



Adrenaline toediening via een EpiPen® Auto-Injector of handmatig via injectiespuit onder deelnemers met een brede spreiding van huid tot spier afstanden.

Margitta Worm^{1*}, Duc Tung Nguyen², Russ Rackley³, Antonella Muraro⁴, George Du Toit^{5,6,7}, Tracey Lawrence³, Hong Li³, Kurt Brumbaugh³ and Magnus Wickman⁸

Worm et al. Clin Transl Allergy (2020) 10:21 <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00326-x>

SAMENVATTING

Achtergrond:

Intramusculaire (IM) injectie van adrenaline (adrenaline) aan de mid-anterolaterale (AL) dij (*in het midden van de buitenzijde van de dijbeenspier tussen knie en heup*) is de internationale standaardtherapie voor acute anafylaxie.

Er bestaat bezorgdheid over de implicaties van de lengte van adrenaline auto-injectornaalden die de spier niet penetreren bij patiënten met grotere huid-tot-spierafstanden (STMD (= Skin to Muscle Distance)). (*[NAN] of met andere woorden bij personen met verschillende dikte dijbenen*)

Methoden:

Deze open-label, gerandomiseerde, cross-over onderzoek onderzocht de farmacokinetiek en farmaco-dynamiek na injectie van adrenaline bij gezonde vrijwilligers.

Individen werden gestratificeerd op basis van de maximaal gecomprimeerde STMD (laag, 20 mm). Deelnemers ontvingen adrenaline-injecties via EpiPen® Auto-Injector (EpiPen®; 0,3 mg / 0,3 ml) of IM (*intra musculair*) -spuit (0,3 mg / 0,3 ml) halverwege de AL-dij of ontvingen zoutoplossing via IM-spuit in een willekeurige volgorde.

In aanmerking komende deelnemers kregen een vierde behandeling (EpiPen® [0,3 mg / 0,3 ml] bij distale AL-dij (*mid-anterolaterale dij*)).

Model onafhankelijke farmacokinetische parameters en farmaco-dynamiek werden beoordeeld.

Resultaten:

Er waren numerieke trends in de richting van hogere piek-adrenaline-concentraties (0,52 vs. 0,35 ng / ml; *geometrisch gemiddelde ratio*, 1,40; 90% CI 117,6–164,6%) en snellere blootstelling (*tijd tot piekconcentratie*, 20 vs. 50 min) voor EpiPen® vs. IM spuit halverwege de AL-dij over STMD-groepen.

Absorptie was sneller gedurende de eerste 30 minuten voor EpiPen® versus IM-spuit (*gedeeltelijk oppervlak onder curve [AUC] over de eerste 30 minuten: geometrisch gemiddelde verhouding*, 2,13; 90% CI 159,0–285,0%).

De totale blootstelling op basis van AUC tot de laatste meetbare concentratie was vergelijkbaar voor EpiPen® vs. IM-spuit (*geometrisch gemiddelde ratio*, 1,13; 90% CI



98,8–129,8%).

De farmacokinetiek van adrenaline na injectie met EpiPen® was vergelijkbaar tussen de STMD-groepen. Behandelingen werden goed verdragen.

Conclusies:

Adrenaline-afgifte via EpiPen® resulteerde in een grotere vroege systemische blootstelling aan adrenaline versus IM-spuit, zoals beoordeeld aan de hand van adrenaline-plasmaspiegels.

De levering via EpiPen® was consistent bij alle deelnemers met een breed scala aan STMD, zelfs als de naald mogelijk niet in de spier is doorgedrongen.

Trial registrations

This trial was registered with the German Clinical Trials Register (DRKS-ID: DRKS00011263; secondary ID, EudraCT 2016-000104-29) on 23 March 2017.

ACHTERGROND

De internationale standaardtherapie voor acute anafylaxie is de snelle intramusculaire (IM) injectie van adrenaline in de mid-anterolaterale (AL) dij [1-3].

Dit kan worden bereikt met het gebruik van auto-injectoren met adrenaline (adrenaline), zoals EpiPen® (adrenaline-injectie) Auto-Injector (EpiPen®; Mylan Specialty LP, Canonsburg, PA), die een bolus adrenaline toedient door het gebruik van een veerbelaste patroon [2,4].

Aangezien anafylactische reacties binnen enkele minuten na blootstelling aan een allergeen kunnen optreden, is snelle en nauwkeurige toediening van adrenaline via IM-injecties cruciaal voor het verminderen van dodelijke reacties [5]. Hoewel de naaldlengte van EpiPen® (ongeveer 16 mm) bij de meeste mensen de dijspier kan bereiken en deze kan penetreren, hebben stijgende obesitasniveaus aanleiding gegeven tot bezorgdheid over een mogelijk gebrek aan efficiëntie als auto-injectornaalden niet voorbij de subcutane (SC) vetlaag doordringen en niet in spierweefsel komen bij personen met een grotere huid-spierafstand (STMD) [2, 6, 7].

Andere factoren die van invloed kunnen zijn op de toediening van adrenaline zijn de kracht en snelheid van toediening van adrenaline via de naald. Deze kracht en snelheid hangen af van de naalddikte en -lengte, evenals van de kenmerken van het injectie-apparaat (bijv. Auto-injectormechanismen versus handmatige injectiespuit) [4]. Een eerder onderzoek in een varkensmodel toonde aan dat adrenaline-afgifte via een auto-injector resulteert in een grotere doordringing van de adrenaline in het weefsel, zelfs verder dan dat de naald zich in de spier dringt, verspreiding en snellere opname van adrenaline dan handmatige toediening via een spuit [4]; de implicaties voor de toediening van adrenaline via EpiPen® bij mensen zijn echter onduidelijk.

Het huidige onderzoek werd uitgevoerd om te beoordelen of EpiPen® met



systemische toediening van adrenaline kan leveren bij gezonde vrijwilligers met een breed scala aan STMD in vergelijking met handmatige injectiespuiten met adrenaline met aangepaste naaldlengten om IM-injectie te garanderen.

METHODEN

Onderzoeksopzet en inclusiecriteria

Dit verkennende onderzoek was een open-label, gerandomiseerd, cross-over onderzoek naar de farmacokinetiek (PK), farmaco-dynamiek (PD) en veiligheid na toediening van adrenaline via EpiPen® of IM-spuit bij mensen met een breed scala aan STMD.

Dit onderzoek is opgezet met behulp van advies van de Wetenschappelijke Adviesgroep van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Over dit onderzoek werd afgesproken dat het een verkennend karakter had, maar het is ontworpen om de aanbevolen methodologie voor bio-equivalentieonderzoeken te gebruiken. Dit onderzoek kreeg de goedkeuring van het Institutional Review Board, werd uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki en werd geregistreerd als EudraCT 2016-000104-29.

Deelnemers waren gezonde vrijwilligers van 18 tot 55 jaar met een body mass index (BMI) van 18 tot 40 kg / m². **Antropometrische** metingen, waaronder STMD op de midden- en **distale** AL-dij, werden verzameld bij screening.

- Huid-tot-spier-afstand werd gemeten als de diepte van het huidoppervlak tot het oppervlak van de vastus lateralis-spier, die werd gemeten met echografie aan de dominante kant van de deelnemer, zowel onder minimale als maximale compressie.
- Minimale compressie werd gedefinieerd als de druk die werd veroorzaakt door het gewicht van de ultrasone sensor zonder dat er extra druk werd uitgeoefend, behalve wat nodig was om een goede meting te garanderen.
- Maximale compressie werd bepaald toen de operator de ultrasone sensor met maximale kracht tegen het dijbeen drukte en zich alleen terugtrok om een duidelijk echografisch beeld te verkrijgen.
- Huid-tot-spier-afstanden werden in drievoud gemeten voor zowel minimale als maximale compressieniveaus.
- De gemiddelde STMD-waarden op de middelste AL-dij onder maximale compressie werden gebruikt voor stratificatie in 3 geslachtsevenwichtige groepen, gedefinieerd als lage (20 mm) STMD.
- Het onderzoek was ontworpen om 12 deelnemers voor elke STMD-groep in te schrijven, uitgebalanceerd naar geslacht, waarbij 12 evalueerbare deelnemers werden beschouwd als het minimumaantal voor bio-equivalentieonderzoeken [8].
- Vóór de screening werd van alle deelnemers schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen.

Behandelingstoediening

Elke deelnemer kreeg 3 verschillende ongeblindeerde injecties (adrenaline via EpiPen® [0,3 mg / 0,3 ml], IM-adrenaline via spuit [0,3 mg / 0,3 ml] of zoutoplossing via spuit [0,3 ml]) op de middelste AL-dij in een gerandomiseerde volgorde, met uitspoelperioden van 24 uur tussen elke injectie.

