

} **ALERGOLOŠKA IN
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD**

} Pediatrična pnevmološko-
alergološko-imunološka
sekcija

} Združenje zdravnikov
družinske/splošne medicine
SZD

} Slovensko združenje za
urgentno medicino

} Slovensko združenje za
intenzivno medicino

} Združenje za anesteziologijo in
intenzivno medicine

Zbornik sestanke:

Anafilaksija

Ljubljana, Medicinska fakulteta
22. marec 2014

Izdajatelj

Alergološka in imunološka sekcij SZD

Uredniki zbornika

Mitja Košnik, Tina Vesel, Robert Marčun

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Izvedbo sestanka so omogočili:

Glaxo SmithKline

Astra
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Ewopharma
Lek
Merc Sharp &Dohme
IRIS
MEDA
Novartis

Program

Moderatorja: Mihaela Zidarn, Vesna Glavnik

9:00	Kako velik je problem (epidemiologija, patofiziologija)	Mitja Košnik
9:20	Nove laboratorijske metode za opredeljevanje anafilaksije	Peter Korošec
9:40	Pogled alergologa	Peter Kopač
10:00	Pogled zdravnika urgentne medicine	Marko Zelinka
10:20	Razprava	
10:30	Satelitski simpozij GSK	
10:45	Odmor s kavo	
11:10	Pogled intenzivista	Miha Mežnar
11:30	Pogled anesteziologa	Polona Mušič, Vesna Novak Jankovič
11:50	Pogled zdravnika družinske medicine	Danica Rotar Pavlič, Mateja Kokalj Kokot
12:10	Razprava	
12:20	Delavnice uporabe Epipena	Tina Vesel, Mateja Hren, Hasiba Mehić, Ingrid Kučinič, Maja Čamernik
12:30	Kosilo	
13:15	Antihistaminiki in glukokortikoidi pri anafilaksiji	Vojko Berce
13:30	Pogled pediatra: Predstavitev nastajanja dokumenta, ki ga je za svoje področje izdelala pediatrična stroke	Tina Vesel
14:00	Preventiva anafilaksije: zdravila ali zdravstvena vzgoja? (pogled na Epipen)	Tina Vesel
14:10	Razprava: Kako blizu konsenzu smo?	
15:00	Zaključek srečanja	

Etiologija in patogeneza

Mitja Košnik. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Definicija anafilaksije

Diagnoza anafilaksije je klinična. V svetovni literaturi pogosto najdemo te definicije anafilaksije:

- “a serious, life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction”
- “a serious allergic reaction that is rapid in onset and might cause death.
- an acute potentially life-threatening multisystem syndrome caused by the sudden release of mast cell and basophil-derived mediators into the systemic circulation

Slovensko bi definicijo lahko zapisali, da je anafilaksija življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so življenje ogrožajoči simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) in kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) in tahikardija. Simptome in znake anafilaksije povzročijo mediatorji, ki se sprostijo iz mastocitov in bazofilcev po njihovi imunski (alergija) ali neimunski (nealergijska preobčutljivost) aktivaciji.

Za potrebe epidemioloških analiz pa se da anafilaksijo definirati še bolj podrobno:

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen **katerikoli od treh naslednjih kriterijev**:

1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula) in še vsaj eden izmed naslednjih:

- a. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija).
- b. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps).

2. Dva ali več od naštetih, ki nastanejo hitro po izpostavitvi za bolnika verjetnem alergenju (v minutah do urah):

- a. Prizadetost kože ali sluznic (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otekanje).
- b. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija).
- c. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps).
- d. Perzistentni gastrointestinalni simptomi (količne bolečine v trebuhu, bruhanje).

3. Hipotenzija po izpostavitvi bolnika znanemu alergenju (v minutah do urah).

Če ima bolnik samo prizadetost kože (urtikarija/angioedem), potem to ni anafilaksija. Ravno tako blage sistemske alergijske reakcije, kjer ni klinične prizadetosti obtočil (tahikardija, hipotenzija, omotica) ali dihal (oteženo dihanje / požiranje, hripavost, stridor), ne imenujemo anafilaksija, temveč sistemska alergijska reakcija. Seveda pa se lahko sistemska alergijska reakcija stopnjuje v anafilaksijo.

