

Sanne de Kreij, Marlies van Houten, Jerry Labadie en Peter de Winter

Mw. drs. S. de Kreij, aios kindergeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp

Mw. dr. M.A. van Houten, kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp

Drs. J. Labadie, arts, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

Dr. J.P. de Winter, kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp

Wat wisten we?

Uit de literatuur blijkt dat domperidon niet geregistreerd staat voor braken bij een gewone gastro-enteritis bij kinderen. Tevens worden er casussen beschreven waarbij het gebruik van domperidon bij dit ziektebeeld ernstige bijwerkingen kan geven, zoals een extrapiramidale reactie.

Wat is er nieuw?

Ondanks de gegevens uit de literatuur wordt domperidon frequent voorgeschreven voor braken bij een gastro-enteritis. In deze casus werd apathie, hypertonie en dubieus meningeale prikkeling gezien als bijwerking van domperidon.

Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Bewustwording van het indicatiegebied, farmacologische aspecten en de potentiële bijwerkingen van domperidon. Van belang is dat bij een onbegrepen extrapiramidale reactie gedacht wordt aan het gebruik (al dan niet voorgeschreven) van domperidon.

Domperidon bij kinderen: risico op neurologische bijwerkingen

Samenvatting

Een 3,5 jaar oude kleuter ontwikkelde tijdens een gastro-enteritis sufheid, apathie, hypertonie en dubieus meningeale prikkeling na domperidongebruik. Indicaties waarvoor domperidon op de kinderleeftijd kan worden voorgeschreven zijn o.a. gastro-oesofageale reflux en misselijkheid en braken ten gevolge van emetogene chemokuren. In de praktijk blijken anti-emetica vaak te worden voorgeschreven bij een gastro-enteritis, vooral op de kinderleeftijd. Domperidon is tevens vrij verkrijgbaar. Artsen zijn zich mogelijk niet bewust van de ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van anti-emetica bij een gastro-enteritis, waarbij de effectiviteit tevens omstreden is. Met deze casus willen we benadrukken dat de behandeling van een gastro-enteritis bestaat uit het voorkomen van dehydratie door toediening van voldoende vocht; anti-emetica hebben hierbij geen plaats.

Inleiding

Domperidon kent een aantal indicaties op de kinderleeftijd (zie tabel 1). Braken bij een gastro-enteritis hoort daar niet bij, maar toch wordt domperidon nog steeds regelmatig voorgeschreven voor deze indicatie. Tijdens de winter van 2007-2008 presenteerden veel kinderen zich op de kinderafdeling van ons ziekenhuis met een acute gastro-enteritis, waarbij bij een aantal van deze kinderen in verband met het braken domperidon was voorgeschreven.

Tabel 1 Indicaties voor het gebruik van domperidon^{1,19}.

- maagledigingsstoornissen door vertraagde motiliteit, met peptische klachten (gastro-oesofageale reflux)
- preventie van acute misselijkheid/braken ten gevolge van zwaar emetogene chemokuren
- bij minder zwaar emetogene chemokuren en bij vertraagd braken na cisplatinekuren, waarbij metoclopramide onvoldoende effect geeft
- preventie van misselijkheid/braken veroorzaakt door operatief ingrijpen

Aan de hand van de volgende casus willen wij de aandacht vestigen op de mogelijk ernstige bijwerkingen van dit middel en benadrukken waarom men terughoudend zou moeten zijn met het voorschrijven van domperidon bij kinderen met een gastro-enteritis.

Ziektegeschiedenis

Een meisje van 3,5 jaar presenteerde zich als spoedpatiënte op de kinderafdeling in ons ziekenhuis. Zij werd door de huisarts doorverwezen in verband met sufheid. Anamnestic had zij sinds twee dagen last van frequent braken en waterdunne ontlasting. De patiënte had koorts tot 40,3°C en haar intake was verminderd zonder afname van de mictie. Eerder die dag werd de huisarts bezocht, die in verband met het braken domperidon, 2× daags 30 mg, als zetpil voorschreef, waarvan het meisje er één toegediend kreeg. Deze dosering is overeenkomend met het advies in het Kinderformularium. Hierna stopte het braken, maar ongeveer drie uur later werd patiënt suf en was er geen contact meer met haar te krijgen. Er traden geen trekkingen, tongbeet of urineverlies op. Er werd besloten opnieuw naar de huisarts te gaan, die de patiënt doorstuurde naar ons ziekenhuis. De voorgeschiedenis was blanco.