Deelnemers met een huid-tot-bot afstand (STBD) ≥ 20 mm bij de distale AL-dij kregen op die plaats een vierde injectie (adrenaline via EpiPen® [0,3 mg / 0,3 ml]).

Deelnemers met een STBD < 20 mm en alle deelnemers aan de lage STMD-groep werden uitgesloten van injectie bij de distale AL-dij om veiligheidsredenen.

Om IM-injectie te garanderen, was voor elke deelnemer de naaldlengte voor de handmatige IM-spuit individueel aangepast tot ongeveer 30% langer dan de gemiddelde STMD van de deelnemer STMD-compressie.

Er zijn inspanningen gedaan om de injectie variabiliteit te minimaliseren tussen groepen door voorbereiding te standaardiseren van de deelnemers voor injectie (bijv. positionering, markering van injectieplaatsgebied), met een minimaal aantal artsen die injecties toedienen en die de standaard IM-injectieprocedures volgen, de gemiddelde (bereik) naaldlengtes voor de lage, matige en hoge STMD-groepen waren resp. 19,4 (12-30), 27,9 (25-40) en 39,1 (30-40) mm.

Volgens het protocol waren. Indien beschikbaar, 22-Gauge naalden gebruikt. Dit was echter logistiek niet altijd mogelijk vanwege een eindig aantal in de handel verkrijgbare naalden; als 22 Gauge niet beschikbaar was, werd de dichtstbijzijnde beschikbare lengte voor de vereiste naaldlengte gebruikt (mediane naalddikte, 23; bereik, 22–27).

Onderzoeksmetingen

Het primaire doel van dit onderzoek was het schatten van verschillen in adrenaline farmacokinetiek (PK) na toediening van 0,3 mg epinefrine via EpiPen® of IM-spuit halverwege de buitenzijde van de dij. Aangezien adrenaline endogeen is, werd zoutoplossing via een IM-spuit als controle opgenomen. Voor elk onderzoeksperiode werden bloedmonsters van 6 ml verzameld EDTA-vacutainer buizen op vooraf bepaalde tijdstippen en na toediening van adrenaline.

Bloedstalen werden vervolgens onder koeling gecentrifugeerd om plasma te scheiden en 2 ml van het plasmamonster werd overgebracht in een polypropyleen buis met 50 μ l natrium metabisulfiet.

De plasmamonsters werden onmiddellijk bij -70°C ingevroren en tot analyse in de vriezer bewaard. Een 96-wells vaste fase extractie en hoge prestatie vloeistofchromatografie met tandem massaspectrometrische detectie werd gebruikt om adrenalineconcentraties te beoordelen met een kwantificeringslimiet van 0,05 ng / ml en een lineair bereik van 0,05 tot 10,0 ng / ml.

Blootstelling aan adrenaline werd afgeleid op basis van modelonafhankelijk PK-parameters, waaronder piekadrenaline plasmaconcentraties (C_{peak}), tijd tot C_{peak} (t_{peak}), gebied onder de adrenaline plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) tot de laatste



meetbare concentratie (AUC_{0-t}) en gedeeltelijk AUC op 6, 15 en 30 minuten. Deze parameters zijn berekend met behulp van niet-compartmentele technieken en vergeleken voor verschillende soorten injectie (EpiPen® versus IM-spuit) en STMD-groepen. Farmacodynamische (PD) parameters, waaronder systolisch (*bovenste*) bloeddruk, diastolische (*onderste*) bloeddruk en hartslag, werden gemeten op vooraf bepaalde tijden voor en na dosering. Aan de deelnemers werd elke keer een open vraag gesteld over de aan- of afwezigheid van bijwerkingen (AE's) 8 tot 12 uur tijdens hun verblijf in de kliniek.

Correlaties van PK- en PD-parameters met antropometrische metingen werden beoordeeld door Pearson r en Kendall tau.

Antropometrische metingen waren beoordeeld tijdens de screeningperiode en inclusief BMI; lengte; gewicht; STMD bij midden- en distale AL-dij; omtrek van de dij, heup, taille en nek; en huidvouw halverwege de dij, distale dij, buik en borst.

Statistische Analyse

De statistische analyses voor deze verkennende studieopzet werden aangepast op basis van richtlijnen voor bio-equivalentieonderzoeken (bijv. het gebruik van betrouwbaarheidsintervallen van 90%) [CI's (*Confidence interval*)] in plaats van P-waarden).

Statistische analyses waren uitgevoerd op PK- en PD-parameters met cross-over analyse van covariantie met volgorde, onderwerp (volgorde), periode, behandeling, STMD-groep en geslacht als vaste effecten en basislijnwaarden als continue covarianten voor de eerste 3 periodes. De 90% -CI's werden paarsgewijs berekend voor PK-vergelijkingen van de behandeling en 95% CI's werden berekend voor zowel PK- als PD-paarsgewijze vergelijkingen van behandelingen.

Geometrisch gemiddelde verhoudingen werden gebruikt om PK-parameters te vergelijken en PD-parameters werden op een vergelijkbare manier geanalyseerd voor consistentie.

Hoewel deze studie verkennend was en niet a priori bekrachtigd voor het beoordelen van statistische superioriteit, werden interventies beschouwd als bio-equivalent als vergelijkker voor de 90% -CI voor wanneer het relatieve gemiddelde binnen 80% tot 125% viel voor C_{piek}- en AUC-metingen [8]. Evenzo als de 90% -CI voor het relatieve gemiddelde volledig daalde buiten het bereik van 80% tot 125% waren interventies dat niet beschouwd als bio-equivalent. Voor correlatie tussen antropometrische metingen en adrenaline PK parameters, werden Pearson r en Kendall tau correlatiecoëfficiënt beoordeeld en getest op significantie. Voor het meten van veranderingen in PD-parameters (d.w.z. hartslag en systolische en diastolische bloeddruk), verandert ten opzichte van mediane uitgangswaarden, werden beoordeeld met behulp van covariantie met een significantieniveau van $P < 0,05$.

RESULTATEN

Basis Demografische gegevens

Deze (leeftijd, gewicht, lengte, STMD) worden weergegeven in tabel 1.

De gemiddelde BMI-waarden en het gewicht waren doorgaans hoger in groepen met een grotere STMD. Andere variabelen bij aanvang (d.w.z. leeftijd, geslacht, lengte) waren goed uitgebalanceerd tussen groepen, hoewel vrouwen in elke STMD-groep ouder waren dan hun mannelijke tegenhangers, vooral in de groep met lage STMD.

De meeste deelnemers (22/35; 63%) in dit onderzoek waren zwaarlijvig, met een totale gemiddelde (standaarddeviatie) BMI van 30,4 (5,97) kg / m², wat hoger is dan in de algemene populatie [9]. Farmacokinetiek Basislijn adrenaline levels waren onder het kwantificeringsbereik van het assay (<0,05 ng / ml), dus er werd geen basislijncorrectie uitgevoerd voor de berekening van PK-parameters. Evenzo resulteerde injectie van 0,9% isotone zoutoplossing in een verwaarloosbare meetbare adrenaline-respons en werd daarom niet opgenomen in enige statistische vergelijkingen van PK-parameters.

Table 1 Baseline Demographics of Healthy Volunteers

Parameter, mean (SD) ^a	Low STMD (< 15 mm; n = 12) ^b			Moderate STMD (15–20 mm; n = 12) ^b			High STMD (> 20 mm; n = 11) ^b		
	Males (n = 6)	Females (n = 6)	All (n = 12)	Males (n = 6)	Females (n = 6)	All (n = 12)	Males (n = 5)	Females (n = 6)	All (n = 11)
Age, year	36.2 (4.2)	46.0 (5.5)	41.1 (7.0)	34.5 (6.0)	38.8 (10.6)	36.7 (8.5)	32.8 (11.4)	39.0 (11.4)	36.2 (11.3)
Weight, kg	103.5 (25.7)	63.6 (7.6)	83.5 (27.6)	107.7 (10.7)	82.3 (10.4)	95.0 (16.6)	122.4 (6.4)	85.0 (15.3)	102.0 (22.7)
Height, cm	177.5 (8.5)	172.8 (5.3)	175.2 (7.2)	177.5 (8.9)	171.7 (9.8)	174.6 (9.4)	184.2 (6.5)	164.0 (6.1)	173.2 (12.1)
BMI, kg/m ²	32.4 (5.7)	21.3 (2.4)	26.8 (7.1)	32.2 (2.1)	28.1 (4.5)	31.1 (4.6)	36.1 (2.2)	31.4 (3.8)	33.6 (3.9)
Mid STMD, min compression, mm	11.6 (4.1)	13.0 (6.4)	12.3 (5.2)	18.1 (2.1)	18.4 (1.8)	18.2 (1.9)	24.8 (1.9)	26.1 (3.2)	25.5 (2.6)
Mid STMD, max compression, mm	10.1 (3.8)	10.1 (4.0)	10.1 (3.7)	16.5 (1.1)	16.2 (1.5)	16.4 (1.2)	20.8 (0.3)	23.2 (3.0)	22.1 (2.5)
Distal STMD, min compression, mm	10.6 (4.2)	10.9 (4.2)	10.7 (4.0)	15.3 (2.7)	16.1 (3.3)	15.7 (2.9)	20.3 (2.7)	20.0 (3.8)	20.2 (3.2)
Distal STMD, max compression, mm	9.4 (4.0)	9.6 (3.2)	9.5 (3.5)	13.4 (1.9)	13.7 (2.6)	13.5 (2.2)	16.4 (2.7)	17.0 (3.2)	16.7 (2.8)
IM syringe needle length, (range), mm ^c	18.2 (12–25)	20.7 (12–30)	19.4 (12–30)	29.2 (25–40)	26.7 (25–30)	27.9 (25–40)	40.0 (40–40)	38.3 (30–40)	39.1 (30–40)