Epidemiologija

Pogostost anafilaksije je podcenjena. En razlog je ta, da se o obravnavi teh bolnikov redko poroča. Mednarodna klasifikacija bolezni namreči zanemarja alergijske bolezni, anafilaksijo pa uvršča med poškodbe oziroma v kategorijo “drugi in neopredeljeni učinki zunanjih vzrokov” in še v tej kategoriji kot “škodljive učinke, ki niso uvrščeni drugje” (T78). Drug razlog je, da se anafilaksije velikokrat ne prepozna, predvsem ne pri (mlajših) osebah, ki so nenadoma in nepričakovano umrle.

V Veliki Britaniji ocenjujejo, da ima anafilaksijo vsaj enkrat v življenju 1 na 1333 oseb. Vsako leto jih približno 20 zaradi anafilaksije umre (0,3/miljon), polovico zaradi iatrogenih vzrokov. V Sloveniji je bilo v letih 1970-94 zaradi preobčutljivostne reakcije po piku žuželk registrirano 21 smrti. Smrtnost anafilaksije je približno 1%.

Vzroki za anafilaksijo

Vzroki so alergeni/psevdoalergeni, fizikalni dejavniki ali pa je anafilaksija idiopatska. Med alergeni/psevdoalergeni so pri otrocih in mladostnikih najpogostejši vzrok alergeni hrane. Pro odraslih so najpogostejši vzrok anafilaksije piki žuželk. Slabo tretjino anafilaksij pa sprožijo zdravila. Pri 20% anafilaksij vzroka ne uspemo najti in takrat rečemo, da je anafilaksija idiopatska.

Alergeni hrane se po pogostosti razlikujejo med geografskimi področji. Mleko, jajca, arašidi, oreški, mehkužci in ribe so poglavitni v našem okolju, v mediteranu breskve, na Bližnjem vzhodu sezam, v Aziji ajda, riž in ptičja gnezda.

Med zdravili prevladujejo antimikrobna zdravila, aspirin in nesteroidni antirevmatiki, kemoterapevtiki, biološka zdravila, sulfiti v heparinu, mišični relaksanti. Med diagnostičnimi sredstvi so to radiokontrastna sredstva in fluorescein, alergeni za kožne teste in imunoterapijo. Poleg tega tudi klorheksidin, latex, etilenoksid.

Pri 20% bolnikov je za anafilaksijo poleg stika z alergenom potreben še dodaten dejavnik, na primer telesni napor, zaužitje nesteroidnega antirevmatika, alkohol, menstruacija, infekt, stres.

Patofiziologija anafilaksije

K klinični sliki najprej prispevajo mediatorji, ki se sprostijo iz mastocitov in bazofilcev. Te celice aktivira alergen preko specifičnih protiteles IgE, nekatere snovi pa mastocite/bazofilce aktivirajo preko drugih receptrojev (opiat), aktivacije komplemента, hipertoničnosti, moduliranja sinteze prostaglandinov.

Najprej se sprosti histamin. Negove učinke prikazuje tabela.

Receptorji H1	Receptorji H2
• Sproščanje NO iz endotela → vazodilatacija • Vazospazem koronark • Bronhokonstrikcija • Kontrakcija mišic gastrointestinalnega trakta (nauzea, bruhanje), uterusa • Sekrecija žlez (viskozna) • AV blok • Spontana depolarizacija miokarda	• Neposredna vazodilatacija • Kronotropija, inotropija • Sekrecija žlez (vodena)

Iz mastocitov sproščena triptaza aktivira komplement ter kontaktni sistem, preko katerega nastaja bradikinin. Triptaza je odgovorna tudi za nastanek diseminirane intravaskularne koagulacije.

V naslednjih minutah se začno iz mastocitov sproščati metaboliti arahidonske kisline: prostaglandini, levkotrieni in faktor aktivacije trombocitov (PAF). Predvsem slednji je pomemben, ker je močan aktivator NO-sintaze.