Routinecontroles bij presentatie leverden de volgende uitslagen: temperatuur 40,3°C, pols 185/min., ademhalingsfrequentie 30/min., zuurstofsaturatie 100%, bloeddruk 110/75mmHg, gewicht 21 kg. Bij lichamelijk onderzoek werd een somnolent en apathisch meisje gezien zonder tekenen van dehydratie behoudens een tachycardie. De EMV-score bij binnenkomst was 6 (E4, M1, V1; bij het toedienen van een pijnprikkel trok de patiënt niet terug, wel keek ze naar de kant waar de pijnprikkel werd toegediend en keek ze de onderzoeker aan). Ook viel op dat ze hypertoon was en dubieus meningeaal geprikkeld.

Tabel 2 Kenmerken van domperidon (kinetische gegevens alleen bij volwassenen onderzocht).

dosering rectaal	5-15 kg	2× daags 10 mg
	15-35 kg	2× daags 30 mg
	> 35 kg	2× daags 60 mg
resorptie	oraal snelle resorptie rectaal slecht, 15% van oraal	
t _{max}	oraal	30 minuten
	rectaal	1-2 uur
halfwaardetijd	7-8 uur	

Verder neurologisch onderzoek liet normale pupilreacties, oogvolgbewegingen en reflexen zien. Het overige lichamelijk onderzoek liet geen bijzonderheden zien. Er werd op dat moment differentieel-diagnostisch gedacht aan apathie bij dehydratie bij een gastro-enteritis, dan wel een encefalitis, meningitis, intoxicatie, elektrolytstoornissen of sufheid/apathie, hypertonie en dubieus meningeale prikkeling na het gebruik van domperidon. Aanvullend onderzoek werd ingezet. Het laboratoriumonderzoek toonde (referentiewaarden tussen haakjes): glucose 5,3 mmol/l (2,6-6,0 mmol/l), C-reactieve proteïne (CRP): 55 mg/l (0-10 mg/l), natrium 133 mmol/l (135-145 mmol/l), kalium 3,4 mmol/l (3,5-5,0 mmol/l), ureum 10,8 mmol/l (2,5-5,7 mmol/l), kreatinine 55 µmol/l (25-80 µmol/l). Veneuze bloedgassen: pH 7,27 (7,35-7,45), bicarbonaat 15,2 mmol/l (23,0-28,0 mmol/l), base excess -10,4 mmol/l (-2,5 - +2,5 mmol/l). Omdat meningitis noch encefalitis geheel uitgesloten kon worden, werd een lumbaalpunctie verricht. Het liquoronderzoek liet geen afwijkingen zien. Fecesonderzoek gaf de volgende dag een positieve uitslag voor het rotavirus. Patiënte werd ter observatie opgenomen met als werkdiagnose sufheid/apathie, hypertonie en dubieus meningeale prikkeling bij domperidongebruik, dan wel apathie bij dehydratie bij een gastro-enteritis. Het klinisch beeld knapte snel op: de apathie en de somnolentie waren binnen één uur verdwenen en na een aantal uren was haar neurologische toestand compleet hersteld. Het braken en de diarree hield nog een aantal dagen aan, waarvoor orale rehydratie plaatsvond. Het snelle en volledige herstel na het staken van de domperidon en de hypertonie en dubieus meningeale prikkeling bij lichamelijk onderzoek met een negatieve lumbaalpunctie versterkten de verdenking op een causaal verband met domperidon.