BMI body mass index, max maximum, min minimum, SD standard deviation, STMD skin-to-muscle distance

^a Unless otherwise noted

^b Based on maximum compression of STMD

^c Values are the mean; needle length for EpiPen Auto-Injector was approximately 16 mm for all STMD groups

Adrenaline-toedieningen via EpiPen® versus IM-spuit werden vergeleken op het midden van de AL-dij. EpiPen® resulteerde in numeriek hogere C_{peak} -waarden versus IM-spuit (respectievelijk 0,52 versus 0,35 ng / ml; geometrisch gemiddelde ratio, 1,40; 90% BI 117,6–164,6%; Fig. 1). Adrenaline bereikte ook sneller maximale concentraties via de EpiPen® vs. IM-spuit, zoals blijkt uit een kortere mediane t_{peak} (respectievelijk 20 vs. 50 minuten). De totale blootstelling (AUC_{0-t}) aan adrenaline was echter vergelijkbaar (hoewel marginaal hoger) voor de EpiPen® vs. IM-spuit op de middelste AL-dij (respectievelijk 30,0 versus 26,1 ng min / ml; geometrisch gemiddelde ratio, 1,13; 90% BI 98,8 –129,8%). Een post-hoc analyse van partiële AUC's duidde op een grotere vroege blootstelling aan adrenaline via EpiPen® vs. IM-spuit in het midden van de AL-dij gedurende de eerste 30 minuten na injectie (geometrisch gemiddelde ratio, 2,13; 90% CI 159,0–285,0%).

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan voor partiële AUC op 6 min na injectie (geometrisch gemiddelde ratio, 2,22; 90% CI 136,9-361,3%) en partiële AUC op 15 min na injectie (geometrisch gemiddelde ratio, 2,16; 90% CI 142,2–327,8%).

Deze vergelijkingen benadrukken een snellere opname van adrenaline via EpiPen® vergeleken met IM-injectiespuit. Er werd ook onderzocht of toediening via EpiPen® op een alternatieve injectieplaats (de distale AL-dij) voor de matige en hoge STMD-groepen zou leiden tot een toename van de systemische blootstelling aan adrenaline vanwege een grotere kans op IM-injectie.

Echter, toediening via EpiPen® aan de distale AL-dij in deze groepen resulteerde in een marginaal lagere C_{peak} dan toediening aan de middelste AL-dij (0,41 vs. 0,52 ng / ml; geometrisch gemiddelde verhouding 0,77; 90% CI 63,1–93,8%; Figuur 1).

De mediane t_{peak} was ook iets langzamer na toediening aan de distale versus mid-AL-dij (25 versus 20 minuten), en de totale blootstelling was vergelijkbaar (hoewel marginaal lager) voor de distale versus mid-AL-dij (28,1 versus 30,0 ng min / ml, respectievelijk; geometrisch gemiddelde ratio, 0,91; 90% CI 77,8-107,4%).

Aanvullende vergelijkingen van de matige- en hoge STMD-groepen toonden aan dat toediening van adrenaline via EpiPen® aan de distale AL-dij ook resulteerde in een snellere blootstelling aan adrenaline dan de IM-spuit aan de middelste dij, zoals blijkt uit een kortere mediane t_{peak} (25 versus 50 minuten). De gemiddelde C_{peak} na toediening via EpiPen® bij de distale AL-dij was vergelijkbaar (hoewel marginaal hoger) dan waargenomen bij toediening via IM-spuit bij de middelste AL-dij (respectievelijk 0,41 versus 0,35 ng / ml; geometrisch gemiddelde verhouding 1,07; 90 % CI 87,8 - 130,6%).

De algehele blootstelling aan adrenaline was vergelijkbaar tussen deze 2 toedieningsmethoden (respectievelijk 28,1 versus 26,1 ng min / ml; geometrisch gemiddelde ratio, 1,04; 88,1–121,6%).

Injectietypen in STMD-groepen

Omdat de lengte van de EpiPen®-naald (ongeveer 16 mm) onvoldoende kan zijn om de spierlaag halverwege de AL-dij te bereiken bij patiënten met een meer dan gemiddelde STMD, werd onderzocht of de blootstelling aan adrenaline verschilt tussen individuen met een breed scala aan STMD. Hoewel elke groep een ander

STMD-bereik had, was de blootstelling aan adrenaline na toediening via EpiPen® op de middelste AL-dij vergelijkbaar in alle 3 STMD-groepen (Fig. 2a; Tabel 2). Vrouwen hadden na toediening via EpiPen® de neiging om hogere C_{peak} -waarden te hebben dan mannen binnen STMD-groepen. Post-hoc analyses toonden geen significante verschillen tussen STMD-groepen in partiële AUC-waarden op 6, 15 of 30 minuten na toediening via EpiPen® aan de middelste AL-dij, wat een vergelijkbaar tijdsverloop weerspiegelt over een breed scala van STMD.

Table 2 Epinephrine Pharmacokinetic Parameters for Each Treatment Group Stratified by STMD and Sex

Parameter, mean (SD) ^a	Low STMD (< 15 mm, n = 12) ^b			Moderate STMD (15–20 mm, n = 12) ^b			High STMD (> 20 mm; n = 11) ^b		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	All (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	All (n = 12)	Male (n = 5)	Female (n = 6)	All (n = 11)
EpiPen at the mid-AL thigh (n = 35)									
C_{peak} ng/mL	0.40 (0.10)	0.64 (0.37)	0.52 (0.29)	0.48 (0.30)	0.52 (0.23)	0.50 (0.25)	0.42 (0.21)	0.63 (0.31)	0.53 (0.28)
AUC_{0-t} ng min/mL	27.3 (10.4)	28.8 (8.9)	28.1 (9.3)	20.9 (7.4)	31.7 (15.9)	26.3 (13.1)	31.1 (13.3)	40.3 (13.1)	36.1 (13.4)
Median t_{peak} (range), min	17 (9–30)	5 (3–60)	9 (3–60)	4.5 (2–30)	15 (3–39)	10.5 (2–39)	30 (24–120)	24.5 (9–60)	30 (9–120)
IM syringe at the mid-AL thigh (n = 35)									
C_{peak} ng/mL	0.25 (0.09)	0.36 (0.10)	0.31 (0.10)	0.32 (0.15)	0.37 (0.07)	0.35 (0.11)	0.27 (0.10)	0.51 (0.24)	0.40 (0.22)
AUC_{0-t} ng min/mL	20.1 (8.7)	28.8 (6.8)	24.4 (8.7)	25.7 (8.7)	28.1 (10.1)	26.9 (9.1)	22.6 (13.1)	30.6 (13.8)	27.0 (13.4)
Median t_{peak} (range), min	50 (25–60)	40 (25–50)	40 (25–60)	49.5 (3–60)	45 (6–50)	45 (3–60)	50 (30–60)	50 (6–60)	50 (6–60)
EpiPen at the distal-AL thigh (n = 23)									
C_{peak} ng/mL	–	–	–	0.36 (0.26)	0.49 (0.32)	0.42 (0.28)	0.30 (0.11)	0.46 (0.21)	0.39 (0.19)
AUC_{0-t} ng min/mL	–	–	–	22.5 (6.9)	26.9 (15.5)	24.7 (11.7)	25.1 (10.4)	37.4 (11.9)	31.8 (12.4)
Median t_{peak} (range), min	–	–	–	29.5 (3–60)	25 (9–40)	25 (3–60)	30 (25–60)	9 (6–40)	25 (6–60)