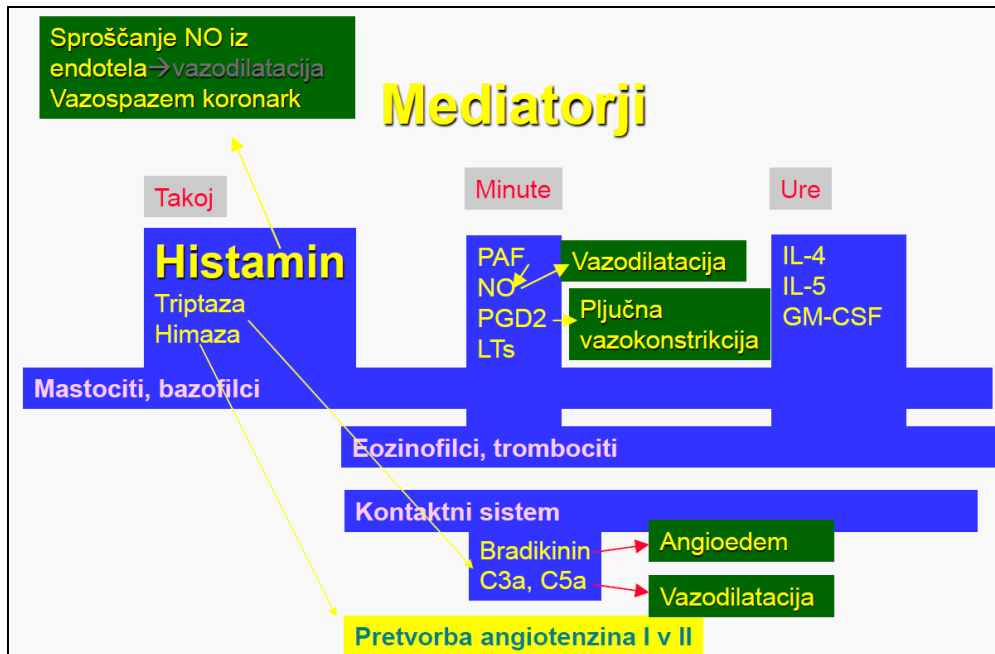
Pokazali so, da je teža anafilaksije proporcionalna koncentraciji PAF v krvi in obratnosorazmerna aktivnosti PAF-acetilhidrolaze, ki razgrajuje PAF.

Iz mastocitov sprotijo tudi citokini, ki so pomembni pri vzdrževanju kasne faze oziroma prolongirane anafilaksije.

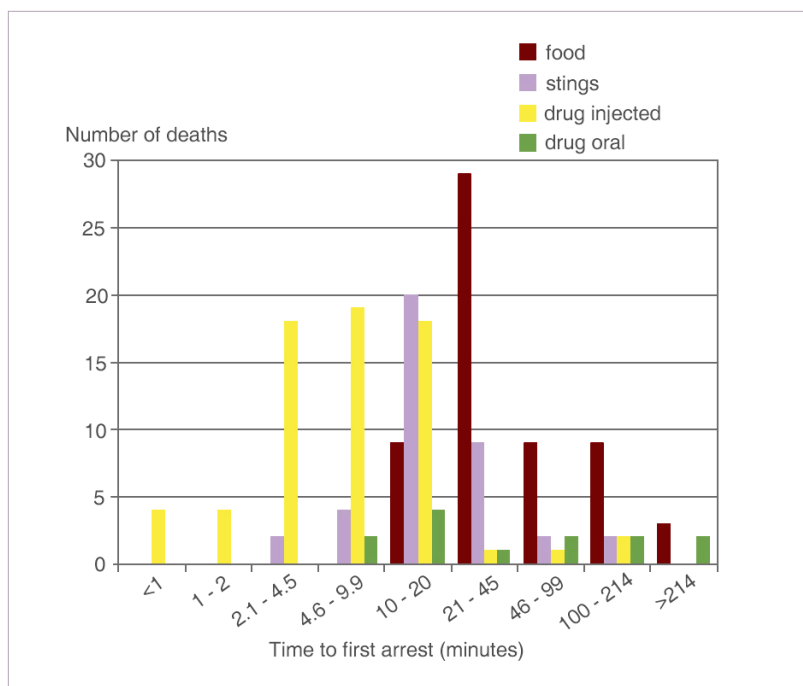
V patogenezi hipotenzije igra večjo vlogo prestop tekočine iz žilja v intersticij (posledica povečane propustnosti kapilar in venul), kot pa vazodilatacija arteriol. V intersticij s lahko v 10 minutah izgubi več kot tretjina krvnega volumna. Organizem želi hipotenzijo