Tabel 3 Bijwerkingen van domperidon.

zelden 0,01-0,1%	verhoogde prolactinespiegels (galactorroe, amenorroe, gynaecomastie) gastro-intestinale stoornissen
zeer zelden < 0,01%	allergische reacties ('rash'-urticaria, angio-oedeem, anafylaxie) voorbijgaande darmkrampen, diarree extrapiramidale bijwerkingen (vooral bij jonge kinderen) urineretentie (vooral bij jonge kinderen) gynaecomastie (vooral bij jonge kinderen)

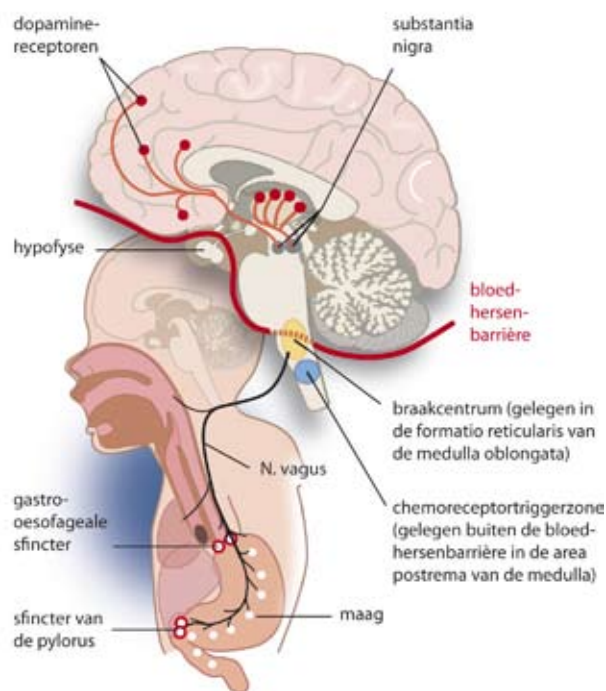
Concluderend was er sprake van een meisje van 3,5 jaar oud met een gastro-enteritis met daarbij neurologische verschijnselen bij eenmalig domperidongebruik.

Bespreking

De indicaties voor het voorschrijven van domperidon zijn verlichting van misselijkheid en braken bij maagledigingsstoornissen door vertraagde motiliteit en bij misselijkheid en braken ten gevolge van zwaar emetogene chemokuren.¹ Braken bij een gastro-enteritis staat niet als indicatie vermeld (zie tabel 1).

Domperidon is verkrijgbaar zonder recept. Enkele farmacokinetische gegevens van domperidon staan beschreven in tabel 2. Voor zover bekend zijn er tot op heden geen gegevens omtrent de kinetiek van domperidon bij kinderen. Er is o.a. geen onderzoek naar de dosis-effectrelatie verricht.

In de leeftijdscategorie van 0-4 jaar wordt de incidentie van een acute gastro-enteritis geschat op 90/1000/jaar.² Deze gastro-enteritiden worden met name veroorzaakt door virale verwekkers.³ Symptomatische behandeling van braken met anti-emetica wordt ontraden, omdat de toegevoegde waarde voor herstel gering is en omdat bij kinderen de toepassing ervan kan leiden tot ernstige bijwerkingen.⁴⁻⁷ Ondanks dit advies wordt domperidon regelmatig voorgeschreven voor de behandeling van braken bij een gastro-enteritis. Hoe vaak dit precies gebeurt in Nederland is onbekend. Literatuurstudies in Amerika laten verschillende cijfers zien. Kwon et al.⁸ stelden vast dat 60% van de artsen minstens éénmaal per jaar anti-emetica voorschreef bij de behandeling van een gastro-enteritis. Li et al.⁹ concludeerden dat 9% van de kinderen met een gastro-enteritis in het jaar 1998 een anti-emeticum voorgeschreven kreeg.



Figuur 1 Werkingsmechanisme van domperidon.