AL anterolateral, AUC_{0-t} area under the epinephrine plasma concentration–time curve to the last measurable concentration, C_{peak} peak epinephrine plasma concentration, EpiPen EpiPen Auto-Injector, IM intramuscular, SD standard deviation, STMD skin-to-muscle distance, t_{peak} time to C_{peak}

^a Unless otherwise noted

^b Based on maximum compression of STMD

De gemiddelde plasmaconcentraties in de loop van de tijd waren ook vergelijkbaar in STMD-groepen voor IM-injectiespuit (Fig. 2b) en voor matige en hoge STMD-groepen die EpiPen® kregen op de distale AL-dij (Fig. 2c). Vergelijkbaar met eerder waargenomen trends, wees gedeeltelijke AUC-analyse op een snellere toediening van adrenaline op de middelste AL-dij binnen de eerste 30 minuten via EpiPen® versus IM-spuit in de groep met lage STMD (geometrisch gemiddelde ratio, 2,09; 90% CI 148,0–295,9 %; Fig. 3a), de matige STMD-groep (geometrisch gemiddelde ratio, 1,64; 90% CI 98,7–273,4%; Fig. 3b), en de high-STMD-groep (geometrisch gemiddelde ratio, 2,90; 90% CI 155,1– 543,2%; figuur 3c). Gedeeltelijke AUC op 6 en 15 minuten voor toediening van adrenaline via EpiPen® was vergelijkbaar met of groter dan die van IM-injectiespuit en was daarna in de richting van een snellere opname van adrenaline via EpiPen® vs IM-injectiespuit voor alle STMD-groepen.

Farmaco-Dynamiek (PD)

Hartslag- en bloeddrukmetingen waren vergelijkbaar tussen STMD-groepen voor elke behandeling, hoewel deze gegevens zeer variabel waren. Toediening van adrenaline met ofwel EpiPen® of IM-spuit leidde tot aanzienlijk verhoogde hartslag binnen 5 minuten na injectie in de totale populatie. Deze resultaten waren over het algemeen consistent tussen STMD-groepen. Adrenaline-toediening via EpiPen® vs. IM-spuit op de middelste AL-dij resulteerde in hogere maximale hartslag (respectievelijk 76,9 vs. 72,6 slagen / min; geometrisch gemiddelde ratio, 1,05; 95% CI 102,2– 108,4%) en kortere tijd tot maximale hartslag (33,8 versus 60,4 min, respectievelijk; geometrisch gemiddelde ratio, 0,66; 95% CI 20,8-88,6%).

Vergelijkbare trends werden waargenomen wanneer adrenaline werd toegediend via EpiPen® op de distale dij versus IM-spuit op de middelste AL-dij voor beide maximale hartslag (respectievelijk 78,7 versus 72,6 slagen / min; geometrisch gemiddelde ratio: 1,03; 95% CI 99,4–106,6%) en tijd tot maximale hartslag (respectievelijk 31,2 versus 60,4 min; geometrisch gemiddelde ratio 0,48; 95% -CI 9,1 - 87,6%).

Veranderingen waren vergelijkbaar voor hartfrequenties na toediening van adrenaline via EpiPen® aan de distale AL-dij versus de middelste AL-dij (respectievelijk 78,7 versus 76,9 slagen / min; geometrisch gemiddelde ratio, 0,98; 95% CI 94,4-101,2%) en voor tijd tot maximale hartslag (respectievelijk 31,2 versus 33,8 min; geometrisch gemiddelde ratio 0,88; 95% CI 16,5-160,3%).

Hoewel er geen klinisch betekenisvolle correlaties waren tussen adrenaline PK- en PD-parameters, volgde het gemiddelde profiel voor hartslag over behandelingen heen (figuur 4a) vergelijkbare trends als die waargenomen bij plasmaspiegels van adrenaline (figuur 1), waarbij hartslagveranderingen groter in omvang waren en piekhartslag sneller op traden via EpiPen® op de midden- en distale AL-dij vs. IM-spuit. De hartfrequenties waren significant verhoogd vergeleken met de mediane basishartfrequenties voor alle 3 actieve behandelingen.

In het algemeen vertoonden systolische bloeddrukprofielen beperkte veranderingen ten opzichte van baseline, en de meeste van deze veranderingen waren niet significant en leken niet vergelijkbaar met veranderingen die werden waargenomen in adrenaline plasmaspiegels (Fig. 4b). De profielen in de diastolische bloeddruk na injecties waren omgekeerd vergelijkbaar met trends in adrenaline niveaus, hoewel deze trends minder uitgesproken waren dan bij hartslagmetingen (Fig. 4c).

Significante veranderingen in de diastolische bloeddruk werden 5 minuten na toediening van EpiPen® aan de middelste en distale AL-dij en 10 minuten na injectie van de IM-spuit waargenomen.

Deze trends in diastolische bloeddrukveranderingen waren vergelijkbaar tussen STMD-groepen.

Antropometrische metingen en PK-parameters

Om verder te onderzoeken of blootstelling aan adrenaline werd beïnvloed door de kenmerken van de deelnemers, werden de correlaties tussen antropometrische metingen en PK-parameters beoordeeld met Pearson r en Kendall tau voor EpiPen® op de middelste AL-dij.

Antropometrische metingen beoordeeld inclusief BMI; hoogte; gewicht; STMD bij midden- en distale AL-dij; omtrek van de dij, heup, taille en nek; en huidplooi halverwege de dij, distale dij, buik en borst. Over het algemeen waren er geen klinisch betekenisvolle correlaties tussen antropometrische metingen en adrenaline PK-parameters (d.w.z. de absolute waarde van correlatiecoëfficiënten r en tau waren niet $> 0,5$), hoewel beide coëfficiënten voor sommige vergelijkingen significante P -waarden ($P < 0,05$) hadden. Deze resultaten kunnen echter beperkt interpreteerbaar zijn vanwege de kleine steekproefomvang voor deze correlaties ($n \leq 35$ voor elke correlatie).

Veiligheid

De toegediende behandelingen werden goed verdragen en er werden geen deelnemers uit het onderzoek teruggetrokken. Vierentwintig deelnemers ondervonden in totaal 73 AE's (*bijwerkingen*) (tabel 3).

Table 3 Adverse Events

	Mid-AL thigh			Distal-AL thigh
	Epinephrine via EpiPen (N = 35)	Epinephrine via IM syringe (N = 35)	Saline via IM syringe (N = 35)	Epinephrine via EpiPen (n = 23)
Total AEs, n	27	25	7	15
AEs considered related to treatment ($> 3\%$ in any treatment group), n (%) ^a				
Palpitations	6 (17.1)	4 (11.4)	0	7 (30.4)
Feeling abnormal	4 (11.4)	2 (5.7)	0	2 (8.7)
Feeling hot	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0
Tremor	3 (8.6)	1 (2.9)	0	1 (4.3)
Headache	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	0
Limb discomfort	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (4.3)
Myalgia ^b	0	2 (5.7)	0	0

AE adverse event, AL anterolateral, EpiPen EpiPen Auto-Injector, IM intramuscular

^a AEs are listed in order of incidence

^b Myalgia was reported only in thigh muscle

Alle bijwerkingen waren licht tot matig van aard en er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. Hartkloppingen waren de meest frequent gemelde bijwerkingen voor EpiPen® op de middelste AL-dij (17,1% [6/35]) en distale AL-dij (34,8% [8/23]). De meest frequent gemelde bijwerkingen voor de IM-spuit waren hoofdpijn (11,4% [4/35]) en hartkloppingen (11,4% [4/35]). De meest gemelde bijwerking voor injectie met zoutoplossing was hoofdpijn (8,6% [3/35]).

DISCUSSIE

Er zijn zorgen gerezen over de naaldlengtes van adrenaline auto-injectoren, die zijn mogelijk onvoldoende om de spier te penetreren bij de middelste AL-dij injectie bij patiënten met hoge STMD, die dan de betrouwbare IM-injectie van adrenaline kan verstoren voor de behandeling van acute anafylaxie.

Dit onderzoek toonde aan dat toediening van adrenaline met EpiPen® resulteerde in hogere piekplasmaspiegels van adrenaline en een snellere systemische toediening tijdens de eerste 30 minuten na injectie in vergelijking met handmatige IM-injectiespuiten met geïndividualiseerde naaldlengten die werden geselecteerd om de spierlaag te bereiken.

Bovendien werd systemische adrenaline-afgifte waargenomen bij individuen met variërende STMD, inclusief diegenen met een STMD groter dan de EpiPen®-naaldlengte.

Het vermogen van EpiPen® om systemische afgifte van adrenaline te leveren, ondanks dat de naaldlengte onvoldoende is om de spierlaag halverwege de AL-dij te bereiken, wordt bij sommige personen aangemoedigd en ondersteund door eerdere onderzoeken in preklinische modellen en gezonde vrijwilligers [4, 10].

