoordeel patiënt volgens ABCDE methode	
2.	Roep hulp, indien mogelijk verwijder allergeen	
3.	Geef adrenaline i.m. (plaats in bovenbeen), NIET I.V. • Dosis: 0,01 mg/kg, max 0,5 mg. • Zuigelingen gewicht <7,5 kg: gebruik de adrenaline 0,1 mg/ml ampul (1/10.000) • Bij gebruik adrenaline auto-injector (houd 5-10 sec in bovenbeen): ○ gewicht < 25 kg (of leeftijd <6 jr.*) AAI jr. (0,15 mg). ○ gewicht ≥ 25 kg (of leeftijd ≥6 jr.*) AAI (0,30 mg)**	
4.	Geef O ₂ en sluit monitor aan	
EVALUEER ELKE 5 MINUTEN		
A.	Indien opgeknapt: • evalueer à 5 min. • bij verslechtering zie B. • observeer 4 uur	B. Indien niet opgeknapt: • herhaal adrenaline i.m. na 5 tot 10 minuten • plaats een infuus. • evalueer à 5 min. Overwegingen medicatie naast adrenaline i.m.: • stridor: verneveling adrenaline (5 mg). • piepen: verneveling salbutamol (<5 jr. : 2.5 mg; ≥ 5 jr.: 5 mg). • hypotensie: vulling NaCl 0.9% of Ringers Lactaat (20 ml/kg), evt. herhalen; bij onvoldoende effect overweeg adrenaline continu i.v. (0.1 µg/kg/min, eventueel ophogen tot max 1.0 µg/kg/min) • laagdrempelig overleg (kinder)intensivist /anesthesioloog. • opname gedurende 24 uur.
Overweeg orale antihistaminica bij cutane symptomen (dosering zie Tabel 1.2.1) Overweeg steroïden oraal, i.v. of i.m. bij hoge luchtwegobstructie (stridor), slecht gecontroleerd en/of ernstig astma, forse respiratoire klachten ten tijde van anafylaxie, hypotensie of bij bifasische reactie in voorgeschiedenis (dosering zie Tabel 1.3.1)		

* indien gewicht onbekend

** bij obesitas of bij personen die bij eerdere reacties meerdere giften adrenaline nodig hadden overweeg AAI 0.5 mg

Voorschrijven van AAI's

Absolute en relatieve indicaties voor het voorschrijven van een adrenaline auto-injector staan beschreven in Tabel 1.1.3 (Muraro, 2014) Absolute criteria zijn vooral gebaseerd op beschrijvende studies en case-reports. Relatieve indicaties zijn vooral gebaseerd op expert opinies en case-reports; indien slechts 1 criterium aanwezig is kan een adrenaline auto-injector overwogen worden, echter bij 2 of meerdere criteria wordt de aanbeveling sterker om deze voor te schrijven.

Op basis van expert opinies zijn er een aantal situaties waarbij het voorschrijven van meerdere adrenaline auto-injectoren overwogen kan worden (zie tabel 1.1.4).

Tabel 1.1.3 Absolute en relatieve indicaties voor voorschrijven van een AAI

Absolute indicaties	
•	Anafylaxie in anamnese (inclusief inspannings-geïnduceerde anafylaxie en idiopathische anafylaxie)
•	Niet stabiel of matig-ernstig persisterend astma in combinatie met een voedselallergie
•	Insectenallergie bij volwassenen met systemische reacties of insectenallergie bij kinderen met meer dan cutane/mucosale systemische reacties
•	Mestcel afwijkingen of een verhoogd tryptase
Relatieve indicaties	
•	Milde tot matige reactie op een pinda of noot
•	Adolescent of jongvolwassene met voedselallergie
•	Afstand tot medische voorzieningen is groot bij een persoon die eerder mild tot matig heeft gereageerd op een allergeen
•	Mild tot matig allergische reactie op kleine hoeveelheden voeding (met uitzondering van oral allergy klachten)

Tabel 1.1.4 Indicatie voor voorschrijven van meer dan 1 AAI

•	Niet stabiel of matig-ernstig persisterend astma in combinatie met een voedselallergie (m.u.v. oraal allergie syndroom)
•	Mestcel afwijkingen of een verhoogd tryptase
•	Het ontbreken van snelle toegang tot medische hulp
•	Een eerdere bijna fatale anafylactische reactie
•	In verleden meer dan 1 AAI nodig bij anafylaxie

Aanbevelingen

Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend anterolateraal in het bovenbeen.

Dosering: AAI 0,15 mg bij kinderen < 25 kg; AAI 0,3 mg bij kinderen ≥ 25 kg; indien gewicht onbekend: AAI 0,15 mg < 6 jr.; AAI 0,30 mg ≥ 6 jr.

Herhaal dit indien na 5 tot 10 minuten onvoldoende effect is bereikt.

Verwijder de luxerende/onderhoudende factor.

Controleer vitale parameters, geef zo nodig zuurstof en volg behandelingschema (zie tabel 1.1.2).

Literatuur

- Bock, S. A., Muñoz-Furlong, A., & Sampson, H. A. (2001). Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(1), 191-193.
- Campbell, B. C., Gilding, E. K., Timbrell, V., Guru, P., Loo, D., Zennaro, D., ... & Davies, J. M. (2015). Total transcriptome, proteome, and allergome of Johnson grass pollen, which is important for allergic rhinitis in subtropical regions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 133-142.
- Pumphrey, R. S. H. (2000). Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy*, 30(8), 1144-1150.
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson Jr, N. F., Bock, S. A., Branum, A., ... & Gidudu, J. (2006). 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 391-397.
- Simons, F. E. R., & Sampson, H. A. (2015). Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(5), 1125-1131.

- Simons, F. E. R., Gu, X., & Simons, K. J. (2001). Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(5), 871-873.
- Simons, F. E. R., Chan, E. S., Gu, X., & Simons, K. J. (2001). Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(6), 1040-1044.
- Simons, F. E. R., Roberts, J. R., Gu, X., & Simons, K. J. (1998). Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(1), 33-37.
- Thomas, M., & Crawford, I. (2005). Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emergency Medicine Journal*, 22(4), 272-273.
- Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E., & Boyle, R. J. (2017). Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1169-1178.
- Welzel, T., Ziesenitz, V. C., Seitz, S., Donner, B., & van den Anker, J. N. (2018). Management of anaphylaxis and allergies in patients with long QT syndrome: a review of the current evidence. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 121(5), 545-551.

Submodule 1.2 Antihistaminicum bij huidafwijkingen

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van intraveneuze of intramusculaire toediening van antihistaminica (clemastine)?
2. Welk oraal antihistaminicum is het snelst werkend en het meest effectief?
3. Welk antihistaminicum kunnen we het best geven onder de leeftijd van 1 jaar?

Inleiding

In de oude richtlijnen werd nog geadviseerd om anafylaxie te behandelen met clemastine en hydrocortison. Inmiddels zijn de 'guidelines' aangepast: anafylaxie dient primair met adrenaline behandeld te worden. Een Cochrane review uit 2007 laat zien dat er geen bewijs is dat behandeling van anafylaxie met antihistaminica effect heeft op respiratoire, circulatoire of gastrointestinale klachten, dan wel op het vrijkomen van mestcelmediatoren (Sheikh, 2007). Toediening van antihistaminica ten tijde van anafylaxie kan overwogen worden indien cutane symptomen (angioedeem en/of urticaria) onderdeel zijn van de reactie en dan nog pas na de toediening van adrenaline. De volgende vragen worden bij de behandeling van cutane reacties bij anafylaxie vaak gesteld: wanneer is er een indicatie om antihistaminica intraveneus of intramusculair te geven, welk 2e generatie antihistaminicum is het meest effectief en welk middel kan veilig gegeven worden aan zuigelingen (leeftijd < 1 jaar).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. *Wat is de effectiviteit van een intraveneus toegediend antihistaminicum (clemastine) in vergelijking met een oraal of een intramusculair toegediend antihistaminicum bij kinderen met huidafwijkingen ten tijde van anafylaxie?*
2. *Welk oraal antihistaminicum is het meest effectief?*

P: kinderen met anafylaxie en huidafwijkingen (cutane symptomen);

I1: intraveneus antihistaminicum;

I2: oraal antihistaminicum;

C1: oraal of intramusculair antihistaminicum;

C2: andere orale antihistaminica;

O: verdwijnen/verminderen van symptomen (urticaria, angioedeem, rash, dyspneu).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verdwijnen/verminderen van symptomen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 28 juni 2019 met relevante zoektermen gezocht naar (systematische reviews van) gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van antihistaminica bij de behandeling van

huidafwijkingen bij kinderen met anafylaxie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 372 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (quasi-) gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; de interventiegroep ontving een intraveneus antihistaminicum (deelvraag 1) of een oraal antihistaminicum (deelvraag 2); de controlegroep ontving een oraal of intramusculair antihistaminicum (deelvraag 1) of een ander oraal antihistaminicum (deelvraag 2); als uitkomstmaat werd verdwijnen en/of verminderen van symptomen meegenomen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) omdat geen enkele studie voldeed aan de PICO.