Domperidon is een dopamine-2-receptorantagonist die de peristaltiek van de maag en het duodenum en de druk van de gastro-oesofageale sfincter doet toenemen en tegelijkertijd de sfincter van de pylorus relaxeert. Hierdoor ontstaat een versnelde maaglediging, waardoor braken kan worden voorkomen (figuur 1).^{1,10,11} Bij een gastro-enteritis is een verminderde maaglediging nooit beschreven en er zijn geen goede onderzoeken die aangeven of anti-emetica effectief zijn in het verminderen van braken bij een gastro-enteritis en of daarmee de orale rehydratie beter verloopt.^{7,12} Uit een recent overzichtsartikel blijkt dat er geen overtuigend bewijs is dat domperidon effectief is in de behandeling van acute gastro-enteritis.¹³ Ook is geen duidelijk bewijs voorhanden dat domperidon bij kinderen effectief is bij misselijkheid bij andere aandoeningen zoals na een hersentrauma (commotio cerebri) of in een postoperatieve fase.

Dat het gebruik van domperidon niet zonder risico's is, blijkt onder andere uit de extrapiramidale bijwerkingen die kunnen optreden; andere bijwerkingen worden beschreven in tabel 3. Het klassieke beeld van een acute extrapiramidale reactie bestaat uit een stijve tong, opisthotonus, dwangstand van de ogen, convulsies en ademhalingsdepressie. De volgende verschijnselen kunnen ook optreden: een chronische tremor, rigiditeit, ataxie, buik-

krampen, sufheid, nekstijfheid, athetotische bewegingen en hypertonie. Deze laatste verschijnselen zijn minder breed bekend dan de extrapiramidale bijwerkingen.^{6,7,14-16,18} De Moor et al. vermoeden tevens een causaal verband tussen het gebruik van antidopaminerge anti-emetica en het ontwikkelen van een urineretentie.⁵

Deze bijwerkingen ontstaan als domperidon de bloed-hersenbarrière passeert. Na het passeren van de bloed-hersenbarrière grijpt domperidon aan op de dopamine-receptoren in de substantia nigra (figuur 1). Hierdoor remt domperidon de dopaminerge transmissie in het centraal zenuwstelsel.^{6,10,15,17} Door domperidon worden de dopaminereceptoren geblokkeerd waardoor de afgifte van acetylcholine toeneemt. Hierdoor treden bewegingsstoornissen, zoals extrapiramidale stoornissen, op.^{14,16} Normaal gesproken passeert domperidon, door zijn hoge molecuulgewicht en zijn lage lipofiliteit, de bloed-hersenbarrière niet of in zeer geringe mate.^{11,17} Dat domperidon toch centrale bijwerkingen kan veroorzaken,^{1,14} kan o.a. worden verklaard doordat bij kinderen jonger dan 1 jaar de bloed-hersenbarrière nog niet volledig ontwikkeld is. Tevens is de rijping van het cytochroom P450-enzym-systeem in de lever tijdens de eerste levensmaanden nog onvolledig. Verder kan passage door de bloed-hersenbarrière toenemen bij koorts en bij virale infecties zoals een gastro-enteritis, door vrijkomende toxinen.⁶

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas zou domperidon in de aanbevolen dosering bij kinderen ouder dan 1 jaar de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeren en dus ook geen neurologische bijwerkingen geven.¹ Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontvangt echter regelmatig meldingen van extrapiramidale stoornissen bij (jonge) kinderen na domperidongebruik, zowel bij overdosering als bij het gebruik van de adequate dosis. Vanaf het jaar 2000 kwamen er 15 meldingen binnen van kinderen met bijwerkingen na het gebruik van domperidon; hiervan waren er 10 ouder dan 1 jaar. De bijwerkingen traden binnen enkele uren op.^{6,14,18} Wat bij de meldingen vooral op de voorgrond treedt, zijn de ernst en het alarmerende beeld van de reacties. De symptomen kunnen imponeren als een encefalitis of een convulsie en kunnen aanleiding zijn tot spoedopname in het ziekenhuis en invasieve diagnostiek.^{1,6,14} In de onderzoeken van Kwon et al.⁸ en van Li et al.⁹ was de prevalentie van het voorkomen van bijwerkingen bij domperidongebruik respectievelijk 20,2% en 0,4%.