De mechanismen die aan dit vermogen ten grondslag liggen, zijn echter onduidelijk. Een mogelijke verklaring is dat de kracht van afgifte die wordt geleverd door het veerbelaste mechanisme van EpiPen® de voortstuwing van adrenaline mogelijk maakt voorbij de SC-vetlaag of een groter contact tussen het injectaat en het vaatbed kan bevorderen, wat resulteert in een grotere verspreiding en systemische opname van adrenaline [4, 10].

Een alternatieve verklaring kan zijn dat SC-absorptie van adrenaline voldoende is om systemische aflevering te stimuleren. Inderdaad, toediening van SC-adrenaline wordt aanbevolen als tweedelijsbehandeling voor acuut ernstig astma als de primaire inhalatiebehandeling niet effectief is [11].

Hoewel eerder is gesuggereerd dat het onwaarschijnlijk is dat SC-toediening van adrenaline de IM-laag zal penetreren vanwege de ondoordringbaarheid van de diepe fascia van de dij [12], lijkt de mogelijkheid dat SC-absorptie voldoende is voor systemische aflevering van adrenaline te worden ondersteund door een afzonderlijk onderzoek.

Dit onderzoek onderzocht de toediening van adrenaline via een adrenaline-auto-injector bij vrouwen met overgewicht (BMI, 26–34 kg / m²) die een vergelijkbare piekblootstelling aan adrenaline hadden vergeleken met mannen met een normale BMI, ondanks dat adrenaline-opslagplaatsen subcutaan werden afgezet in de uitgestrekte meerderheid van deze vrouwen [10].

Dit eerdere onderzoek constateerde ook een meer vertraagde verhoging van de adrenaline plasmaspiegels na Anapen® (Lincoln Medical Ltd., Wiltshire, Verenigd Koninkrijk) injectie bij vrouwen met overgewicht in vergelijking met mannen met een normale BMI [10]; een dergelijke vertraging bij de toediening van EpiPen® werd echter niet waargenomen in ons onderzoek bij deelnemers met een hogere STMD in vergelijking met deelnemers met een lagere STMD.



Dit kan mogelijk worden toegeschreven aan verschillen in apparaat kenmerken tussen Anapen en EpiPen® (bijv. Veerkracht, verlengde naaldlengte, naalddikte) [4].

Merk op dat de mediane t_{peak} bij deelnemers met hoge STMD die EpiPen® op de middelste AL-dij kregen 30 minuten was, wat numeriek hoger was dan de mediane t_{peak} die werd waargenomen voor de lage en matige STMD-groepen (respectievelijk 9 en 15 minuten).

De mediane t_{peak} in de hoge STMD-groep was echter nog langer (50 min) na handmatige IM-injectiespuitinjectie met individuele naaldlengten geselecteerd om de spierlaag te bereiken. Evenzo toonden gedeeltelijke AUC-analyses een veel grotere systemische blootstelling aan adrenaline in de groep met hoge STMD tijdens de eerste 30 minuten na injectie in vergelijking met handmatige IM-injectiespuiten.

Deze gegevens suggereren dat EpiPen®-injectie op de middelste AL-dij een voorkeursbenadering blijft bij patiënten met hoge STMD, zelfs als de piekblootstelling aan adrenaline bij deze patiënten vertraagd is in vergelijking met patiënten met een lagere STMD.

De verschillen tussen de auto-injector en IM-spuit waren in het huidige onderzoek groter dan in een recent onderzoek van Duvauchelle et al. [10] Het is echter opmerkelijk dat na toediening van een IM-spuit de PK-profielen vergelijkbaar waren tussen de onderzoeken. Beide onderzoeken rapporteerden een initiële piek in de plasmaconcentraties van adrenaline na injectie van de IM-spuit op ongeveer 5 tot 10 minuten na injectie, gevolgd door een latere, hogere piek op ongeveer 50 minuten na injectie. Bovendien waren de gerapporteerde C_{peak} -waarden voor IM-injectiespuit vergelijkbaar tussen onderzoeken (0,35 ng / ml in het huidige onderzoek; 0,40 ng / ml in Duvauchelle et al.). Het belangrijkste verschil tussen deze onderzoeken was een iets groter contrast in C_{peak} -waarden tussen de auto-injector en IM-spuit, wat te wijten zou kunnen zijn aan verschillen in kenmerken van auto-injectorapparaten. De adrenaline PK-profielen voor auto-injector en IM-spuit in beide onderzoeken - met name de relatieve grootte van de initiële piek na injectie met een IM-spuit - verschillen van adrenaline PK-profielen van een eerder in 2001 gepubliceerd rapport (Simons et al.) [13]. Met name waren de initiële pieken na injectie via EpiPen® of IM-spuit van vergelijkbare grootte en timing in Simons et al., Hoewel C_{peak} -waarden ongeveer 20% lager waren voor IM-spuit versus EpiPen®. Bovendien waren, ondanks het toedienen van dezelfde dosis adrenaline als de recente onderzoeken, de algehele omvang van C_{peak} voor beide behandelingen veel hoger in de Simons-onderzoek (ongeveer 9,7-12,2 ng / ml) vergeleken met die van de huidige onderzoek en Duvauchelle et al. (ongeveer 0,3-0,5 ng / ml). De redenen voor deze verschillen tussen onderzoeken zijn onduidelijk, maar kunnen te wijten zijn aan verschillen in patiënten populaties (bijv. Steekproefomvang, geslacht, BMI), assaymethodologie of andere onbepaalde inter-onderzoekkenmerken. Uiteindelijk zijn de auteurs van mening dat de overeenkomst tussen PK-resultaten tussen de huidige onderzoek en de recente Duvauchelle et al. onderzoek de conclusie ondersteunt van het huidige onderzoek dat adrenaline-injectie via EpiPen® resulteert in hogere piek-adrenaline-concentraties en snellere systemische toediening in vergelijking met adrenaline-afgifte via een handmatige IM-spuit.

Betrouwbare toediening van adrenaline via EpiPen® aan alle deelnemers werd ook ondersteund door veranderingen in de hartslag die in dit onderzoek werden waargenomen, waarbij na toediening van EpiPen® binnen 5 minuten na injectie van de adrenaline leidde tot significante verhogingen van de hartslag.

Hoewel er beperkte onderzoeken zijn naar de beoordeling van PD na toediening van adrenaline via EpiPen®, wordt aangenomen dat de veranderingen in hartslag die we waarnamen bij gezonde deelnemers die 300 µg injecties adrenaline kregen, direct verband hielden met systemische aflevering van adrenaline [10, 14]. De absolute en relatieve veranderingen in hartslag waargenomen in dit onderzoek na toediening van adrenaline via EpiPen® en IM-spuit waren vergelijkbaar met die waargenomen in een eerder onderzoek waarin een ander adrenaline-auto-injectorapparaat werd beoordeeld [10].

Onverwachte, statistisch significant-verlagingen ten opzichte van basislijn in systolische en diastolische bloeddruk werden waargenomen op een bepaald tijdstip na injectie van adrenaline; de omvang van deze veranderingen was echter laag en het is onwaarschijnlijk dat ze klinisch relevant zijn, aangezien er ook significante reducties werden waargenomen met zoutoplossing. Het mechanisme dat aan dergelijke verminderingen ten grondslag ligt, is onduidelijk, maar kan worden toegeschreven aan een algemene vasovagale respons.

In een reeks eerdere onderzoeken werd beoordeeld of verschillende auto-injectoren met adrenaline een verhoogd risico op SC-injectie hadden bij kinderen of volwassenen [15-18].

De auteurs concludeerden dat enkele auto-injectoren met adrenaline, waaronder EpiPen®, een verhoogd risico op SC-injectie hadden bij sommige volwassenen en kinderen met een hogere STMD op basis van semi kwantitatieve beoordeling. Deze conclusies waren echter gebaseerd op metingen met echografie of computertomografie, naaldlengten en een geschatte drempel voor naaldlengte die nodig is om de spierlaag te bereiken, en er werden geen adrenaline-injecties of PK-metingen gedaan in deze onderzoeken. Hoewel ons huidige onderzoek niet direct beoordeelde of adrenaline in de spierlaag werd afgezet met mid-AL EpiPen®-injectie, werd systemische blootstelling aan adrenaline waargenomen in alle STMD-groepen, ondanks dat de onderzoekpopulatie gemiddeld dikker was (*hogere BMI*) dan de algemene populatie.

Hoewel ons onderzoek niet direct inging op de conclusies van deze onderzoeken dat adrenaline subcutaan kan worden afgezet met EpiPen®, zou de systemische adrenaline-afgifte die in ons onderzoek werd waargenomen, moeten helpen de implicaties van deze eerder aangehaalde zorgen dat de naaldlengte van EpiPen® onvoldoende is voor systemische blootstelling aan adrenaline weg te nemen. Deze resultaten suggereren dat het ontwerp van EpiPen® voldoende is voor gebruik in een brede klinische populatie.