Samenvatting literatuur

Er werden geen studies opgenomen in de literatuuranalyse aangezien er geen studies zijn gevonden die antwoord geven op primaire uitgangsvraag: welke toedieningsvorm (i.v. versus oraal) is het meest effectief bij huidafwijkingen (urticaria/angioedeem) ten tijde van anafylaxie. Voor het beantwoorden van de deelvragen werd wel literatuur gevonden. Deze literatuur wordt in de overwegingen beschreven.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van antihistaminicum bij huidafwijkingen bij kinderen met anafylaxie, waardoor er geen literatuuranalyse kon worden verricht. Ook bij volwassenen zijn er geen gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit van antihistaminica bij de behandeling van anafylaxie, zoals blijkt uit een Cochrane review van Sheikh (2007).

Wat is de plaats van intraveneuze of intramusculaire toediening van antihistaminica (clemastine)?

In Nederland is alleen het 1e generatie antihistaminicum clemastine (Tavegil®) beschikbaar voor intraveneuze of intramusculaire toediening. 1e Generatie antihistaminica hebben meer bijwerkingen dan 2e generatie antihistaminica doordat ze de bloed-hersen barrière passeren wat kan leiden tot slaperigheid, duizeligheid en sufheid. Bij intraveneuze toediening kan tevens hypotensie ontstaan. Aangezien deze bijwerkingen ook symptomen kunnen zijn van anafylaxie, heeft clemastine niet de 1e voorkeur in geval van cutane reacties bij anafylaxie. Enige voordeel van clemastine, in geval van intraveneuze toediening, is dat de werking snel is. Clemastine i.v. of i.m. heeft vanwege de bijwerkingen geen plaats bij de behandeling van cutane reacties ten tijde van anafylaxie. Het zou overwogen kunnen worden bij zeer ernstige gegeneraliseerde urticaria mits het kind circulatoir stabiel is. Anders dan in deze richtlijn, wordt in de NHG-behandelrichtlijn "Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties" (<https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>) clemastine aanbevolen. Bij revisie van deze behandelrichtlijn zal dit knelpunt meegenomen worden.

Welk oraal antihistaminicum is het meest effectief?

Er zijn geen studies naar de effectiviteit van diverse 2e generatie antihistaminica bij patiënten met anafylaxie. Er zijn enkele studies die gekeken hebben naar de effectiviteit tussen diverse antihistaminica bij patiënten met chronische spontane urticaria (CSU). Echter

uitkomstmaat bij deze studies was het effect op CSU gemeten na een aantal weken bij dagelijks gebruik van medicatie. In geval van anafylaxie gaat het om een eenmalige gift met als doel een zo snel mogelijke behandeling van urticaria en/of angioedeem. Derhalve kunnen resultaten van deze studies niet geëxtrapoleerd worden naar het effect bij een eenmalige gift ten tijde van anafylaxie. Theoretisch zou gebruik gemaakt kunnen worden van de farmacologische eigenschappen van de diverse antihistaminica (zie Tabel 1.2.1) waarbij gekeken kan worden naar de duur tussen inname en 1e waarneembare effecten, tijdstip waarop maximale spiegel in bloed wordt bereikt (T_{max}) en halfwaarde tijd (T_{1/2}). De voorkeur gaat hierbij uit naar middelen met een snelle werking en een korte T_{max}. Dergelijke studies zijn niet voor alle leeftijdsgroepen uitgevoerd. Jongere kinderen hebben meestal een snellere eliminatie en een kortere halfwaarde tijd (Curran, 2014). Op basis van de beschikbare resultaten (zie Tabel 1.2.1) gaat er een lichte voorkeur uit naar cetirizine en levocetirizine in geval van cutane reacties bij anafylaxie (Del Cuvillo, 2006).

Welk antihistaminicum kan het beste gegeven worden onder de leeftijd van 1 jaar?

De meeste 2^e generatie antihistaminica zijn pas geregistreerd vanaf het 1^e levensjaar. Er zijn studies gedaan met desloratadine, levocetirizine en cetirizine die effectief en veilig zijn bij kinderen vanaf 6 maanden (Tabel 1.2.1) (Hampel, 2010; Phan, 2009; Gupta, 2007; Simons, 2003; Simons, 1999; Simons, 2007). Onder de leeftijd van 6 maanden zijn geen gegevens bekend over toediening van antihistaminica. Dosering voor kinderen onder de leeftijd van 1 jaar zijn off-label, echter lijken veilig toegediend te kunnen worden (zie Tabel 1.2.1 voor dosering).

Dimetideen (Fenistil ©) is onder de leeftijd van 1 jaar niet geregistreerd, tevens heeft dit sederende werking en is derhalve niet geschikt voor toediening bij anafylaxie. Ketotifen is geregistreerd vanaf de leeftijd van 6 maanden maar heeft eveneens een sederend effect en is daarom ook niet geschikt voor behandeling van urticaria bij anafylaxie.

Tabel 1.2.1 Overzicht van de meest gebruikte antihistaminica

Antihistaminica	Toediening	Leeftijd	Dosering*	T start effect	T max	T ½
1^e generatie						
Clemastine (Tavegil®)	Oraal of IV of IM	> 1 mnd.	0,025-0,050 mg/kg/dosis; oraal max 1 mg/dosis Iv of im max 2 mg/dosis		Oraal: 2-4 uur IV: 15 min IM: onbekend	tot 37 uur
2^e generatie						
Desloratadine (Aerius®)	Oraal	< 12 mnd. 1 - 6 jr. 6 - 12 jr. > 12 jr.	1 mg (off label) 1,25 mg 2,5 mg 5 mg	2 uur	3 – 3.5 uur	12-19 uur
Cetirizine (Zyrtec®)	Oraal	< 12 mnd. 12 - 24 mnd. 2 - 6 jr. 6 - 12 jr. > 12 jr.	0.25 mg/kg (off-label) 0,5 mg/kg/dag in 2 dd.; max 5 mg p/dag 5 mg 10 mg 10 mg	1 uur	1 - 2 uur	3-7 uur
Levocetirizine (Xyzal®)	Oraal	< 12 mnd. 1 tot 2 jr. 2 tot 6 jr. 6 tot 12 jr. > 12 jr.	0.125 mg/kg (off-label) 0,25 mg/kg/dag in 2 dd; max 2,5 mg p/dag 2,5 mg 5 mg 5 mg	1 uur	1 uur	4-8 uur

***Zie Kinderformularium voor meest actuele doseringen; doseringen bovengenoemde medicatie voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden zijn door de FDA goedgekeurd**

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie
Niet van toepassing.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Niet van toepassing.

Aanbevelingen

Overweeg oraal toedienen van een 2^e generatie antihistaminica bij cutane reacties ten tijde van anafylaxie (NADAT adrenaline i.m. is toegediend).

Gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar desloratadine- of (levo)cetirizinedrank.

Gebruik bij voorkeur geen Clemastine (Tavegil) oraal, i.v. of i.m. voor de behandeling van anafylaxie bij kinderen (vanwege bijwerkingen zoals onder andere sufheid en hypotensie).

Literatuur

- Curran, M. P., Scott, L. J., & Perry, C. M. (2004). Cetirizine. *Drugs*, 64(5), 523-561.
- Del Cuvillo, A., Mullol, J., Bartra, J., Davila, I., Jáuregui, I., Montoro, J., ... & Valero, A. L. (2006). Comparative pharmacology of the H. J *Investig Allergol Clin Immunol*, 16(1), 3-12.
- Gupta, S. K., Kantesaria, B., Banfield, C., & Wang, Z. (2007). Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *British journal of clinical pharmacology*, 64(2), 174-184.
- Hampel, F., Ratner, P., & Haeusler, J. M. C. (2010, July). Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 31, No. 4, p. 290). OceanSide Publications.
- Phan, H., Moeller, M. L., & Nahata, M. C. (2009). Treatment of Allergic Rhinitis in Infants and Children. *Drugs*, 69(18), 2541-2576.
- Sheikh, A., Ten Broek, V., Brown, S. G. A., & Simons, F. E. R. (2007). H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 62(8), 830-837
- Simons, F. E. R., & Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group*. (2007). Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatric allergy and immunology*, 18(6), 535-542.
- Simons, F. E. R., Silas, P., Portnoy, J. M., Catuogno, J., Chapman, D., & Olufade, A. O. (2003). Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of allergy and clinical immunology*, 111(6), 1244-1248.
- Simons, F. E. R. (1999). Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 104(2), 433-440.