De bijwerkingen verdwijnen meestal vanzelf. Als dit niet het geval is, kan bij extrapiramidale verschijnselen een anticholinergicum gegeven worden. Ook maagspoeling en actieve kool kunnen in een vroeg stadium nuttig zijn.^{1,15}

Tot slot

Met de beschrijving van bovenstaande casus willen we benadrukken dat de behandeling van een gastro-enteritis alleen bestaat uit het voorkomen van dehydratie. De algemene mening blijft dat de werking van anti-emetica beperkt is, zeker in verhouding tot het risico op het optreden van ernstige bijwerkingen, met name bij (jonge) kinderen, zoals extrapiramidale bijwerkingen en urineretentie. Als men toch besluit een anti-emeticum voor te schrijven, moeten de ouders goed worden ingelicht over de mogelijke bijwerkingen. Alternatieven, zoals selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten, zoals ondansetron (Zofran), zijn mogelijk effectiever. Tevens moeten artsen bij kinderen met neurologische verschijnselen denken aan een bijwerking van domperidon die vrij verkregen is. Zo kunnen de symptomen tijdig worden herkend en kan invasief aanvullend onderzoek worden voorkomen.

Literatuur

- Poorter ME, Wolf BH, Woltil HA. Een 'zetpilletje tegen het spugen'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(14): 665-66.
- Camp L de, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162(9): 858-65.
- Hunsel FPAM van, Puijenbroek EP van. Risico bij kinderen. Domperidon en extrapiramidale stoornissen. *PW* 2007; 28 sept: 33-35.
- Lareb. <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekgeneesmiddel.asp>.
- Kinderformularium. <http://www.kinderformularium.nl/search/stof>. Geraadpleegd december 2008.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.farmacotherapiebijkinderen.nl.

Ronald Boontje,
Tjalling de Vries

R.P. Boontje, kinderarts, Medisch
Centrum Leeuwarden

Dr.T.W. de Vries, kinderarts, Medisch
Centrum Leeuwarden

Anafylaxie na immuno- therapie, een zeldzame maar ernstige bijwerking

Samenvatting

Een 12-jarig meisje, bekend met astma en allergische rhinitis met aangetoonde sensibilisatie voor huisstofmijt en graspollen, ontwikkelde een anafylactische reactie tijdens de onderhoudsfase van immunotherapie. Zij werd direct behandeld met epinefrine intramusculair en kreeg hydrocortison intraveneus. Hiermee herstelde ze vlot. Een anafylactische reactie op immunotherapie is zeldzaam. Naast patiëntgebonden factoren zijn er iatrogene factoren die de kans op het ontstaan ervan vergroten. De behandeling bestaat uit het geven van zuurstof, epinefrine intramusculair en later corticosteroïden. Hiermee is de snel verlopende anafylactische reactie goed te couperen. Belangrijk is dat tijdens de immunotherapie de arts en patiënt rekening houden met de kans op een anafylaxie. De patiënt dient daarom gedurende een half uur na de injectie geobserveerd te worden.

Wat wisten we?

Subcutane immunotherapie is een effectieve behandeling van allergieën.

Wat is er nieuw?

Milde bijwerkingen als moeheid, hoofdpijn en lokale jeuk komen vaak voor na een injectie. Anafylactische reacties zijn zeldzaam maar kunnen ernstige gevolgen hebben.

Wat betekent dit voor mijn dagelijkse praktijk?

Artsen en patiënten moeten voorbereid zijn op de mogelijkheid van anafylaxie. Daarom dienen medicamenten voor de opvang hiervan klaar te liggen.

Inleiding

Bij patiënten met een symptomatische sensibilisatie voor inhalatieallergenen kan immunotherapie, ook wel desensibilisatie genoemd, zinvol zijn. Met deze behandeling wordt de patiënt als het ware ongevoelig gemaakt voor het allergeen en dit leidt tot vermindering van klachten. Immunotherapie heeft een aantal bijwerkingen: naast moeheid en hoofdpijn komen lokale klachten als jeuk en zwelling ter plaatse van de injectie vaak voor. Daarnaast is er een gering, maar niet verwaarloosbaar risico op een systemische, anafylactische reactie. Nu in toenemende mate subcutane immunotherapie populair wordt en ook huisartsen ingeschakeld worden bij de toediening ervan, beschrijven wij kliniek en behandeling van anafylaxie na immunotherapie.

