

Allergologie und Immunologie: Adrenalin-Autoinjektoren

«To sting or how to sting – that's the question»

Andreas J. Bircher^a, Philippe Eigenmann^b, Arthur Helbling^c

^a Allergologische Poliklinik, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, Basel

^b Service d'Immuno-Allergologie HUG et Hôpital des Enfants, Genève

^c Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Inselspital, Bern

«Frau L. hatte im April 2004 erstmals eine Anaphylaxie nach einem Bienenstich. Seither hat sie ein Notfallset mit einem EpiPen®. Bei einem erneuten Stich trat die allergische Reaktion unverhofft rasch ein. Der herbeieilende Ehemann wollte die EpiPen®-Injektion vornehmen, wobei er aufgrund eines «Handling-Fehlers» sich das Adrenalin in den Daumen injizierte ... Nach dem erneuten Spitalkurzaufenthalt wurde der Patientin empfohlen, eine Desensibilisierung zu machen.»

Gemäss internationalen und nationalen Leitlinien [1, 2] ist intramuskulär verabreichtes Adrenalin das am schnellsten wirksame, wichtigste Medikament der initialen Selbsttherapie bei einer anaphylaktischen Reaktion. Wie oben beispielhaft aufgeführt, sind in den letzten Jahren vermehrt Fälle akzidenteller Fehlinjektionen mit Adrenalin-Autoinjektoren publiziert worden [3–5]. Die Dunkelziffer dürfte allerdings weit höher liegen als die effektiv publizierten Kasuistiken.

Erhebungen zeigen, dass die Verschreibung von Adrenalin-Autoinjektoren in den letzten Jahren zugenommen hat: Für Israel wurde von 1997 bis 2004 eine Zunahme von 76% [6], in Australien bei Kindern unter 10 Jahren eine Zunahme der Abgabe von 300% festgestellt [7]. Die Rate der Verschreibungen bei Kindern beträgt in Manitoba, Kanada 1:84, in Australien (geschätzt) 1:544, in Grossbritannien 1:1600 und in Frankreich 1:5800 [7]. Bei fast einem Prozent der Bevölkerung (1,4% bei 0- bis 16-Jährigen und 0,9% bei 17- bis 64-Jährigen) wurde ein Injektor nach einem allergischen Ereignis verordnet [8]. Auch in der Schweiz hat die Zahl verordneter Adrenalin-Autoinjektoren in den letzten 10 Jahren von knapp 10 000 auf fast 25 000 verordnete Einheiten zugenommen (Angaben IMS Health GmbH).

Schätzungen gehen davon aus, dass die Inzidenz akzidenteller Injektionen mit Adrenalin-Injektoren von 1:50 000 bis 1:150 000 verordneter Einheiten beträgt [5]. Die injizierte Dosis bewirkt z.B. in einem Finger durch die Vasokonstriktion eine schwere Gewebeischämie. Die verbreitete Abgabe von Adrenalin-Injektoren an Laien ohne adäquate Instruktion ist somit nicht unproblematisch.

Es ist unbestritten, dass neben der Vermeidung des Allergens, die Verordnung von Notfalltabletten sowie eines selbstinjizierbaren Adrenalin-Autoinjektors bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Hymenopterengifte und Nahrungsmittel sowie eventuell bei Medikamenten indiziert ist. Es wurde allerdings gezeigt, dass die Patienten oft keine adäquate Information erhalten und nicht geschult wurden, so dass nur 30–50% den Adrenalin-Injektor korrekt anwendeten [9]. In einem pädiatrischen Referenzzentrum war auch die

Mehrzahl der Ärzte nicht in der Lage, den EpiPen® korrekt anzuwenden – 16% fügten sich mit dem Autoinjektor-Trainer eine, glücklicherweise virtuelle, akzidentelle Selbstinjektion in den Daumen zu [10]! Abgesehen von der fehlenden Schulung führt die Mehrzahl der Patienten den Adrenalin-Injektor auch nicht mit [11, 12]. Die «Health-Related Quality of Life» war bei Patienten mit einer Wespengiftallergie in der Gruppe, die einen EpiPen® erhielten, gegenüber derjenigen, die sich einer spezifischen Immuntherapie unterzogen hatte, signifikant reduziert. Obwohl der Adrenalin-Injektor ein Gefühl der Sicherheit vermittelt, wird das Mitführen und die Anwendung als belastend erachtet [13].