Bijlagen bij submodule 1.2

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Anaphylaxis/ or exp Airway Obstruction/ or (anaphyl* or 'allergic shock' or hypersensitisation* or hypersensitization* or ((airway or airflow or bronchus or respiratory) adj3 (obstruction or occlusion or closure))).ti,ab,kw. (72591)	372
1946 – juni 2019	2 exp Child/ or exp Infant/ or (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (3301287)	
	3 exp Skin Diseases/ or exp Urticaria/ or exp Angioedema/ or (cutan* or urticar* or angioedema*).ti,ab,kw. (1052379)	
	4 exp Histamine Antagonists/ or (antihistamin* or clemastin* or desloratadine or clarinex or levocetirizine or xyzal or cetirizine).ti,ab,kw. (66473)	
	5 1 and 2 and 3 and 4 (145)	
	6 limit 5 to english language (122)	
	7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (401347)	
	8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1871699)	
	9 6 and 7 (8)	
	10 (6 and 8) not 9 (11)	
	11 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3210863)	
	12 6 and 11 (29)	
	13 12 not 10 (25)	
	14 9 or 10 or 13 (44)	
	= 44	

Submodule 1.3 Corticosteroïdenbehandeling

Inleiding

De primaire behandeling van anafylaxie bestaat uit het zo snel mogelijk toedienen van adrenaline i.m.

In het verleden werd anafylaxie behandeld met steroïden en antihistaminica. Corticosteroïden en zeker antihistaminica worden nog vaak als primaire behandeling gegeven en in de praktijk blijkt het gebruik van adrenaline vaak te worden uitgesteld.

In de huidige richtlijnen worden corticosteroïden alleen als vervolg- interventie gebruikt ná toediening van adrenaline. Zelfs ná toediening van zuurstof en eventuele intraveneuze vulling (Muraro, 2014).

De literatuur is onduidelijk over de effectiviteit van corticosteroïden. Twee Cochrane studies (Choo, 2010; Choo, 2012), vonden geen evidence voor het gebruik van corticosteroïden bij anafylaxie. Anderzijds zijn er geen negatieve effecten beschreven van incidentele giften bij anafylaxie. Belangrijk is dat corticosteroïden toediening niet mag leiden tot een vertraging in het toedienen van adrenaline i.m. Waar wel corticosteroïden worden genoemd in de richtlijnen wordt wisselend prednison, hydrocortison of dexamethason beschreven. In de literatuur worden geen studies gevonden ten aanzien van de effectiviteit of veiligheid, die één van deze middelen tot preferentiebeleid zouden maken. Omdat het effect van corticosteroïden wordt bereikt door modulatie van genexpressie en dus pas optreedt na 4 tot 6 uur, wordt in de richtlijnen gesteld dat corticosteroïden geen rol hebben in de acute behandeling van anafylaxie en hoogstens een plaats zouden kunnen hebben in het voorkomen van late reacties.

Het voorkomen van een bifasische reactie wordt gezien als belangrijkste indicatie voor toediening van corticosteroïden bij anafylaxie, al is ook hier geen bewijs voor (Alqurashi, 2017).

Bifasische reactie is terugkeer of nieuwe symptomen van anafylaxie zonder dat er opnieuw blootstelling is geweest aan de oorspronkelijke trigger, na een asymptomatisch interval van tenminste 1 uur. De late fase kan tot 72 uur na de initiële symptomen optreden.

De belangrijkste risicofactor voor het terugkeren van symptomen na de initiële reactie is het laat toedien van adrenaline. Dit komt uit verschillende studies naar voren (Lee, 2017; Liu, 2020).

Andere risicofactoren voor een bifasische reactie zijn:

- Anafylaxie in de voorgeschiedenis.
- Ernstige anafylaxie bij presentatie met respiratoire en cardiovasculaire symptomen, met name hypotensie.
- Meerdere dosis adrenaline i.m. nodig.
- Late toediening van adrenaline i.m. > 1 uur na de start van de symptomen.
- Onbekende trigger.

In een systematische review (Alquareshi, 2017) waarin 31 studies werden geanalyseerd, werd geen evidence gevonden voor effectiviteit van corticosteroïden. Noch ten aanzien van het verminderen van de ernst van de reactie, noch in het voorkomen van bifasische reacties.

Ook hier weer kwam het tijdig toedienen van adrenaline als belangrijkste maatregel naar voren om een bifasische reactie te voorkomen.

Als er mogelijk een rol zou zijn voor steroïden zou dit nog kunnen zijn vanwege eventuele snellere effecten. Recent proefdieronderzoek heeft aangetoond dat glucocorticosteroïden, naast modulatie van de genexpressie, ook een snel, non-genomisch effect hebben. Dit verloopt via membraan-interacties en interacties via membraangebonden en intracellulaire receptoren, onder andere leidend tot een snelle afname van de histamine-release en up-regulatie van anti-inflammatoire mediators. Deze effecten kunnen veel sneller en al na 5 tot 30 minuten worden waargenomen (Liyanage, 2017).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van hydrocortison versus prednison of dexamethason bij kinderen met anafylaxie en/of hoge luchtwegobstructie?

- P:** kinderen met anafylaxie en/of hoge luchtwegobstructie;
- I:** hydrocortison;
- C:** dexamethason of prednison;
- O:** voorkomen/verminderen van bifasische reactie, (snelheid van) verminderen van oedeem larynxgebied.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte voorkomen/verminderen van bifasische reactie een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en (snelheid van) verminderen van oedeem larynxgebied een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE-default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Schüneman, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 24 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials waarin hydrocortison werd vergeleken met dexamethason of predniso(lo)n bij kinderen en volwassenen met anafylaxie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 614 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SR's en RCT's die hydrocortison vergeleken met dexamethason of predniso(lo)n bij kinderen met anafylaxie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse. Omdat deze review geen enkele studie kon includeren, zijn er geen evidencetabellen opgesteld en werd de methodologische kwaliteit van de individuele studie (risk of bias) ook niet beoordeeld.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Choo (2013) verrichtte een systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van glucocorticoïden in de behandeling van anafylaxie. De search werd verricht tot september 2011 in Medline, Embase, CENTRAL en CINAHL. Er werd gezocht naar RCT's die glucocorticoïden (elke toedieningsvorm en elke dosering) vergeleken met een controle behandeling zoals placebo, adrenaline, antihistaminicum of een combinatie ervan. Alle typen patiënten werden geïnccludeerd (zuigelingen, kinderen, volwassenen, in het ziekenhuis of andere gezondheidszorg faciliteit). Uiteindelijk werd geen enkele studie in de review geïnccludeerd.

Resultaten

Choo (2013) kon geen enkele studie includeren in de analyse, dus zijn er ook geen resultaten per uitkomstmaat weer te geven.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur werd voor deze uitgangsvraag niet beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusie

- GRADE	Er zijn geen studies bekend die het effect onderzoeken van hydrocortison op het voorkomen of verminderen van bifasische reacties. Ook zijn er geen vergelijkbare studies met dexamethason of predniso(lo)n die dit effect bestuderen bij kinderen met anafylaxie.
--------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen relevante literatuur gevonden naar de effectiviteit van corticosteroïden in de behandeling van anafylaxie; er kan derhalve geen conclusie worden getrokken met betrekking tot de cruciale en belangrijke uitkomstmaat. Hier ligt een kennislacune. Richtlijnen zijn grotendeels gebaseerd op data van observationele studies, dierenstudies en laboratoriumonderzoek. Liyanage (2017) geeft in een review een overzicht van dit bewijs en heeft de aanbevelingen omtrent glucocorticoïden van verschillende richtlijnen samengevat in een tabel. Ook wordt het werkingsmechanisme van glucocorticoïden bij anafylaxie door Liyanage uitgewerkt in een figuur. In totaal worden 22 menselijke observationele studies en 8 dierlijke studies geïnccludeerd. Geen van de menselijke studies bevatte voldoende gegevens om vergelijkingen tussen verschillende behandelingen mogelijk te maken.

Op grond van bovenstaande is er onvoldoende evidence voor het gebruik van corticosteroïden als behandeling bij anafylaxie.

Desondanks lijken er argumenten te zijn voor het gebruik van steroïden bij anafylaxie indien respiratoire symptomen op de voorgrond staan, te weten hoge luchtwegobstructie met stridor of bronchospasmen.

1. Het veelvuldig gebruik van corticosteroïden in de initiële fase van anafylaxie komt voort uit de extrapolatie van de effectiviteit bij astma en laryngitis. Hierbij is aangetoond dat steroïden een vermindering geven van het aantal opnames en "relapses" (Rowe, 2001; Rusell, 2011).
2. Corticosteroïden geven een sterke onderdrukking van het inflammatoire proces met een downregulatie van de eosinofiele respons (Choo, 2013). Zij hebben een remmend effect op het aantal, de rijping en activatie van mestcellen, die een centrale rol hebben in de pathofysiologie van anafylaxie. Omdat dit effect wordt bereikt door modulatie van genexpressie en dus pas optreedt na 4 tot 6 uur, wordt in de richtlijnen gesteld dat corticosteroïden geen rol hebben in de acute behandeling van anafylaxie en hoogstens een plaats zouden kunnen hebben in het voorkomen van late reacties.
3. Toediening na de acute fase lijkt de incidentie van bifasische reacties te verminderen in een klein aantal studies, maar ook hiervoor bestaat onvoldoende evidence. Het vroegtijdig toedienen van adrenaline lijkt de belangrijkste factor in het voorkomen van bifasische reacties.
4. Recent proefdieronderzoek heeft aangetoond dat glucocorticosteroïden, naast modulatie van de genexpressie, ook een snel, non-genomisch effect hebben. Dit verloopt via membraan-interacties en interacties via membraangebonden en intracellulaire receptoren. Deze effecten kunnen al na 5 tot 30 minuten worden waargenomen. In de praktijk wordt dit teruggezien bij het snelle effect van dexamethason in de behandeling van laryngitis subglottica.