Casus

Patiënte A, een meisje van 12 jaar, was bekend met matig ernstig astma en hooikoorts, waarbij met een huidpriktest sensibilisatie voor huisstofmijt en gras was aangetoond. Omdat ze ondanks onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden en nasale steroïden veel klachten bleef houden, werd besloten haar voor beide allergenen te desensibiliseren met subcutane injecties. Nadat de instelfase zonder problemen was verlopen, kreeg ze 10 minuten na de tweede gift van de onderhoudsdosis een hoorbare inademing en werd ze toenemend benauwd. Ze voelde zich naar en slap worden en werd bleek. Haar moeder sloeg daarop alarm. Er was een inspiratoire stridor te horen en ze was bleek en klam. Direct werd epinefrine intramusculair gegeven. Met een 'non-rebreathing mask' werd extra zuurstof gegeven, een infuus werd ingebracht en zij kreeg hydrocortison intraveneus. Hiermee voelde ze zich snel beter, de stridor en de benauwdheid verdwenen. Ze werd ter observatie opgenomen en kon na enkele uren in goede conditie naar huis. De immunotherapie werd gestaakt.

Bespreking

Allergie voor inhalatieallergenen is een veel voorkomend probleem bij kinderen en volwassenen. In de afgelopen jaren is de prevalentie ervan enorm toegenomen, maar

aan deze toename lijkt een einde te komen.¹ Geschat wordt dat ruim 20% van de kinderen een allergie heeft voor een inhalatieallergeen. Indien mogelijk moet getracht worden blootstelling aan het allergeen te vermijden, al is dit niet altijd mogelijk, zoals in het geval van gras- en boompollen. Systemische therapie kan gegeven worden in de vorm van antihistaminica. Ook leukotrieenreceptorantagonisten, zoals montelukast, lijken effectief bij klachten van allergische rhinitis. Daarnaast worden nasale of pulmonale medicamenten, zoals corticosteroiden, voorgeschreven.

Immunotherapie is een methode waarbij het lichaam als het ware ongevoelig wordt gemaakt voor het allergeen. Het precieze mechanisme is nog niet opgehelderd. Wel is een toename van specifiek IgG4 tijdens immunotherapie aangetoond en het lijkt erop dat dit specifieke IgG4 een belangrijke rol speelt in het blokkeren van de allergische cascade. Subcutane immunotherapie is zowel bij kinderen als bij volwassenen met astma effectief en leidt tot vermindering van klachten en gebruik van astmamedicijnen.² Zelfs tot 10 jaar na aanvang van de behandeling wordt een positief effect gemeld.



Bijwerkingen

Lokale bijwerkingen komen vaak voor. In een recent verschenen onderzoek bij kinderen ondervond ruim 70% van hen hiervan last. Gemeld worden jeuk, pijn en zwellingen. Indien de zwelling groter is dan 8 cm wordt geadviseerd de dosis te reduceren. Het vooraf geven van systemische antihistaminica kan ook zinvol zijn, dit beïnvloedt

Tabel 1 Factoren die de kans op een anafylactische reactie vergroten.

patiëntgebonden factoren	
instabiel astma	
gebruik van bètablokkers	
sterk seizoensgebonden klachten	
eerdere extreme reacties op allergenen	
iatrogene factoren	
intraveneus toedienen van het allergeen	
toediening allergeen in seizoen	
doseringsfout	
onvoldoende observatie	
niet uitstellen van gift i.v.m. infectie of astma-exacerbatie	
gemengde samenstelling	
overige factoren	
hoge doseringen allergeen	
snelle instelfase	
eerste dosis uit nieuwe flacon	

vloedt de effectiviteit niet. Lokale jeuk kan ook bestreden worden een corticosteroidhoudende zalf.