kompensirati s sproščanjem kateholaminov ter aktivacijo angiotenzina, ki povečata periferni upor. Tako se pogosto zgodi, da ima bolnik v anafilaktičnem šoku že vazokonstrikcijo in da se šok slabo odzove na vazokonstriktroje ter dobro odzove na nadomeščanje tekočine.

Pri napredovali (zelo hudi) anafilaksiji se lahko pojavi bradikardija. Eden od mehanizmov je Bezold–Jarischev refleks, ki nastane zaradi zmanjšanega venskega priliva v srce.



Tveganje za smrt so astma, prekasna uporaba adrenalina in to, da bolnika med anafilaksijo ne poležemo. V eni študiji so ugotovili, da je pri 164 smrtnih primerih anafilaksije samo 14% bolnikov dobilo adrenalin pred srčnim zastojem. Čas med začetkom reakcije in srčnim zastojem prikazuje slika 1.



Čas med stikom z alergenom in srčnim zastojem pri anafilaksiji

Položaj bolnika med anafilaksijo je pomemben. Če bolnik sedi, se zgodi dvoje. Zaradi manjše centralizacije krvnega obtoka je slabša prekrvavitev vitalnih organov. Poleg tega se lahko pojavi sindrom prazne vene kave/praznega srca, kar lahko povzroči nenedno smrt zaradi elektormehanske disociacije in se ne odzove na adrenalin. Ta sindrom se zgodi v sekundah, če bolnik z anafilaksijo vstane iz ležečega položaja.

Dejavniki tveganja za težek ali celo smrten potek anafilaksije so starost, pridružene bolezni (astma, kronične bolezni dihal ali obtočil, mastocitoza ali klonska bolezen mastocitov, težke atopijske bolezni (alergijski rinitis), prejetje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralcev angiotenzinove konvertaze. Nekateri ljudje imajo zmanjšano sposobnost razgradnje mediatorjev anafilaksije. To so osebe s povišano bazalno koncentracijo triptaze, histamina, bradikinin (zaradi zmanjšane aktivnosti angiotenzinove konvertaze), faktorja aktivacije trombocitov (PAF) (zaradi zmanjšane aktivnosti PAF acetilhidrolaze). Od alergenov pa so z najtežjimi anafilaksijami povezani arašidi, oreški, piki sršenov in mišični relaksanti.

Pri 20% bolnikov se 4-12 ur pojavijo še druga faza anafilaksije, ki pa je pri veliki večini bolnikov blaga, čeprav so tudi izjeme, ali pa se anafilaksija celotno manifestira le s kasno fazo. Tveganje za pojav kasne reakcije se poveča, kadar bolnik ni dobil adrenalina ali glukokortikoida.

Literatura

- Anon. Zdravljenje anafilaksije – strokovna izhodišča. Zdrav vestn 2002; 71: 479–81.
- NICE clinical guideline 134. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. December 2011. <http://guidance.nice.org.uk/cg134>.
- Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008;77:157-69.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 2011;4:13-37.
- Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:193-204.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. J Allergy Clin Immunol 2007;119(4):1018-9.
- Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:319–325.
- Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: Prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013 Dec 12. pii: S0091-6749(13)01694-1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.033.
- Campbell RL, Hagan JB, Li JT, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, Manivannan V, Bellolio MF, Decker WW. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:401-6.

Nove laboratorijske metode za opredeljevanje anafilaksije

Peter Korošec, Mira Šilar in Matija Rijavec. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Laboratorijski testi ob akutni fazi anafilaktične reakcije za potrditev klinične diagnoze

Večina laboratorijskih testov za dokazovanje anafilaksije temelji na ugotavljanju mediatorjev, vezanih na aktivacijo mastocitov in/ali bazofilcev. Aktivacijo omenjenih celic lahko sproži imunološki (IgE/ne-IgE) ali neimunološki mehanizem.