Tegelijkertijd zijn er weinig argumenten tegen het gebruik van steroïden bij anafylaxie. Een korte behandeling met hoog gedoseerde systemische corticosteroïden is niet geassocieerd met ernstige bijwerkingen (Fernandes, 2019).

Tabel 1.3.1 geeft een overzicht van de meest gebruikte corticosteroïden.

Tabel 1.3.1 Overzicht van meest gebruikte corticosteroïden

Corticosteroid	Toediening	Leeftijd	Dosering ¹	T max	T ½ biologisch
Dexamethason drank of inj.vl ²	oraal i.v	3 mnd - 18 jr	0,15 - 0,6 mg/kg/dosis eenmalig max 15 mg/dosis		36 - 72 uur
Prednisolon drank of inj.vl ²	oraal i.v. / i.m.	1 mnd - 18 jr	1 mg/kg/dosis, éénmalig. max 25 mg/dosis	1 - 2 uur	12 - 36 uur
Hydrocortison Inj.vl ²	iv	1 mnd - 18 jr	4 mg/kg/dosis, éénmalig. max 100 mg/dosis	1 uur	8 - 12 uur

¹ Zie Kinderformularium voor meest actuele doseringen

² Dexamethason injectievloeistof kan oraal worden toegediend

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Niet van toepassing.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Niet van toepassing.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samengevat is er geen concrete evidence voor of tegen het gebruik van corticosteroïden in de acute behandeling van anafylaxie. Echter gebaseerd op bovenstaande is er een rationale voor het gebruik van steroïden na de initiële toediening van adrenaline en zouden steroïden zelfs in de acute fase nuttig kunnen zijn. Naar dit laatste zal meer onderzoek moeten plaatsvinden in de vorm van prospectieve studies.

Op grond van beschikbare literatuur is er geen duidelijke voorkeur voor een specifiek type corticosteroïd: hydrocortison, prednisolon of dexamethason. Bij hoge luchtwegobstructie lijkt, ná adrenaline, de keuze voor toediening van dexamethason voor de hand te liggen. Dit is conform richtlijnen van het NHG en AZN.

Overweeg corticosteroïden als vervolgenterventie ná adrenaline i.m. bij:

- Hoge luchtwegobstructie (stridor).
- Slecht gecontroleerd en/of ernstig astma.
- Ernstige respiratoire symptomen ten tijde van de anafylaxie.
- Ernstige anafylaxie bv met hypotensie, of waarbij meerdere malen adrenaline moet worden toegediend.
- Anafylaxie met bifasisch beloop in de voorgeschiedenis.

Literatuur

- Alqurashi, W., & Ellis, A. K. (2017). Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(5), 1194-1205.
- Choo, K. J. L., Simons, F. E. R., & Sheikh, A. (2013). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 8(4), 1276-1294.
- Choo, K. J. L., Simons, E., & Sheikh, A. (2010). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy, 65(10), 1205-1211.
- Fernandes, R. M., Wingert, A., Vandermeer, B., Featherstone, R., Ali, S., Plint, A. C., ... & Klassen, T. P. (2019). Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis. BMJ open, 9(8), e028511.
- Lee, S., Peterson, A., Lohse, C. M., Hess, E. P., & Campbell, R. L. (2017). Further evaluation of factors that may predict biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(5), 1295-1301.
- Liyanage, C. K., Galappatthy, P., & Seneviratne, S. L. (2017). Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. European annals of allergy and clinical immunology, 49(5), 196-207.
- Liu, X., Lee, S., Lohse, C. M., Hardy, C. T., & Campbell, R. L. (2020). Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: a prospective cohort study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8(4), 1230-1238.
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., ... & Fernandez Rivas, M. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy, 69(8), 1008-1025.
- Pourmand, A., Robinson, C., Syed, W., & Mazer-Amirshahi, M. (2018). Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management. The American journal of emergency medicine, 36(8), 1480-1485.

- Robinson, M., Greenhawt, M., & Stukus, D. R. (2017). Factors associated with epinephrine administration for anaphylaxis in children before arrival to the emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(2), 164-169.
- Rowe, B. H., Spooner, C. H., Ducharme, F. M., Bretzlaff, J. A., & Bota, G. W. (2001). Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Russell, K. F., Liang, Y., O'Gorman, K., Johnson, D. W., & Klassen, T. P. (2011). Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Prince, B. T., Mikhail, I., & Stukus, D. R. (2018). Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *Journal of asthma and allergy*, 11, 143.

Bijlagen bij submodule 1.3

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Khemani, 2009	Corticosteroïden voor voorkomen en behandelen post-extubation stridor bij kinderen en volwassenen
Smith, 2018	Overzichtsartikel kroep
Alshehri, 2005	Effectiviteit dexamethason bij kroup
Cetinkaya, 2004	Effectiviteit budesonide, dexamethason voor behandeling kroep
Lin, 2016	Vergelijking hoge en lage dosering dexamethason om postextubation airway obstruction te voorkomen
Choo, 2009	Updated by Choo 2013
Johnson, 2014	SR behandeling kroep
Johnson, 2009	Updated by Johnson (2014)
Markovitz, 2008	Corticosteroïden voor voorkomen en behandelen post-extubation stridor bij kinderen en volwassenen
Bjornson, 2005	Overzichtsartikel kroep
Knutson, 2004	Behandeling virale kroep
Siwik, 2002	Overzichtsartikel behandeling acute ernstige astma
Markovitz, 2002	Effectiviteit corticosteroïden voor preventie van reintubation en postexturbation stridor
Skolnik, 1989	Behandeling van kroep: critical review
Veldhoen, 2017	Associatie dexamethason en risico op reïntubatie
Cesar, 2009	RCT over l-Epinephrine en dexamethason in postextubation airway obstruction
Roberts, 2008	SR effectiviteit en veiligheid van corticosteroïde in voorkomen postextubation laryngeal edema bij volwassenen
Rowe, 2004	Corticosteroïden voor acute astma
Bagshaw, 2008	Steroiden voor voorkomen post-extubation airway obstruction bij volwassen ernstig zieke patiënten
Lee, 2007	RCT over dexamethason om postextubation airway obstruction te voorkomen bij volwassenen
Epstein, 2007	Overzichtsartikel corticosteroïden om postextubation upper airway obstruction te voorkomen
Hawkins, 1983	Overzichtsartikel werkingsmechanisme corticosteroïden
Liyanage, 2017	Onjuiste populatie (kinderen worden niet beschreven)
Alrasbi, 2007	Vergelijking verschillende richtlijnen voor anafylaxie
Simons, 2010	Overzichtsartikel

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Anaphylaxis/ or exp Airway Obstruction/ or (anaphyl* or 'allergic shock' or hypersensitisation* or hypersensitization* or ((airway or airflow or bronchus or respiratory) adj3 (obstruction or occlusion or closure))).ti,ab,kw. (73137)	614
1946 – sept 2019	2 exp Dexamethasone/ or exp Prednisone/ or exp Prednisolone/ or (dexamethason* or prednis*).ti,ab,kw. or pred.ti,kw. or dex.ti,kw. (174210)	
	3 exp Hydrocortisone/ or exp Glucocorticoids/ or (hydrocortison* or glucocortico* or cortico*).ti,ab,kw. (415736)	

	4 2 and 3 (142720) 5 1 and 4 (981) 6 limit 5 to english language (836) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (411782) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1897288) 9 6 and 7 (38) 10 (6 and 8) not 9 (123) 11 9 or 10 (161) = 213	
Embase (Elsevier)	((('anaphylaxis'/exp OR anaphyl*:ti,ab OR 'allergic shock':ti,ab OR hypersensitisation*:ti,ab OR hypersensitization*:ti,ab OR 'airway obstruction'/exp OR 'bronchus obstruction'/exp OR (((airway OR airflow OR bronchus OR respiratory) NEAR/3 (obstruction OR occlusion OR closure)):ti,ab)) AND ('dexamethasone'/exp/mj OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp/mj OR dexamethason*:ti,ab OR predniso*:ti,ab OR pred:ti OR dex:ti) AND ('hydrocortisone'/exp OR hydrocortison*:ti,ab OR 'glucocorticoid'/exp/mj OR glucocortico*:ti,ab OR cortico*:ti,ab) AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) <u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it = 401	

Module 2 Diagnostiek in de acute fase

Uitgangsvraag

Welke plaats kan het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie het beste krijgen in het diagnostisch traject van kinderen met een acute anafylactische reactie voor het bepalen van de ernst van anafylaxie?