De meest voorkomende systemische bijwerking is moeheid: deze wordt door minstens 20% van de patiënten gemeld. Daarnaast komen hoofdpijn en toename van astmaklachten voor.

Fatale of bijna fatale anafylactische reacties zijn zeldzaam; in de literatuur wordt een incidentie gemeld van 1 (bijna) fatale reactie per miljoen injecties. Patiëntgebonden factoren die de kans op een dergelijke reactie vergroten, zijn de aanwezigheid van instabiel astma, het gebruik van bètablokkers, het hebben van sterk seizoensgebonden klachten en eerdere extreme reacties op allergenen. Andere factoren zijn het geven van hoge doseringen allergeen en het gebruik van een snelle instelfase. Ook worden als oorzaken genoemd het intraveneus toedienen van het allergeen, fouten in de dosering en onvoldoende observatie na injectie (tabel 1).

Anafylactische reacties

Anafylaxie is een situatie waarbij, als gevolg van activatie van mestcellen door IgE, een massale uitvloed optreedt van allerlei mediators, zoals histamine, leukotriënen en cytokinen. Door positieve terugkoppeling leidt de uitstort van deze mediators tot aanzetten van nog meer effectorcellen. Men spreekt wel van een 'mestcel-leukocyten-cytokinewaterval'.

Tabel 2 Symptomatie van anafylaxie.

oraal	jeuk aan lippen, tong, palatum oedeem van lippen en tong
cutaan	blozen, jeuk, urticaria, angio-oedeem, rash, kippenvel, bleekheid
gastro-intestinaal	misselijkheid, moeilijk slikken, buikpijn, koliek, braken, diarree
bovenste luchtwegen	jeuk en dichtgedrukt gevoel in de keel, rauwe stem, heesheid, (droge) hoest, jeuk in neus of gehoorgangen, verstopte neus, niezen, neusuitvloed
longen	kortademigheid, dyspneu, benauwdheid, piepen
cardiovasculair	hypotensie, flauwvallen, pijn op de borst, ritmestoornissen
overige	jeuk, erytheem en oedeem rond de ogen, conjunctivaal oedeem, tranen, lage rugpijn

Tabel 3 De eerste opvang van een kind met een anafylactische reactie.

- Leg de patiënt neer.
- Zorg voor adequate ventilatie.
- Geef zo nodig extra zuurstof.
- Dien epinefrine 0,01 mg/kg (1 mg/ml = 1:1000) intramusculair toe.
- Zorg voor een intraveneuze toegangsweg.
- Geef zo nodig vaatvulling (20 ml/kg).
- Dien zo nodig hydrocortison 5 mg/kg toe.
- Geef zo nodig clemastine 0,025 mg/kg.

Symptomatie. De symptomen kunnen in vrijwel het hele lichaam voorkomen (tabel 2). Meestal worden afwijkingen van de huid, zoals blozen, jeuk, urticaria, angio-oedeem, erytheem of kippenvel, waargenomen. Jeuk kan ook voorkomen rond de mond, in de keel, rond de ogen en in de oren. Hoesten, piepen en benauwdheid komen voornamelijk voor bij patiënten met astma. De patiënt kan zich misselijk voelen, braken en klagen over buikpijn. Ritmestoornissen en pijn op de borst kunnen ook voorkomen.

Ernstige anafylactische reacties, die levensbedreigend zijn, manifesteren zich als bovensteluchtwegobstructie, bronchospasme en ernstige hypotensie.

Behandeling van de anafylaxie. Omdat anafylactische reacties met name voorkomen in de eerste 30 minuten na injectie, is het noodzakelijk de patiënt na toediening een half uur te observeren, bijvoorbeeld in de wachtkamer. Indien een allergische reactie optreedt, dient adequaat ingegrepen te worden (tabel 3).³ De patiënt wordt neergelegd en er wordt extra zuurstof toegediend, bij voorkeur met behulp van een 'non-rebreathing' masker. Met een dergelijk masker wordt voorkomen dat de patiënt de uitgeademde koolzuur weer inademt.