Zur Verbesserung dieser Problematik empfehlen wir folgendes Vorgehen:

1. Das Tabletten-Notfallmedikamentenset (Tab. 1) sollte allen Patienten mit systemischen allergischen Symptomen (d.h. bereits ab kutanen Symptomen!) verordnet werden.
2. Die Verschreibung eines Adrenalin-Autoinjektors sollte auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse basieren. In einigen Ländern wird aktuell die Verordnung von 2 Injektoren diskutiert, da bis zu einem Drittel der Patienten wegen eines ungenügenden therapeutischen Effekts eine zweite Injektion benötigen. Oft liegt der Grund in einer relativen Underdosierung bei hohem Körpergewicht.
3. In der Schweiz sind zwei Autoinjektoren zugelassen: EpiPen® 0,3 mg Adrenalin, CHF 90.05 und Anapen® 0,3 mg Adrenalin, CHF 98.–. Beide Produkte sind für Kinder bis zu 30 kg in einer Junior-Variante (0,15 mg Adrenalin) erhältlich. Leider unterscheiden sich diese beiden Modelle in der Anwendung deutlich (Tab. 3 [www.medicalforum.ch]), so dass das Präparat zwingend mit dem Patienten anhand eines Plazeboinjektors geübt werden muss.
4. Der Patient muss instruiert werden, wie er bei einer allergischen Reaktion reagieren soll. Dazu gehört auch die Instruktion des Hinsetzens oder Hinlegens bis hin zur Schocklagerung, um einer potentiell letalen kardialen oder zerebralen Minderperfusion vorzubeugen [14]. Die Anzeichen einer beginnenden Anaphylaxie (Tab. 2) sollten dem Patienten mündlich und schriftlich erläutert werden. Die Notfalltabletten sollten bei den ersten Symptomen einer allergischen Reaktion eingenommen werden. Patienten mit einer Insektengiftallergie hingegen sollen diese unabhängig von Symptomen sofort nach einem Stich einnehmen. Bei Allgemeinsymptomen sollte der Adrenalin-Autoinjektor entsprechend der Instruktion in den Oberschenkel appliziert werden und die



Andreas J. Bircher

Tabelle 1. Empfohlenes Notfallmedikamentenset [1].**Erwachsene, Kinder über 12 Jahre:**

2 Tabletten eines Antihistaminikums

2 Tabletten Prednison à 50 mg

Kinder von 6 bis 12 Jahren (unter 30 kg Körpergewicht [KG]):

1 Tablette eines Antihistaminikums (ca. 0,25 mg/kg KG)

1 Tablette Prednison à 50 mg (ca. 1–2 mg/kg KG)

Kinder von 2 bis 6 Jahren:

Antihistaminika in Tropfenform (z.B. berechnet für Xyzal®-Tropfen à 20 ml (5 mg/ml):

20 Tropfen = 1 ml = ca. ½ Teelöffel

Prednisolon-Suspension à 10 ml (10 mg/ml):

1 × 5 ml = 50 mg = 1 Esslöffel = ca. ½ Fläschchen

Tabelle 2. Initiale Symptome einer Anaphylaxie (nach [16]).

Akuter Flush des Gesichtes (oft mit Rhinokonjunktivitis), des Décolletés oder des Stammes

Schwellung der Übergangsschleimhäute (Lippen, Mundhöhle, Lider, Genitale [Quincke- oder Angioödem])

Schluck- oder Sprechbeschwerden (Dysphagie und Dysarthrie)

Akute Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe (Koliken)

Engegefühl, schwere Atemnot (Dyspnoe)

Hustenanfall, persistierender Husten, pfeifende Atmung (Bronchospasmus)

Starker Schwindel, allgemeines Schwächegefühl, drohende Ohnmacht, Bewusstseinsverlust, Kollaps (Kreislaufschock)

Ambulanz oder der Notfallarzt unverzüglich avisiert werden. Bei Kindern sollten auch die Lehrkräfte, Aufsichtspersonen oder Sporttrainer geschult werden. Auf die Nebenwirkungen von Adrenalin (lokale Blässe, Zittern, Schwitzen, Herzklopfen) sollte hingewiesen werden.