Inleiding

De diagnose anafylaxie wordt gesteld op basis van anamnese en symptomatologie. Echter in sommige gevallen is het stellen van de diagnose anafylaxie lastig, soms is er geen duidelijke trigger voor anafylaxie te vinden en soms is het moeilijk om anafylaxie te onderscheiden van een groot aantal andere aandoeningen (zie Tabel 3 in de algemene inleiding voor de differentiaal diagnose van anafylaxie).

Symptomen passend bij anafylaxie zijn het gevolg van mestcelactivatie (direct of IgE gemedieerd). Na activatie komen veel mediators vrij waaronder histamine, tryptase en platelet activating factor (PAF). Het bepalen van zowel histamine als PAF is complex door timing van afname en door de complexiteit van de bepalingen. Tryptase kan eenvoudig in serum bepaald worden, echter timing van bloedafname is van belang voor de interpretatie van de uitslag. Tryptase heeft een piekwaarde 30 tot 120 minuten na start van de reactie en daalt vervolgens weer in 6 tot 8 uur naar zijn basaalwaarde.

Op dit moment wordt geen aanvullende diagnostiek gedaan ten tijde van anafylaxie. De vraag is of het bepalen van serum tryptase (in gespecialiseerde centra) aanvullende waarde heeft bij het stellen van de diagnose anafylaxie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de voorspellende waarde van het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie ten tijde van een anafylactische reactie (bijvoorbeeld tryptase in serum en methylhistamine in urine) voor het stellen van de diagnose anafylaxie?

- P:** kinderen met acute anafylactische reactie;
- I:** bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie direct na anafylactische reactie;
- C:** geen bepaling metaboliëten;
- O:** kans op anafylaxie, diagnostische testeigenschappen (sensitiviteit/specificiteit).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kans op anafylaxie een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en diagnostische testeigenschappen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE-default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 10 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews,

gerandomiseerde trials en ander vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld case control, cohortonderzoek) waarin de voorspellende waarde van het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie direct na anafylactische reactie werd onderzocht bij kinderen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 284 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SR's, RCT's en ander vergelijkend onderzoek die de voorspellende waarde van het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie direct na anafylactische reactie vergeleek met geen bepaling metaboliëten voor het stellen van de diagnose anafylaxie bij kinderen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 8 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en geen studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Er werden geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Niet van toepassing.

Resultaten

Niet van toepassing.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur werd voor deze uitgangsvraag niet beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusie

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies konden geen conclusies worden getrokken over de voorspellende waarde van het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie direct na anafylactische reactie voor het stellen van de diagnose anafylaxie bij kinderen.
-------------------	---

Overwegingen

Er zijn geen studies verricht naar de voorspellende waarde van het bepalen van metaboliëten van mestcelactivatie direct na anafylactische reactie voor het stellen van de diagnose anafylaxie, waardoor geen literatuuranalyse kon worden verricht. Wel is er een Engelse, retrospectieve studie die resultaten laat zien van tryptase metingen bij patiënten (volwassenen en kinderen) die zich in verleden op de SEH presenteerden met anafylaxie (Buka, 2017). In de onderzochte periode is bij 33 % van de patiënten een tryptase meting gedaan, gemiddeld op een tijdstip 4 uur en 42 minuten na begin van de reactie. Slechts bij 6 kinderen was een tryptase meting gedaan.

Bij 32,6 % van de patiënten werd een tryptase gevonden > 11,4 mcg/l. Dit artikel beschrijft sensitiviteit, specificiteit, negatieve en positieve voorspellende waardes van tryptase bepalingen bij patiënten die zich presenteren op de SEH. Echter uitslagen van tryptase bepalingen zijn meestal pas na 1 of meerdere dagen bekend waardoor de rol van deze bepaling in de acute situatie nihil is. Tevens is het moment van afname van belang waardoor de betrouwbaarheid van deze meting beperkt is. De auteurs concluderen dat serum tryptase een slechte biomarker is van anafylaxie. Echter, serum tryptase bepalingen kan zinvol zijn als er twijfel bestaat over de diagnose anafylaxie.

In de praktijk ontstaat soms pas achteraf twijfel over de diagnose anafylaxie omdat dan blijkt dat de symptomen, het tijdsbeloop of de uitlokkende trigger niet eenduidig passen bij de diagnose anafylaxie. In dergelijke gevallen kan geadviseerd worden om bij een volgende reactie tryptase te laten bepalen om te kijken of het om een mestcelgemedieerde reactie gaat. Om te evalueren of het serum tryptase gestegen is, is het raadzaam om een basaal serum tryptase te meten op een willekeurig tijdstip buiten de reactie om. Deze diagnostiek kan in gespecialiseerde centra plaatsvinden.

Aanbevelingen

Verricht geen aanvullende diagnostiek in de acute fase van anafylaxie.
--

Overweeg bepaling van serum tryptase (in de 2e/3e lijn) bij twijfel over de diagnose anafylaxie.
--

Literatuur

- Berroa, F., Lafuente, A., Javaloyes, G., Ferrer, M., Moncada, R., Goikoetxea, M. J., ... & Gastaminza, G. (2014). The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of peranaesthetic hypersensitivity reactions. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(2), 270-277.
- Buka, R. J., Knibb, R. C., Crossman, R. J., Melchior, C. L., Huissoon, A. P., Hackett, S., ... & Krishna, M. T. (2017). Anaphylaxis and clinical utility of real-world measurement of acute serum tryptase in UK emergency departments. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1280-1287.
- Malinovsky, J. M., Decagny, S., Wessel, F., Guilloux, L., & Mertes, P. M. (2008). Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 52(2), 175-181.

Bijlagen bij module 2

Evidencietabellen

Geen.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Farioli 2019	Wrong population: patients with previous acute coronary syndrome
Gastaminza 2017	Wrong comparison: diagnostic accuracy of tryptase during reaction (TDR) alone and the TDR/basal tryptase (TDR/BT) ratio for discriminating IgE- from non-IgE-mediated allergic reactions
Sahiner 2014	Wrong comparison: sBT levels in children with FA, FA/A and control group
Malinovsky 2008	Wrong study design: tryptase concentration in patients with hypersensitivity reaction or unexplained reaction during anesthesia (children; N=2/22)
Demoly 1999	Wrong comparison: histamine release in peripheral blood basophils in patients with personal history of a drug reaction. Not measured directly after anaphylactic reaction. Age 8 to 73 year.
Aniceto 2019	Wrong comparison: sBT levels of different types of anaphylaxis
Buka 2017	Wrong comparison: tryptase levels of anaphylaxis patients and non-anaphylaxis patients. Only 6 children with measurement of tryptase
Berboa 2014	Wrong comparison: histamine levels in patients with perioperative reaction and control group, and cutoff values tryptase to differentiate IgE-mediated reactions of non-IgE-mediated

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Anaphylaxis/ or exp Airway Obstruction/ or (anaphyl* or 'allergic shock' or hypersensitisation* or hypersensitization* or ((airway or airflow or bronchus or respiratory) adj3 (obstruction or occlusion or closure))).ti,ab,kw. (72664) 2 exp Child/ or exp Infant/ or (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (3305676) 3 exp Tryptases/ or exp Platelet Aggregation/ or exp Histamine/ or exp Methylhistamines/ or (tryptase* or mast cell or trypsin or platelet activating factor* or paf or platelet aggrega* or thrombocyte aggrega* or histamine* or metabolite* or methylhistamine*).ti,ab,kw. (445370) 4 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. (6166408) 5 1 and 2 and 3 and 4 (213) 6 limit 5 to english language (186) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (402811) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (1875031) 9 6 and 7 (3)	284

	10 (6 and 8) not 9 (22) 11 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3217826) 12 6 and 11 (35) 13 12 not 10 not 9 (29) 14 9 or 10 or 13 (54) = 54	
Embase (Elsevier)	((('anaphylaxis'/exp OR anaphyl*:ti,ab OR 'allergic shock':ti,ab OR hypersensitisation*:ti,ab OR hypersensitization*:ti,ab OR 'airway obstruction'/exp OR 'bronchus obstruction'/exp OR (((airway OR airflow OR bronchus OR respiratory) NEAR/3 (obstruction OR occlusion OR closure)):ti,ab)) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp)) AND ('tryptase'/exp OR 'thrombocyte aggregation'/exp OR 'histaminergic receptor affecting agent'/exp OR 'metabolites'/exp OR 'histamine derivative'/exp OR 'methylhistamine'/exp OR tryptase*:ti,ab OR 'mast cell':ti,ab OR trypsin:ti,ab OR 'platelet activating factor*':ti,ab OR paf:ti,ab OR 'platelet aggrega*':ti,ab OR 'thrombocyte aggrega*':ti,ab OR histamine*:ti,ab OR metabolite*:ti,ab OR methylhistamine*:ti,ab) AND ('sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp) AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*:ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) = 28 <u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it = 111 <u>Observationeel onderzoek:</u> 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 118	

	= 257	
--	-------	--

Module 3 Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Hoe wordt de optimale zorg voor kinderen met risico op anafylaxie geregeld?