Za potrjevanje klinične diagnoze anafilaksije se trenutno uporablja teste za dokazovanje povišanega nivoja histamina v plazmi in/ali skupne triptaze v serumu. Povišanje obeh mediatorjev pa ni značilno samo za anafilaksijo. Histamin sproščajo mastociti in bazofilci, triptazo pa le mastociti (1).

Vzorci za plazemski histamin je potrebno odvzeti čimprej v 15 do maksimalno 60 minutah od pojava simptomov. Nivo histamina v krvi namreč pade v nekaj minutah, zaradi metabolizma, vezanega na N-metiltransferaze in diaminooksidaze. Ta izjemna dinamika nivoja histamina praktično onemogoča ustrezno vzorčenje in se zato za rutinsko uporabo izvaja le izjemoma. Alternativen pristop je ugotavljanje histaminskega metabolita N-metil histamina v 24-urnem vzorcu urina (1).

Osnoven laboratorijski test za potrditev klinične diagnoze anafilaksije je torej ugotavljanje koncentracije skupne triptaze v serumu. Meja za povišano vrednost je 10 µg/L. Triptaza je sicer proteaza, ki nastaja v mastocitih. Obstajata dva tipa triptaze, tip α in β , ki ju izražata različna gena. Oba tipa triptaze, tako α kot β , se najprej v nezreli obliki nahajata v mastocitih. Iz mastocitov se spontano izločata in njun serumski nivo je skladen s številom mastocitov v telesu, ne pa tudi z aktivacijo mastocitov. Značilno za β -triptazo je, da se procesira v zrelo obliko, ki se shrani v granulah in sprosti ob aktivaciji mastocitov. Triptazni test v bistvu meri nezreli α in β tip triptaz in zrelo β -triptazo. Zaenkrat proizvajalci rutinskih alergoloških testov še ne ponujajo določitev ločenih triptaz.

Optimalen čas za odvzem vzorca pri merjenju triptaze je do 3 ure po pojavu anafilaktičnih simptomov, po naših izkušnjah je odvzem mogoč do 6 ur po anafilaksiji. Določene študije kažejo, da je pri nekaterih bolnikih povišan nivo opaziti tudi do 24 ur po anafilaksiji (1). Vendar je potrebno vedeti, da je razpolovni čas triptaze v krvi 2 uri. Pogosto je smiselno odvzeti parni vzorec za primerjavo akutne z bazalno vrednostjo serumske triptaze. S tem se potrdi, da vzrok za povišane vrednosti ni v možnem povišanem bazalnem nivoju.

Največji problem pri dokazovanju triptaz je njen relativno nizek nivo diagnostične senzitivnosti, predvsem pri anafilaktičnih reakcijah, vezanih za hrano, nekoliko manj pa pri zdravilih in kožekrilcih (1,2). Tako se iz naše prakse in tudi naših študij kaže, da je senzitivnost serumske triptaze, tudi v primeru optimalnega časa odvzema in pri jasni IgE posredovani anafilaksiji, približno 65--70 %. To senzitivnost ne poveča bistveno niti kompleksnejše merjenje samo zrele β -triptaze v serumu (1), ki pa je v svetovnem merilu dostopno samo v nekaj laboratorijih. Omejena senzitivnost je tudi osnovni vzrok za potrebo po novih laboratorijskih testih, ki bi samostojno ali pa v kombinaciji z merjenjem skupne serumske triptaze povečala diagnostično senzitivnost laboratorijskih testov.

Za dokazovanje anafilaktične reakcije se je testiralo tudi več drugih različnih biomarkerjev. Tudi ti markerji so večinoma vezani na aktivacijo mastocitov in/ali bazofilcev. Tak primer so PAF (faktor aktivacije trombocitov), karboksiptidaza A3 in himaze. Dokazovali pa so se tudi bradikinin, C-reaktivni protein, IL-2, IL-6, IL-10, IL-