De naaldlengten die worden gebruikt voor de toediening van adrenaline via IM-injectiespuit in het huidige onderzoek voor matige en hoge STMD-groepen (tabel 1) waren gelijk aan of groter dan die aanbevolen in spoedeisende hulpinstellingen door de UK Resuscitation Council anafylaxiegids, die 25 mm tot 38 mm naalden suggereert voor sommige volwassenen [19, 20].

Volgens recente updates van de Wereldgezondheidsorganisatie [9] is de gemiddelde leeftijd van de gestandaardiseerde BMI van Europese volwassenen ongeveer 26,4 kg / m². Deelnemers aan dit onderzoek hadden een gemiddelde (standaarddeviatie) BMI van 30,4 (5,97) kg / m², en deze gegevens ondersteunen het vermogen van EpiPen® om systemisch adrenaline toe te dienen aan personen met een breed scala aan STMD, inclusief degenen met gecompliceerde STMD groter dan de naaldlengte. Het vermogen van EpiPen® om systemisch adrenaline consistent af te leveren, wordt verder ondersteund door het ontbreken van sterke correlaties tussen PK-parameters en antropometrische metingen, hoewel interpretatie van deze correlaties mogelijk beperkt is door de kleine steekproefomvang.

Er zijn verschillende beperkingen aan dit onderzoek.

Ten eerste was de steekproefomvang enigszins klein vanwege het verkennende karakter van het onderzoek, wat de interpreteerbaarheid van statistische verschillen tussen groepen kan beperken, vooral gezien de variabiliteit in PK- en PD-metingen. De grootte werd echter als minimaal voldoende beschouwd om de bio-equivalentie binnen groepen te beoordelen.

Ten tweede was deze onderzoek een single-center onderzoek, dus de generaliseerbaarheid van deze resultaten naar andere geografische regio's is onduidelijk; wij zijn echter van mening dat de distributie van BMI in dit onderzoek geschikt was voor de zorgen die met dit onderzoek waren bedoeld (d.w.z. eerdere zorgen dat EpiPen® mogelijk onvoldoende is om systemische adrenaline-afgifte te bieden aan personen met een hoge STMD).

Ten derde, hoewel dit onderzoek een snelle absorptiekinetiek van adrenaline aantoonde na toediening van EpiPen® versus IM-spuut in verschillende STMD-groepen, werd dit onderzoek uitgevoerd bij gezonde deelnemers. Omdat er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar adrenaline PK zijn bij patiënten die anafylaxie ervaren, is het onduidelijk hoe deze adrenaline PK-gegevens zouden extrapoleren naar de effectiviteit van EpiPen® in anafylactische gevallen, inclusief de relatieve effectiviteit in vergelijking met IM-injectiespuiten [1].

Ten vierde werden de IM-injectienaalden die voor dit onderzoek werden gebruikt, geselecteerd op basis van de naaldlengte, in plaats van de naalddikte, om IM-toediening te garanderen. Vanwege een beperkt aantal commercieel verkrijgbare naalden, kregen sommige deelnemers, met name in de groep met lage STMD, IM-injectiespuiten met naalden die een hogere maat hadden dan die voor EpiPen® (22G (*"Gauge" maat voor de dikte van de naald*)). Het gebruik van naalden met een hogere maat kan de weerstand tegen injectie hebben vergroot, wat op zijn beurt de injectiekracht en daaropvolgende adrenaline PK-metingen voor de IM-injectiegroep kan hebben beïnvloed. De naaldmeters die in de hoge STMD-groep werden gebruikt, waren echter dezelfde maat als die voor EpiPen® (22G) voor 10 van de 11 deelnemers, dus het was onwaarschijnlijk dat verschillen in naaldmaat de effecten in de belangrijkste zorgpopulatie voor dit probleem zouden beïnvloeden, vooral gezien de consistente bevindingen van STMD-groepen.

Ten slotte gebruikte dit onderzoek geen echografie of radio gelabeld injectaat om de

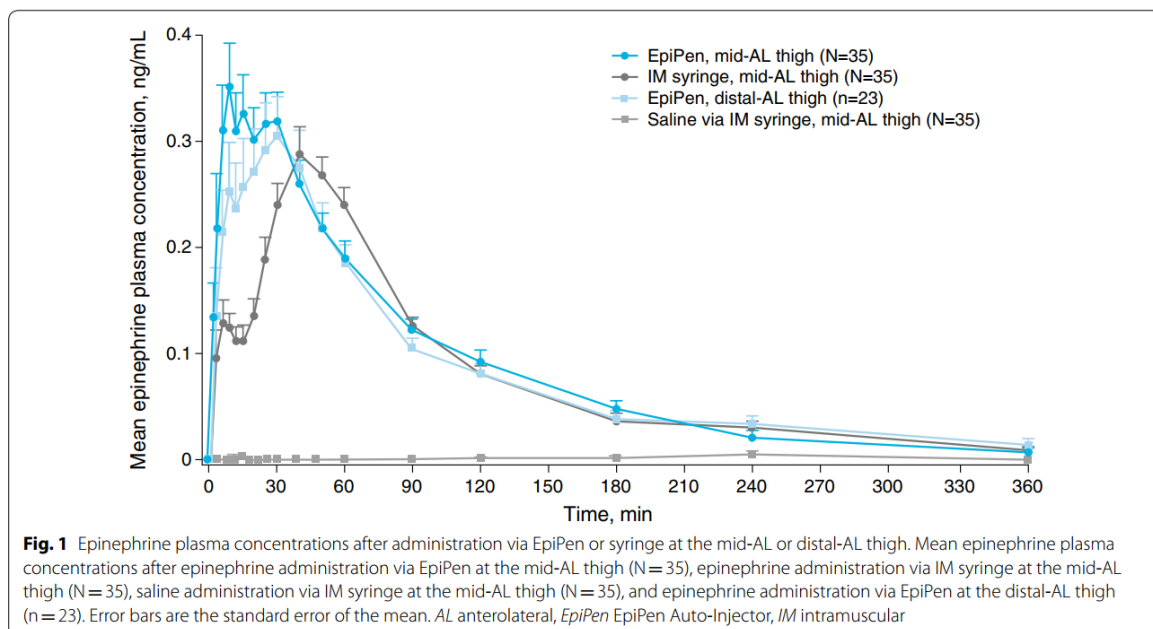
lokalisatie van de adrenaline bolus te beoordelen in de spier na toediening van adrenaline, dus het vermogen van verschillende injectiemethoden om IM-adrenaline af te geven, werd indirect beoordeeld door systemische PK-metingen. Ondanks deze beperkingen maakten de brede inclusiecriteria en het gerandomiseerde, cross-over-ontwerp van deze onderzoek het mogelijk om meerdere toedieningsmethoden voor adrenaline te onderzoeken in verschillende demografische groepen, waaronder personen met een gecompriëerde STMD groter dan de lengte van de EpiPen®-naald.

CONCLUSIE

Adrenaline-afgifte met EpiPen® kan resulteren in hogere piekblootstellingen en grotere vroege blootstelling aan systemische adrenaline in vergelijking met een IM-spuit. Bovendien kan toediening van adrenaline via EpiPen® zorgen voor een consistente systemische levering van adrenaline, ongeacht de STMD van de deelnemers. Deze bevindingen kunnen worden bevestigd met aanvullende gerandomiseerde prospectieve onderzoeken.