Inleiding

Anafylaxie is een acute, systemische allergische reactie die zeer snel kan verlopen en levensbedreigend kan zijn. Snelle herkenning en directe behandeling is belangrijk. Helaas wordt anafylaxie niet altijd herkend door medici, patiënt en/of ouders. De symptomen kunnen soms mild beginnen, variabel zijn en in korte tijd ontwikkelen tot een ernstig beeld. De ernst van een reactie wordt soms onderschat en er kan een drempel zijn voor toediening van adrenaline. Echter, zoals hiervoor beschreven, is adrenaline intramusculair de eerste keus bij de behandeling van anafylaxie (Sicherer, 2017). Over het zorgtraject na de acute behandeling van anafylaxie is vaak onduidelijkheid. Om een anafylaxie in de toekomst te voorkomen is het van belang om kind en ouders goed te informeren over de reactie, de trigger en de behandeling. In de overwegingen staan adviezen betreffende de eerste opvang buiten het ziekenhuis en op een SEH. Tevens staan er aanbevelingen voor het eerste poliklinische bezoek na de anafylaxie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de organisatie van zorg per land verschillend is. Wel zijn uit de literatuur recente internationale richtlijnen betreffende anafylaxie beoordeeld. Hieruit zijn een aantal overwegingen meegenomen die hebben bijgedragen aan de adviezen voor de huidige richtlijn (Muraro, 2014; Lucassen, 2010).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

A. Behandeling acute fase anafylaxie: buiten het ziekenhuis (thuis, school)

- Direct toedienen adrenaline i.m. zo mogelijk adrenaline auto-injector: anterolaterale zijde van het bovenbeen (link naar module 2.1).
- Bel 112 of huisartsenspoedlijn.

Adrenaline is de eerste keuze bij de behandeling van een ernstige allergische reactie en moet dan ook toegediend worden. De adrenaline auto-injector kan door een ouder, verzorger, leerkracht of door het kind zelf toegediend worden. Er is geen absolute contra-indicatie voor het toedienen van adrenaline i.m. bij anafylaxie.

B. Behandeling acute fase anafylaxie: huisarts

- Bij telefonisch contact huisarts: instructie AAI zetten en 112 bellen.
- Bij anafylaxie in de huisartsenpraktijk: Direct toedienen adrenaline i.m. zo mogelijk adrenaline auto-injector: anterolaterale zijde van het bovenbeen (link naar module 2.1).
- Indien huisartsenpost daarop ingericht is, kan bij een stabiele patiënt overwogen worden om de observatieperiode van minimaal 4 uur op de huisartsenpost te laten plaatsvinden. Voor een goede observatie zijn er de volgende voorwaarden: monitoring, continue supervisie door een arts en aanwezigheid van noodmedicatie.
- Indien monitoring op de HAP niet mogelijk is of bij instabiele patiënten: Bel 112.

C. Behandeling acute fase anafylaxie: Ambulancezorg en Spoedeisende Hulp

- Direct toedienen adrenaline i.m. zo mogelijk adrenaline auto-injector: anterolaterale zijde van het bovenbeen (link naar module 2.1). Hierna behandeling volgens protocol van deze richtlijn. Zie tabel 1.2.
- Indien vlot herstel na toediening van 1 gift adrenaline i.m. is het advies om het kind **minimaal** 4 uur (vanaf toediening AAI) op SEH of observatorium afdeling te observeren (Lee, 2018).
- In sommige situaties kan een 24-uurs opname geïndiceerd zijn (zie Tabel 3.1).

Tabel 3.1 Opname (24 uur) indicaties bij anafylaxie

• Toediening van > 1 gift adrenaline i.m. • Bij hypotensie (waarvoor vaatvulling) • Bij ernstig astma of reactie met forse astma component • Indien een bifasische reactie in de voorgeschiedenis
--

Overwegingen met betrekking tot observatieduur: doel van de observatieperiode is ervoor te zorgen dat het kind volledig opknapt en dat het in goede conditie naar huis wordt ontslagen met zo min mogelijk risico op een bifasische reactie. Zoals reeds in de module betreffende steroïden werd beschreven kunnen bifasische reacties optreden, echter de kans hierop is klein. Lee (Lee, 2018) laat in een prospectieve studie zien dat het verkorten van de observatieduur bij anafylaxie van 8 naar 4 uur verantwoord is, mits er een ongecompliceerd beloop is, de patiënt volledig hersteld is, ouders adequaat kunnen handelen bij terugkerende symptomen en er geen “alarmsymptomen” aanwezig zijn. Alarmsymptomen zijn: een bifasische reactie in de voorgeschiedenis, persisteren of progressie van symptomen, ernstig astma in de anamnese, astma exacerbatie ten tijde van de reactie, hypotensie, noodzaak voor behandeling met meer dan 1 gift adrenaline of noodzaak tot intraveneuze vochttoediening. Dus bij een ongecompliceerd beloop lijkt een observatieduur van 4 uur voldoende.

Beleid bij ontslag

Voordat kind en ouders met ontslag gaan is het van belang om de reactie te evalueren. Bespreek met ouders en kind wat anafylaxie is, welke symptomen hierbij passen, hoe dit te herkennen is en wat het belang is van snelle behandeling met een AAI. Geef ouders en kind instructies betreffende toediening van AAI, geef een noodplan en bespreek bij welke klachten een AAI toegediend moet worden (zie voorbeeld noodplan in de bijlage). Geef een recept mee voor 2 AAI's en indien aanwezig een instructiepen. Instructiefilmpjes zijn te vinden op websites van de voorgeschreven AAI (www.epipen.nl, www.jext.com, www.emerade.com).

Ook moet uitgezocht worden wat de trigger geweest is en of er eventuele cofactoren een rol gespeeld hebben. Bij een reeds bekende allergie voor een voedingsmiddel kan dit soms makkelijker zijn dan bij een eerste allergische reactie. Als de anamnese duidelijk is kan een advies worden gegeven om het uitlokkende allergeen (bijvoorbeeld voedingsmiddel of geneesmiddel) te vermijden. Vaak is het bij een eerste reactie niet direct duidelijk wat de trigger geweest is. Om deze reden is het van belang om op korte termijn (binnen 4 weken) een afspraak te laten inplannen bij een kinderarts (aandachtsgebied allergologie) of een kinderarts-allergoloog.

Bij ontslag:

- Recept met 2 AAI; tevens instructie betreffende gebruik AAI.
- Poliklinische afspraak bij kinderarts (aandachtsgebied allergologie) of kinderarts-allergoloog.

Aanvullende informatie adrenaline auto-injectoren (AAI): EpiPen®, Jext®, Emerade®

- Zorg dat de AAI altijd bij de patiënt is.
- Let op de houdbaarheidsdatum voor tijdige vervanging (na de houdbaarheidsdatum is de adrenaline minder werkzaam).
- Zorg ervoor dat kind (patiënt), ouders en andere verzorgers zoals oppas, school of crèche kunnen oefenen met een trainerpen behorende bij voorgeschreven AAI; Deze trainerpen wordt meegegeven na het bezoek bij de kinderarts/ kinderarts-allergoloog (kan ook aangevraagd worden via de website van de betreffende fabrikant of via de apotheek).
- Benadruk dat na toediening van een AAI altijd 112 gebeld dient te worden om het vervolg van de reactie te kunnen monitoren (niet vanwege de toediening van adrenaline).
- In principe is het voldoende als er 2 AAI's worden voorgeschreven. Het is niet wenselijk om meer dan 3 à 4 AAI's voor te schrijven aangezien het van belang is dat de AAI bij het kind is. Het is niet wenselijk om alle locaties waar het kind regelmatig verblijft te voorzien van een AAI.
- Nuttige websites: www.anafylaxis.nl, www.epipen.nl, www.jext.com, www.emerade.com.

C. Poliklinisch vervolgspraak bij kinderallergoloog/ kinderarts met aandachtsgebied allergologie

Doel van dit poliklinisch bezoek is het achterhalen van de oorzakelijke trigger middels uitgebreide anamnese en aanvullende diagnostiek (sensibilisatie middels huidtest en/of bloedonderzoek) (Alvarez-Perea, 2017). In geval van anafylactische reactie op voeding is een uitgebreide voedingsanamnese belangrijk waar bij eventueel de hulp van een diëtiste (met ervaring in voedselallergie) ingeschakeld moet worden. In sommige gevallen kunnen cofactoren een rol gespeeld hebben zoals inspanning, infectie, alcohol of bepaalde medicatie (NSAID's). Indien duidelijk is welk voedselallergeen of voedselallergenen vermeden moeten worden, is het belangrijk om kind en ouders goed te instrueren hoe deze voedingsmiddelen vermeden moeten worden. De diëtiste kan gevraagd worden voor instructies betreffende het voorgestelde dieet, lezen van etiketten, evalueren van de volwaardigheid van de voeding en eventueel voorstellen van vervangende voedingsmiddelen.