Epinefrine wordt intramusculair toegediend in een dosering van 10 µg/kg. Voor volwassenen is dit 0,2-0,5 ml van de oplossing 1:1000; voor kinderen 0,01 ml/kg. Sommigen gebruiken hiervoor een epinefrinebevattende auto-injector; deze zijn beschikbaar voor zowel kinderen als volwassenen. Epinefrine gaat op alle niveaus de effecten van de anafylactische cascade tegen, het doet de bloeddruk stijgen, geeft perifere vasoconstrictie, verhoogt de prikkelbaarheid van het hart en geeft direct luchtwegverwijding. Omdat het ook lokaal vasoconstrictie veroorzaakt, wordt aangeraden het te spuiten in de buurt van de injectie van de immunotherapie. Vervolgens wordt een intraveneus infuus aangelegd voor het geven van vaatvulling (20 ml/kg) of andere medicatie.

Corticosteroiden remmen o.a. de synthese en het vrijkomen van mediators en verminderen de expressie van IgE-receptoren. Geadviseerd wordt hydrocortison (5 mg/kg) te geven. Het effect is echter traag en treedt na uren in; het middel wordt daarom gegeven na de epinefrine. Antihistaminica gaan alleen het effect van histamine tegen, en omdat histamine maar één van de vele factoren is die een rol spelen tijdens de anafylactische cascade, zijn deze middelen zeker niet geschikt voor de eerste, acute behandeling. Vaak wordt geadviseerd clemastine in een dosering van 0,025 mg/kg te geven.

Belangrijk is dat arts en patiënt rekening houden met de mogelijkheid van anafylaxie na immunotherapie. Kind en ouders moeten weten wanneer en hoe de arts te waarschuwen en de arts dient te weten wat te doen. In ons ziekenhuis leggen we een medicatie en materialen klaar die in een dergelijk geval gebruikt moeten worden; de doseringen van de medicatie worden vooraf berekend.

Preventie van bijwerkingen

Gezien deze mogelijke ernstige reacties op immunotherapie en de waarschijnlijke toename van de indicatie zijn er recent ontwikkelingen die ertoe moeten leiden dat deze bijwerkingen verminderd worden. Als eerste is er de mogelijkheid de kans op een reactie te verminderen met monoklonale anti-IgE-antistoffen. Een andere mogelijkheid is het geven van een antigeen in combinatie met een immunostimulerende DNA-sequentie die in staat is door binding aan zogenaamde 'toll-like receptor 9' de T-helper 2-cellen te remmen waardoor de productie van interleukine 4 en 5 verminderd wordt. Het zal nog wel even duren voordat deze methoden overal toegepast kunnen worden. Orale immunotherapie is een alternatieve methode, maar over de effectiviteit zijn de boeken nog niet gesloten.⁴ Ook bij deze behandeling zijn ernstige lokale bijwerkingen als zwellingen van de mondbodem gemeld. Andere nadelen zijn dat de orale immunotherapie slechts met één allergeen tegelijkertijd kan worden gedaan en dagelijks toegediend moet worden. Dit laatste vergt een nauwgezette therapietrouw.

Conclusie

Subcutane immunotherapie is een effectieve en veilige behandeling bij patiënten met een specifieke allergie. Lokale bijwerkingen komen vaak voor en zijn veelal mild. Ernstige, levensbedreigende bijwerkingen als anafylaxie zijn zeldzaam. Sommige patiënt- en niet patiëntgebonden factoren vergroten de kans hierop. Arts en patiënt dienen op deze bijwerkingen te anticiperen.

Literatuur

- 1 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
- 2 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, Issue 4. art. no.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.
- 3 Anonymous. Shock. In: Turner NM, Vught AJ van. *Advanced paediatric life support*. Maarssen: Elsevier, 2004; 103-21.
- 4 Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, Issue 2, art.no.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.farmacotherapiebijkinderen.nl.