5. Diese Medikamente müssen periodisch in der Anwendung überprüft, auf ihren Verfall kontrolliert und ersetzt werden.
6. Patienten mit einer schweren Hymenoptereingiftallergie sollten vorzugsweise einer Immuntherapie zugeführt werden. Für die andern Auslöser einer Anaphylaxie (Medikamente, Nahrungsmittel) ist diese kausale Therapieform nicht etabliert.

Der verschreibende Arzt eines Adrenalin-Injektors übernimmt somit eine wichtige Verantwortung. Zudem sind Patienten und Betreuungspersonen von Kindern, die eine schwere anaphylaktische Reaktion erlitten haben, oft verunsichert und weisen eine erhöhte Prävalenz von psychischen Problemen auf. Neben einer gewissen Sicherheit, die die abgegebenen Notfallmedikamente zwar vermitteln, kann nur deren korrekte Anwendung schwerwiegende Auswirkungen einer Anaphylaxie verhindern.

Postskriptum

Der Daumen des Ehemanns hat das Adrenalin übrigens ohne Residuen überstanden und die Patientin wurde einer erfolgreichen Immuntherapie mit Bienengift unterzogen. Zur Behandlung der adrenalininduzierten digitalen Ischämie wird im Allgemeinen die subkutane oder intravenöse Verabreichung von Phentolamin empfohlen [3, 15].

Korrespondenz:

Andreas J. Bircher
Allergologische Poliklinik
Dermatologische Klinik
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
andreas.bircher@unibas.ch

Empfohlene Literatur

- Simons F, Estelle R, Lieberman PL, Read EJ, Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from autoinjectors: a systematic review. *An All Asthma Immunol.* 2009;102:282–7.
- Arkwright PD, Farragher AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Ped All Immunol.* 2006;17:227–9.
- Soar J. Emergency treatment of anaphylaxis in adults: concise guidance. *Clin Med J Royal Coll Phys* 2009;9:181–5.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Allergologie und Immunologie: Adrenalin-Autoinjektoren

«To sting or how to sting – that’s the question» /

Allergologie et immunologie: auto-injecteurs d'adrénaline

«To sting or how to sting – that’s the question»

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Fricker M, Helbling A. Allergischer Notfall: Die Therapie – Adrenalin für Arzt und Patient. *Therap Umsch.* 2005;62:345–9.
- 2 Reimers A, Müller U. Bienen- und Wespengiftallergie. *Schweiz Med Forum.* 2004;4:661–5.
- 3 Klöcker M, Jakob T. Adrenalin-Autoinjektor – Lebensretter mit Tücken? *Allergo J.* 2009;1:71.
- 4 Tièche R, Cerletti C, Schumacher P. EpiPen-Spritze im Finger – was jetzt? *Schweiz Med Forum.* 2009;9:195–6.
- 5 Simons F, Estelle R, Lieberman PL, Read EJ, Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from autoinjectors: a systematic review. *An All Asthma Immunol.* 2009;102:282–7.
- 6 Levy Y, Segal N, Danon YL. Trends in adrenaline (EpiPen) dispensing in Israel in 1997–2004. *Public Health.* 2007;121:144–7.
- 7 Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paed Child Health.* 2003;39:372–5.
- 8 Simons ER. Epinephrine (adrenaline) in the first-aid, out-of-hospital treatment of anaphylaxis. In: Gregory Bock JG (ed). *Anaphylaxis: Novartis Foundation Symposium 257.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005. Vol 257, 228–47.
- 9 Arkwright PD, Farragher AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Ped All Immunol.* 2006;17:227–9.
- 10 Mehr S, Robinson M, Tang M. Doctor – how do I use my EpiPen? *Ped All Immunol* 2007;18:448–52.
- 11 Crifo G, Bircher AJ. Selbstbehandlung mit Notfallmedikamenten bei schweren allergischen Reaktionen. *Allergol.* 2003;26:516–23.
- 12 Goldberg A, Confino-Cohen R.: Insect sting-inflicted systemic reactions: Attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J All Clin Immunol.* 2000;106:1184–9.
- 13 Dubois AEJ. The EpiPen: panacea or double-edged sword? *Curr Opin All Clin Immunol.* 2006;6:278.
- 14 Soar J. Emergency treatment of anaphylaxis in adults: concise guidance. *Clin Med J Royal Coll Phys* 2009;9:181–5.
- 15 Velissariou I, Cottrell S, Berry K, Wilson B. Management of adrenaline (epinephrine) induced digital ischaemia in children after accidental injection from an EpiPen. *Emerg Med J.* 2004;21:387–8.
- 16 Hu W, Kemp A. Managing childhood food allergies and anaphylaxis. *Austral Fam Phys.* 2005;34:1–96.
- 17 Schlatter C, et al. Cave Substitution von Anapen® und EpiPen®. *Pharmajournal.* 2009;15:4–5.