Ook indien de oorzaak van de anafylaxie een geneesmiddel betrof is analyse en advies met betrekking tot het vermijden van dit geneesmiddel of eventueel van een bepaalde groep geneesmiddelen belangrijk. Denk bijvoorbeeld aan registratie in het EMD en bij apotheek. Bij anafylaxie als gevolg van een insectensteek (wesp of bij) is subcutane immunotherapie geïndiceerd.

Een tweede punt van aandacht bij dit bezoek is het nogmaals bespreken van de ernst van de reactie. Geeft uitleg over anafylaxie en bespreek nogmaals de noodzaak van snelle behandeling hiervan middels adrenaline. Check welke AAI ouders hebben gekregen van de apotheek en laat kind en ouders oefenen met een trainerpen van hetzelfde merk. Geef de trainerpen mee aan ouders zodat ook de oppas, de crèche en de leerkrachten op school geïnstrueerd kunnen worden. De patiënt moet de auto injector altijd bij zich dragen. Naast een AAI zal ook een antihistaminicum worden voorgeschreven (voor eventuele milde huidreacties). Een persoonlijk noodplan kan worden opgesteld waarin vermeld staat waar het kind allergisch voor is, wanneer en welke medicatie moet worden toegediend en wie er gebeld moeten worden (voorbeeld van een noodplan zie bijlage).

Evalueer aanwezig zijn van eventuele co-morbiditeit zoals astma en allergische rhinoconjunctivitis. Kinderen met onbehandeld of slecht gecontroleerd astma hebben een verhoogd risico op een ernstiger beloop van anafylaxie. Ook adolescenten hebben een groter risico op een ernstiger beloop door onder andere risicovoller gedrag, niet meenemen van AAI en minder goed gecontroleerd astma. Bespreek met adolescenten het belang van het bij zich hebben van een AAI en bespreek risicofactoren die een rol zouden kunnen spelen bij een ernstiger beloop van de reactie. Anafylaxie kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven en kan leiden tot psychosociale en psychosomatische klachten. Indien dit het geval is kan een verwijzing naar een kinderpsycholoog overwogen worden.

Voor aanvullende informatie over anafylaxie kan verwezen worden naar de patiëntenorganisaties het Nederlands Anafylaxis Netwerk en Stichting Voedselallergie.

Bij poliklinische controle

- Analyse oorzaak anafylaxie en advies met betrekking tot vermijden trigger (bij voeding advies diëtiste).
- Adrenaline is de eerste keus bij behandeling van anafylaxie en een AAI kan door iedereen toegediend worden in zo'n geval; toediening hiervan is GEEN voorbehouden handeling.
- Geeft AAI instructie met een trainerpen (geef deze mee aan ouders).
- Geef een persoonlijk noodplan mee (zie bijlage).
- Let op co-morbiditeit (astma) en adolescenten.

Het voorkomen van anafylaxie

- Goede allergenen etikettering en vermelding allergenen in restaurants.
- Scholen, kinderopvang, sportclubs en dergelijke moeten een protocol hebben voor risicobeheersing ten aanzien van voedsel, noodplan en AAI instructie (Polloni, 2020; Muraro, 2020). Zie bijvoorbeeld het protocol "Omgaan met de kans op een medisch noodsituatie en de leidraad voor het opzetten van een persoonlijk protocol voor de leerling" <https://www.anafylaxis.nl/leven-met-kans-op-anafylaxie/voorlichting-cursus-training>

Aanbevelingen

Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend in het bovenbeen; dit geldt voor zowel ouders, leerkrachten, omstanders als medisch hulpverleners, et cetera. Daarna 112 bellen.

Indien vlot en volledig herstel na toediening van 1 gift adrenaline i.m., observeer ten minste 4 uur in specialistische setting.

Overweeg opname voor 24 uur bij meer dan 2 giften adrenaline i.m., bij hypotensie, bij ernstig astma of een reactie met forse astma component en bij een anamnese met een bifasische reactie in de voorgeschiedenis.

Verwijs voor verdere poliklinische follow-up na anafylaxie naar de 2^e/3^e lijn.

Literatuur

Alvarez-Perea, A., Tanno, L. K., & Baeza, M. L. (2017). How to manage anaphylaxis in primary care. *Clinical and translational allergy*, 7(1), 45.

- Lee, J., Rodio, B., Lavelle, J., Lewis, M. O., English, R., Hadley, S., ... & Zielinski, L. (2018). Improving anaphylaxis care: the impact of a clinical pathway. *Pediatrics*, 141(5).
- Lucassen, P. L. B. J., Albeda, F. W., Van Reisen, M. T., Silvius, A. M., Wensing, C., & Luning-Koster, M. N. (2010). M47 NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. *Huisarts en Wetenschap*, 53(10), 537-553.
- Muraro, A., & Hernandez, D. A. M. (2020). Managing food allergy and anaphylaxis: a new model for an integrated approach. *Allergology International*, 69(1), 19-27.
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., ... & Fernandez Rivas, M. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 1008-1025.
- Polloni, L., Baldi, I., Lazzarotto, F., Bonaguro, R., Toniolo, A., Gregori, D., & Antonella, M. Multidisciplinary education improves school personnel's self-efficacy in managing food allergy and anaphylaxis. *Pediatric Allergy and Immunology*.
- Sicherer, S. H., & Simons, F. E. R. (2017). Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, 139(3), e20164006.

Bijlagen bij module 3

Voorbeeld Noodplan

ACTIEPLAN BEHANDELING ALLERGISCHE REACTIE

Naam :

Geboren :

Datum noodplan:

Patiënten sticker

Allergie voor :
.....

Milde reactie

Jeuk in de mond of lippen,
Zwelling lippen/ ogen,
Roodheid van de huid, jeuk van de huid,
netelroos (galbulten, 'brandnetel' bultjes)

Behandeling

Geef antihistaminicum:

.....

Ernstige reactie/ snelle verergering van klachten (niet alle klachten hoeven aanwezig te zijn)

Zwelling keel/ tong
Heesheid
Benauwdheid en/of hoesten
Piepende ademhaling
Herhaaldelijk braken en/of diarree, of heftige buikkrampen
Neiging tot flauwvallen/ wegraken
Bleek, slap en/of bang zijn
Jeukende handpalmen en/of voetzolen

Behandeling

1. Gebruik Adrenaline auto-injector:

.....

2. Bel 112

3. **Bij kinderen met astma:** salbutamol (ventolin, airomir) 4 puffen

4. Geef antihistaminicum:

.....

Telefoonnummers:

112

Ziekenhuis:

Ouder/verzorger 1:

Ouder/verzorger 2:

Huisarts:

Bijlage 1 Overzicht input schriftelijke knelpunteninventarisatie

Genodigde organisatie	1. Zijn er wat u betreft knelpunten rondom Anafylaxie die momenteel nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	3. Welke 3 concept uitgangsvragen (of nieuwe knelpunten) hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
IGJ	- het herkennen en tijdig reageren van een anafylactische B4 wat is de definitie en wat zijn de kenmerken - bekwaamheid professionals die niet vaak hiermee te maken hebben - aanpalende richtlijnen benoemen en hiërarchie ten opzichte van deze richtlijnen benoemen - complicaties tgv anafylaxie - wat zijn de voorwaarden voor het verlenen van goede zorg (organisatie van zorg, 1e of 2de lijn)			Binnen het budget van dit project kunnen 4 modules met maximaal 3 searches uitgewerkt gaan worden, waardoor inderdaad maar een beperkt aantal knelpunten uitgewerkt kan worden. Daarom is het essentieel om af te bakenen naar de belangrijkste knelpunten. De definitie en herkenning van anafylaxie wordt opgenomen in de Algemene inleiding. Dwarsverbanden/ doorverwijzingen naar aanpalende richtlijnen zullen benoemd worden.
V&VN	Op welke wijze komt de herkenning van anafylaxie in deze RL aan bod (over herkenning zou een uitgangsvraag kunnen gaan)? Herkenning staat in titel. Wordt aan herkenning ook monitoring gekoppeld in kader van beloop, PEWS toepassen? Beoogde gebruikers zijn	Suggestie voor vraag 3: Welke biomarkers hebben een prognostische waarde bij het bepalen van de ernst van de anafylaxie? Of is nu al duidelijk dat tryptase en histamine de enige zijn?	1. Ik zou willen pleiten voor 1 uitgangsvraag over herkenning. 2. Kan 1 uitgangsvraag over adrenaline, antihistamica en steroïden verdeeld worden in 3 deelvragen? 3. Vraag over biomarkers	De definitie en herkenning van anafylaxie wordt opgenomen in de Algemene inleiding. Beoogde gebruikers zijn alle zorgverleners die in aanmerking kunnen komen met anafylaxie bij