BIJLAGEN Figuren

Figuur 1



Figuur 2

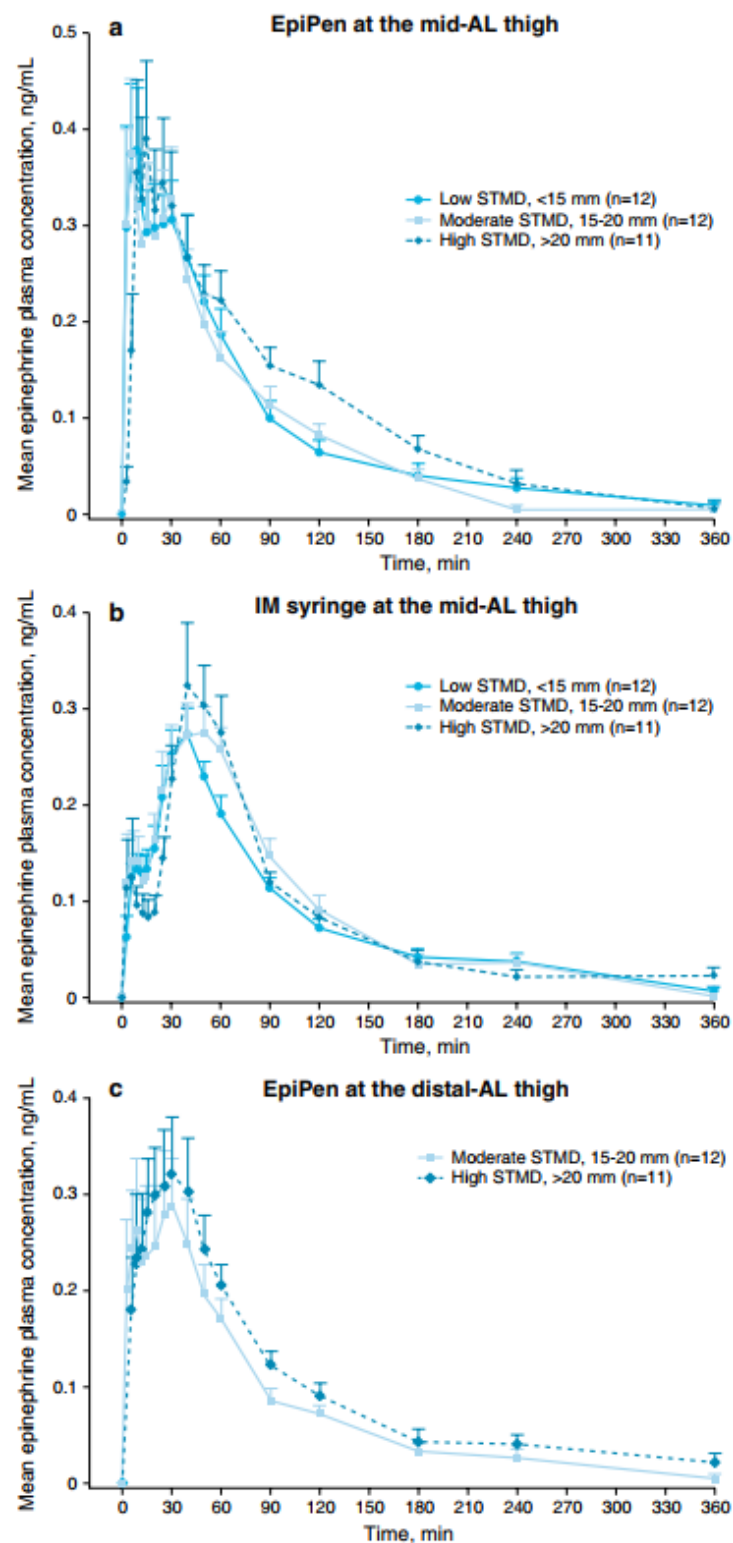


Fig. 2 Epinephrine plasma concentrations stratified by STMD group for different injection types and locations. Mean epinephrine plasma concentrations in participants with low (< 15 mm), moderate (15–20 mm), and high (> 20 mm) STMD after epinephrine administration with (a) EpiPen at the mid-AL thigh, (b) IM syringe at the mid-AL thigh, or (c) EpiPen at the distal-AL thigh. The low-STMD group did not receive epinephrine administration via EpiPen at the distal-AL thigh because of safety considerations. Error bars are the standard error of the mean. AL anterolateral, EpiPen EpiPen Auto-Injector, IM intramuscular, STMD skin-to-muscle distance

Figuur 3

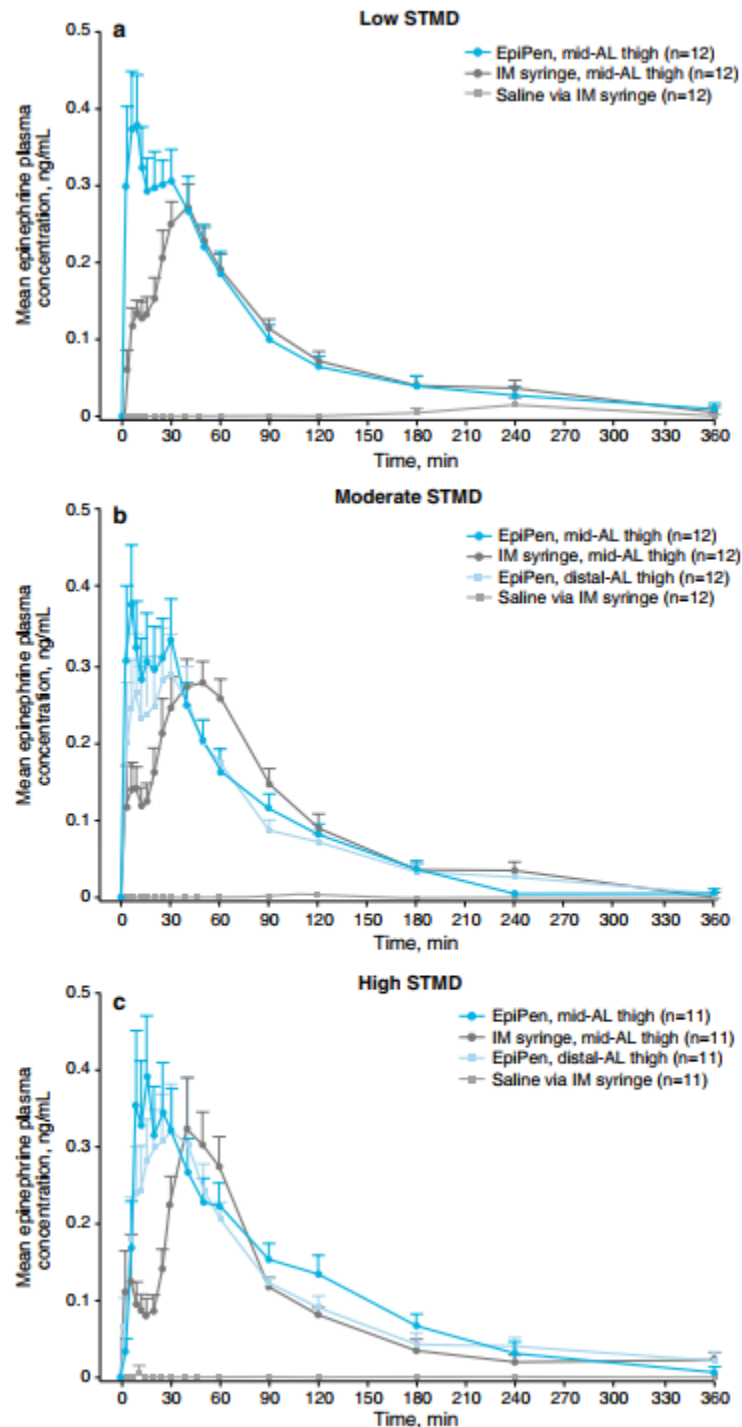


Fig. 3 Epinephrine plasma concentrations stratified by injection type and location for low, moderate, and high STMD. Mean epinephrine plasma concentrations in participants with (a) low (< 15 mm), (b) moderate (15–20 mm), and (c) high (> 20 mm) STMD after different administration methods of epinephrine. The low-STMD group did not receive epinephrine administration via EpiPen at the distal-AL thigh because of safety considerations. Error bars are the standard error of the mean. AL anterolateral, EpiPen EpiPen Auto-Injector, IM Intramuscular, STMD skin-to-muscle distance