Tabelle 3. Anwendung des EpiPen® und Anapen® (Wiedergabe nach [17]: Schlatter C, Beutler M, et al. Cave Substitution von Anapen® und EpiPen®. Pharmajournal. 2009;15:4–5. Copyright © 2009, mit freundlicher Genehmigung von pharmaJournal, Schweizerischer Apothekerverband, Bern-Liebefeld, Schweiz).

Anapen®/Anapen® Junior	EpiPen®/EpiPen® Junior
Beschreibung	
Der Anapen® hat ein schwarzes unteres Ende, bestehend aus der Nadelkappe (flach, hier kommt die Nadel heraus), und ein rot-schwarzes oberes Ende, bestehend aus dem roten Auslöseknopf und der schwarzen Knopfkappe. Sowohl Nadelkappe als auch Knopfkappe müssen zur Aktivierung entfernt werden.	Der EpiPen® hat ein schwarzes unteres Ende (etwas zugespitzt wie bei einem Stift, hier kommt die Nadel heraus) und eine graue Schutzkappe am oberen Ende, welche zur Aktivierung entfernt werden muss.
Aktivierung	
1. Anapen® mit der stärkeren Hand umfassen, so dass der Daumen unter dem oberen, rot-schwarzen Ende zu liegen kommt (Rechtshänder nehmen den Autoinjektor in die rechte, Linkshänder in die linke Hand). Niemals Finger oder Daumen auf das untere schwarze Ende halten.	1. EpiPen® mit der stärkeren Hand umfassen, so dass der Daumen unter der grauen Schutzkappe liegt (Rechtshänder nehmen den Autoinjektor in die rechte, Linkshänder in die linke Hand). Niemals Finger oder Daumen auf das schwarze Ende halten.
2. Mit der anderen Hand die schwarze Nadelkappe am unteren Ende des Autoinjektors herausziehen.	2. Mit der anderen Hand die graue Schutzkappe abziehen.
3. Am oberen Ende die schwarze Knopfkappe vom roten Auslöseknopf entfernen.	
Applikation	
1. Schwarzes Ende auf die Aussenseite des Oberschenkels halten und den roten Auslöseknopf zur Auslösung des Injektionsmechanismus drücken (hörbar und spürbar).	1. Schwarzes Ende mit Druck senkrecht auf die Aussenseite des Oberschenkels halten. Autoinjektor so kräftig gegen den Oberschenkel stossen, bis der Injektionsmechanismus ausgelöst wird (hörbar und spürbar).
2. Anapen® 10 Sekunden in dieser Position belassen und Auslöseknopf gedrückt halten.	2. EpiPen® 10 Sekunden in dieser Position halten.
3. Anapen® wegnehmen und Injektionsstelle während 10 Sekunden massieren.	3. EpiPen® wegnehmen und Injektionsstelle während 10 Sekunden massieren.
4. Schwarze Nadelkappe wieder aufstecken.	4. Graue Schutzkappe wieder aufstecken.
Autoinjektor wenn möglich direkt auf der Haut anwenden, notfalls auch durch leichte Kleidung möglich.	Autoinjektor wenn möglich direkt auf der Haut anwenden, notfalls auch durch Kleidung wie Jeans, Manchester oder Wolle möglich.