	zowel 1ste als 2de lijns zorgverleners. Betreft dit ook de kinder intensive care?			kinderen, dus mogelijk ook kinderintensivisten. Er zijn aparte uitgangsvragen over antihistaminicum en steroïdenbehandeling in het raamwerk opgenomen.
Lareb	Vanuit Bijwerkingencentrum Lareb wil ik ten aanzien van de knelpuntanalyse voor de richtlijn Anafylaxie bij Kinderen graag inbrengen, om te overwegen bij eventuele medicamenteuze adviezen ook aandacht te besteden aan mogelijke bijwerkingen die hierbij zouden kunnen optreden.			De werkgroep zal inderdaad aandacht besteden aan mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden bij medicamenteuze behandeling.
NVDV (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie)	Moment inzetten medicatie, verschil in medicatie antihistaminicum per leeftijd nog van belang	nee	1. Herkennen anafylaxie 2. Welke medicatie wanneer 3. Na traject en eventueel aanvullend onderzoek	Dit zal voor zover mogelijk worden meegenomen bij de uitwerking van de vragen.
NVK	Het doel van de leidraad (zo wordt gesteld) is onder andere verbetering van de herkenning van anafylaxie bij kinderen. Uit de gestelde vragen wordt niet duidelijk hoe de antwoorden hierop de herkenning van anafylaxie bij kinderen kunnen verbeteren	Het is de SICK niet geheel duidelijk waar de uitspraak "Er is veel behoefte aan een praktische leidraad betreffende herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen" op gebaseerd is.		Herkenning van anafylaxie wordt opgenomen in de Algemene inleiding. Er zal een samenvattingskaart worden ontwikkeld wat mogelijk kan ondersteunen bij het verbeteren van herkenning van anafylaxie.

NVK	Advies over auto-injectoren voor thuis: - de plaats van de 0,5 mg auto-injector -keuze van de naaldlengte - in hoeverre is het akkoord als apotheker zelf een auto-injector kiest, hoe pas je de instructie hierop aan (er is een epipeninstructie gegeven en apothekers geeft emerade mee, die precies andersom werkt)	nee	1. Wat is de plaats van adrenaline, steroïden en antihistaminica bij de behandeling van anafylaxie in het acute stadium? 2. Welke steroïdenbehandeling is het meest effectief bij anafylaxie? 3. Advies over auto-injectoren voor thuis: - de plaats van de 0,5 mg auto-injector - keuze van de naaldlengte - in hoeverre is het akkoord als apotheker zelf een auto-injector kiest, hoe pas je de instructie hierop aan (er is een epipeninstructie gegeven en apothekers geeft emerade mee, die precies andersom werkt)	Er is een vraag toegevoegd over adrenaline en advies over auto-injectoren.
NVK	nee	nee	1. Welk antihistaminicum en welke toedieningsvorm (IV versus oraal) is het meest effectief bij huidafwijkingen ten tijde van anafylaxie? 2. Welke steroïdenbehandeling is het meest effectief bij anafylaxie? 3. Wat zijn de behandelplannen voor anafylaxie na het acute stadium?	
NVK	Instructie en beleid rondom adrenaline autoinjectoren	nee	1. welke medicatie, in welke volgorde en welke toedieningsvorm 2. behandelplan na acute situatie	Er is een vraag toegevoegd over adrenaline en advies over auto-injectoren.
NVK	Definitie anafylaxie en specifiek de huidafwijkingen daarbij. Speciale aandacht voor behandeling anafylaxie bij mastocytose.	Vertegenwoordigers van het betrokken specialisme dienen te participeren in de richtlijnontwikkeling. Wat is de evidence voor de behandeling van de huidafwijkingen en/of slijmvlies	1. 4. Wat zijn de behandelplannen voor anafylaxie na het acute stadium? 2. Wat is de plaats van adrenaline, steroïden en antihistaminica bij de behandeling van anafylaxie in het acute stadium?	De definitie en herkenning van anafylaxie wordt opgenomen in de Algemene inleiding. Mastocytose hoort niet in deze richtlijn thuis.

		afwijkingen in een vroeg stadium met steroïden.	3. 2. Welke steroïdenbehandeling is het meest effectief bij anafylaxie?	
Stichting Kind en Ziekenhuis	zie PDF	zie PDF	zie PDF	Hartelijk dank voor jullie input in de vorm van resultaten op een enquête onder 10 ouders van kinderen met anafylaxie. Mogelijk kunnen de antwoorden op enkele vragen (bijvoorbeeld 9 complicaties, 10 advies aan arts) meegenomen worden in de overwegingen bij het uitwerken van uitgangsvragen.
AzN (Ambulancezorg Nederland)	Nee	Nee. Wel zouden we graag bij de (concept) uitgangsvraag 'behandeling in het acute stadium' graag onderscheid willen zien in de acute fase eerstelijns/ambulancezorg-huisartsenzorg en tweedelijns/klinisch.	alle genoemde uitgangsvragen zijn belangrijk	Hartelijk dank voor uw reactie. Bij de uitwerking van de uitgangsvragen over behandeling moet blijken wat er in literatuur bekend is bij subgroepen (zoals bijvoorbeeld eerstelijns/tweedelijns).

Bijlage 2 Implementatieplan

Inleiding

Deze bijlage is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen. Voor het opstellen van deze bijlage is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijnwerkgroep een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die voor verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Het implementatiehoofdstuk geeft een kort overzicht van de wijze waarop barrières geïnventariseerd zijn.

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie¹	Te ondernemen acties voor implementatie²	Verantwoordelijken voor acties³
Submodule 1.1 Adrenaline						
- Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend anterolateraal in het bovenbeen. Herhaal dit indien na 5 of 10 minuten onvoldoende effect is bereikt. - Verwijder de luxerende/onderhoudende factor. - Controleer vitale parameters, geef zo nodig zuurstof en volg behandelingschema (zie tabel 1.2)	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals, KNO-artsen, anesthesisten.	Kinderartsen
Submodule 1.2 Antihistaminicum						
- Overweeg 2e generatie antihistaminica bij cutane reacties ten tijde van anafylaxie. - Gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar desloratadine- of (levo)cetirizinedrank. - Gebruik bij voorkeur geen Clemastine (Tavegil) oraal, i.v. of i.m. voor de behandeling van anafylaxie bij kinderen (vanwege bijwerkingen onder andere sufheid en hypotensie).	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn	Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals, KNO-artsen, anesthesisten.	Kinderartsen

Submodule 1.3 Corticosteroïden						
Overweeg corticosteroïden als vervolgin interventie na adrenaline i.m. bij: • Hoge luchtwegobstructie (stridor) • Slecht gecontroleerd en/of ernstig astma	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn	Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals, KNO-artsen, anesthesisten.	Kinderartsen
Module 2 Diagnostiek in de acute fase						
• Verricht geen aanvullende diagnostiek in de acute fase van anafylaxie. • Overweeg bepaling van tryptase (in de 2e/3e lijn) bij twijfel over de diagnose anafylaxie.	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals, KNO-artsen, anesthesisten.	Kinderartsen
Module 3 Organisatie van de zorg						
• Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, toegediend in het bovenbeen; dit geldt voor zowel ouders, leerkrachten, omstanders, medisch hulpverleners, et cetera. • Observeer ten minste 4 uur in specialistische setting. • Verwijs voor verdere poliklinische follow-up na anafylaxie naar de 2e/3e lijn.	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH-artsen, huisartsen, ambulancezorgprofessionals, KNO-artsen, anesthesisten.	Kinderartsen

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor alle geformuleerde aanbevelingen betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per 2021 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

Impact op zorgkosten

De geformuleerde aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVK)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor kinderartsen
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGJ)

Ten aanzien van de financiering van de zorg voor kinderen met anafylaxie van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Bijlage 3 Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat op het terrein van anafylaxie bij kinderen nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd en vervolgens per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is. De volgende kennislacunes werden benoemd:

- Wat is de plaats van intraveneuze of intramusculaire toediening van antihistaminica (clemastine)?
- Welk oraal antihistaminicum is het snelst werkend en het meest effectief?
- Welk antihistaminicum kunnen we het best geven onder de leeftijd van 1 jaar?
- Wat is de effectiviteit van steroïden in de acute fase van anafylaxie?
- Wat is de effectiviteit van steroïden in de late fase van anafylaxie?
- Welke plaats kan het bepalen van metabolieten van mestcelactivatie het beste krijgen in het diagnostisch traject van kinderen met een acute anafylactische reactie voor het bepalen van de ernst van anafylaxie?