Figuur 4

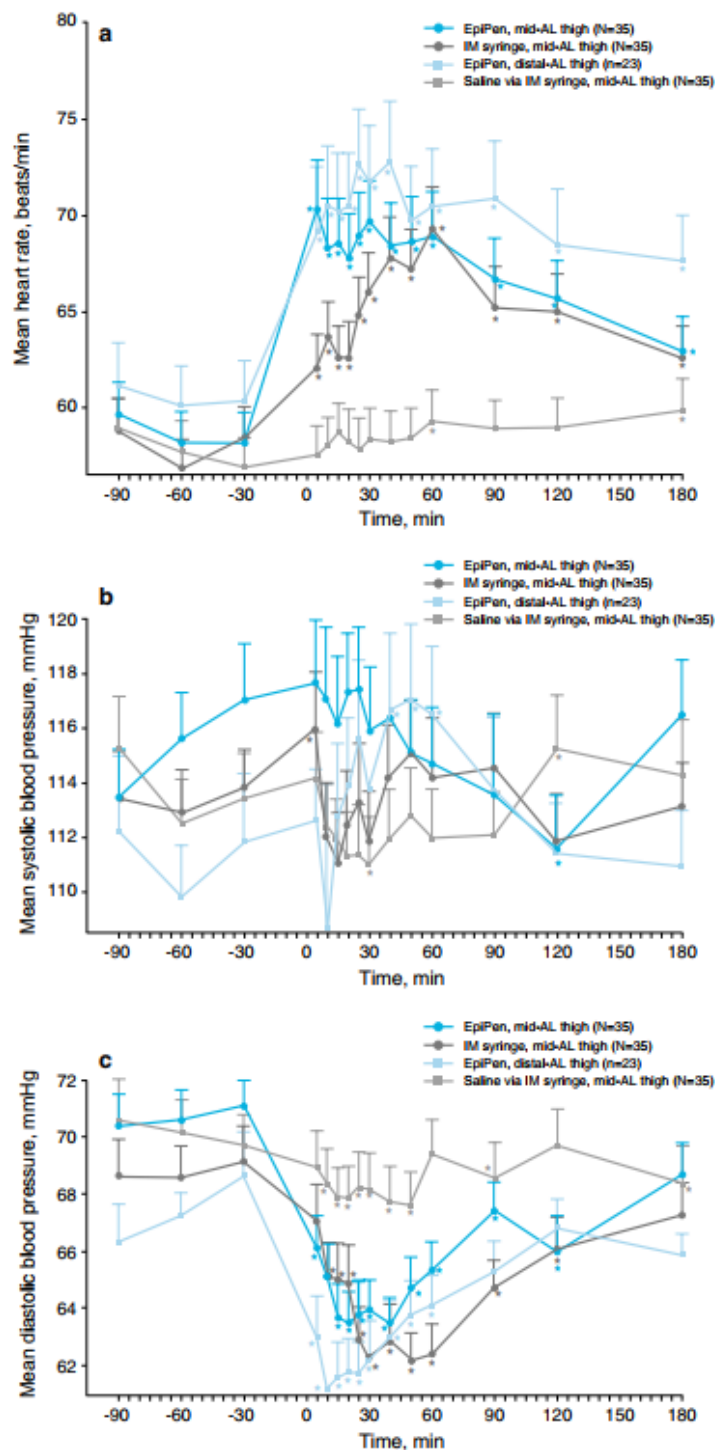


Fig. 4 Pharmacodynamic measurements after administration of epinephrine or saline via different injection types and locations. Profiles of mean (a) heart rate, (b) systolic blood pressure, and (c) diastolic blood pressure at baseline and after epinephrine administration via EpiPen at the mid-AL thigh (N = 35), epinephrine administration via IM syringe at the mid-AL thigh (N = 35), saline administration via IM syringe at the mid-AL thigh (N = 35), and epinephrine administration via EpiPen at the distal-AL thigh (n = 23). Asterisks reflect significant changes ($P < 0.05$) relative to median baseline values. Error bars are the standard error of the mean. AL anterolateral, EpiPen EpiPen Auto-Injector, IM intramuscular



Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00326-x>.

Abbreviations

AE: Adverse event; (Bijwerkingen)
AL: Anterolateral; (aan de buitenzijkant van de dijbeenspier)
AUC: Area under the epinephrine plasma concentration–time curve;
AUC0-t: AUC to the last measurable concentration;
BMI: Body mass index;
CI: Confidence interval;
C_{peak}: Peak epinephrine plasma concentration;
EpiPen®: EpiPen® auto-injector;
IM: Intramuscular;
PD: Pharmacodynamics;
PK: Pharmacokinetics;
SC: Subcutaneous;
STBD: Skin-to-bone distance;
STMD: Skin-to-muscle distance;
t_{peak}: Time to C_{peak}.

Acknowledgements

Jessica Polis provided monitoring oversight during the study. Writing and editorial assistance were provided under the direction of the authors by Nathan Rodeberg, PhD, and Jenna Lewis, MA, ELS, MedThink SciCom, with financial support from Mylan Inc, Canonsburg, PA.

Authors' contributions

MW contributed to the conception of the study, the interpretation of data, drafting the manuscript, and critically revising the manuscript for important intellectual content. DTN contributed to the conception of the study, the design of the study, the interpretation of data, and critically revising the manuscript for important intellectual content. RR contributed to the conception of the study, the design of the study, the acquisition of data, the interpretation of data, drafting the manuscript, and critically revising the manuscript for important intellectual content. AM contributed to the interpretation of data, drafting the manuscript, and critically revising the manuscript for important intellectual content. GDT contributed to the interpretation of data and drafting the manuscript. TL contributed to the design of the study, the analysis of data, the interpretation of data, and critically revising the manuscript for important intellectual content. HL contributed to the design of the study, the analysis of data, the interpretation of data, and critically revising the manuscript for important intellectual content. KB contributed to the acquisition of data, the analysis of data, the interpretation of data, drafting the manuscript, and critically revising the manuscript for important intellectual content. M Wickman contributed to the interpretation of data and critically revising the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.



Funding

This study was supported by Mylan Inc, Canonsburg, PA.

Availability of data and materials

The data generated and analyzed in this study are not publicly available because of the commercially sensitive nature of the research.

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from all participants before screening.

This study received Institutional Review Board approval, was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and was registered as EudraCT 2016-000104-29. Consent for publication Not applicable.

Competing interests

MW has received compensation for consulting and lecture activities from Mylan Inc, Allergopharma, and ALK-Abelló.

DTN is an employee of Meda Pharma GmbH & Co KG.

AM has received speaker fees from Aimmune Therapeutics, DVB Technologies, Mylan Inc, ALK-Abelló, and Nestlé Purina.

GDT has received honoraria from Mylan Inc.

RR, TL, HL, and KB are employees of and may own stock in Mylan Inc.

M Wickman has no competing interests.

Author details

1 Division of Allergy and Immunology, Department of Dermatology and Allergy, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany.

2 Meda Pharma GmbH & Co KG, Bad Homburg vor der Höhe, Germany.

3 Mylan Inc, Canonsburg, PA, USA.

4 Food Allergy Referral Centre, Department of Woman and Child Health, Padua University Hospital, Padua, Italy.

5 Children's Allergy Service, Evelina London, Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK.

6 Department of Women and Children's Health, Pediatric Allergy, School of Life Course Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK.

7 MRC & Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, London, UK.

8 Centre for Clinical Research Sörmland, Uppsala University, Eskilstuna, Sweden.



Reference

1. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT. Members of the joint task force, practice parameter workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599–608.
2. Simons FER, Arduoso LR, Biló MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13–37.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Biló MB, Brockow K, Fernández Rivas M, for the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European academy of allergy and clinical immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–45.
4. Hill RL, Wilmut JG, Belluscio BA, Cleary K, Lindisch D, Tucker R, et al. Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh. *Med Devices.* 2016;9:257–66.
5. Posner LS, Camargo CA Jr. Update on the usage and safety of epinephrine auto-injectors, 2017. *Drug Healthc Patient Saf.* 2017;9:9–18.
6. Tsai G, Kim L, Nevis IFP, Dominic A, Potts R, Chiu J, et al. Auto-injector needle length may be inadequate to deliver epinephrine intramuscularly in women with confirmed food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):39.
7. Song TT. Epinephrine needle length in autoinjectors and why it matters. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1264–5.
8. Galgatte UC, Jamdade VR, Aute PP, Chaudhari PD. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. *Saudi Pharm J.* 2014;22(5):391–402.
9. Mean body mass index trends among adults, age-standardized (kg/m²): estimates by WHO region. World Health Organization. 2017. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMIMEANAREGv?lang=en>. Accessed 5 Mar 2020.
10. Duvauchelle T, Robert P, Donazzolo Y, Loyau S, Orlandini B, Leheret P, et al. Bioavailability and cardiovascular effects of adrenaline administered by Anapen autoinjector in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1257–63.
11. Fergeson JE, Patel SS, Lockey RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):438–47.
12. Diacono D, Pumphrey RS, Sharma V, Arkwright PD. The deep fascia of the thigh forms an impenetrable barrier to fluid injected subcutaneously by autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):297–9.
13. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):871–3.
14. Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy.* 2014;69(8):983–91.
15. Dreborg S, Kim L, Tsai G, Kim H. Epinephrine auto-injector needle lengths: can both subcutaneous and periosteal/intraosseous injection be avoided? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(6):648–53.
16. Dreborg S, Tsai G, Kim H. Implications of variation of epinephrine autoinjector needle length. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(1):89–94.
17. Dreborg S, Wen X, Kim L, Tsai G, Nevis I, Potts R, et al. Do epinephrine auto-injectors have an unsuitable needle length in children and adolescents at risk for anaphylaxis from food allergy? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:11.
18. Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(5):539–42.
19. United Kingdom (UK) Resuscitation Council. Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. 2008. <https://www.resus.org.uk/EasySiteWeb/HandleRequest/?resources/assets/attachment/full/0/824.pdf>. Accessed 5 Mar 2020.
20. Song TT, Lieberman P. Epinephrine auto-injector needle length: what is the ideal length? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):361–5.