33, in topni TNF-receptor I ter prostoglandini in levkotrieni (1). Večinoma je dinamika teh biomarkerjev manj izrazita kot pri triptazi, prav tako pa je omejena tudi specifičnost. Poleg tega so te študije pogosto vključevale le omejeno število udeležencev in/ali kontrol (1). PAF se je primarno raziskoval predvsem v povezavi s težjimi reakcijami, saj v primeru anafilaktičnih reakcij nižjih stopenj PAF dinamike ni zaznati (3). Ti rezultati so bili potrjeni tudi na parnih vzorcih (4). Nedavno je bila publicirana tudi prva obsežnejša študija, kjer so ugotavljali istočasno večje število krvnih biomarkerjev (histamin, triptaza, C3a, C4a, C5a, IL-2, IL-6, IL-10, topni TNF-receptor I) na večjem številu bolnikov na vzorcih, odvzetih zgodaj po anafilaksiji (315 bolnikov), in jih primerjali z vrednostnimi pri kontrolnih osebah. V tej študiji so bile pri večjem deležu bolnikov ugotovljene povišane koncentracije prav vseh vključenih biomarkerjev, predvsem pri tistih bolnikih s težjo reakcijo.

Tudi v našem laboratoriju uvajamo in testiramo novo metodo za potrditev klinične diagnoze anafilaksije. Ta metoda temelji na merjenju absolutnega števila bazofilcev v krvi in na ugotavljanju mRNA ekspresije visoko afinitetnega receptorja za IgE protitelesa (FcεRI) v celotni krvi. Ugotovili smo namreč, da se zelo zgodaj oziroma med akutno fazo močno zmanjša število bazofilcev v krvi. Prav tako močno se zniža ekspresija FcεRI receptorja (6). Te spremembe so bile ugotovljene pri več kot 95 % bolnikov. Še več, ugotovljene spremembe so bile le postopoma reverzibilne, saj se je število bazofilcev oziroma FcεRI povrnilo na normalno raven šele približno 7 do 14 dni po anafilaksiji. Rezultati kažejo na velik diagnostični potencial te nove metodologije.

Pri validaciji biomarkerjev med akutno fazo oziroma zgodaj po anafilaksiji je pomembno izključiti tudi možen vpliv zdravil, ki jih velika večina bolnikov prejme med anafilaksijo. Tu gre predvsem za znane sistemske učinke kortikosteroidov, ne pa toliko za adrenalin in antihistaminike.

Laboratorijski testi za napoved teže anafilaktične reakcije

Veliko študij jasno kaže, da imajo določeni demografski, pa tudi klinični faktorji oziroma terapije pomembno neodvisno napovedno vrednost za težjo anafilaktično reakcijo. Tu gre predvsem za višjo starost bolnikov, kardiovaskularne bolezni, mastocitozo in terapijo z β-blokerji in ACE-inhibitorji (1). Nekatere študije kažejo tudi na določene neodvisne imunološke napovedne faktorje. Predvsem dva faktorja sta bila najbolj preučevana. Prvi je bazalna triptaza (7) drugi pa PAF-acetilhidrolaza (4 in 5). Omenja se tudi tudi na znižano vrednost ACE aktivnosti, ki vpliva na višji nivo bradikina (1). V primeru triptaze je bilo ugotovljeno, da je povišan nivo serumske bazalne triptaze, ki ni nujno povezan z mastocitozo, napovedni faktor za težjo anafilaktično reakcijo (7). Podobne rezultate opazamo tudi v našem laboratoriju, potrdili pa so jih tudi drugi avtorji. Problem je v tem, da je ta faktor pomemben le za majhen delež bolnikov (približno 5 %), saj več kot 90 % bolnikov s težkimi reakcijami nima povišane bazalne triptaze. Pri PAF-acetilhidrolazi (encim, ki inaktivira PAF) pa je bilo ugotovljeno, da ima napovedno vrednost njegova znižana aktivnost (3,4). Posledica te znižane aktivnosti je, da se PAF, ki se sprosti med anafilaksijo, počasneje inaktivira (3). Podobno kot za bazalno triptazo pa velja, da je znižana vrednost PAF-acetilhidrolaze opazna le pri nekaj procentih bolnikov s težko anafilaksijo. Prav tako s težjo anafilaktično reakcijo niso povezane vrednosti merjenja sIgE, ne glede na vključevanje rekombinantnih alergenov, ki pa imajo pomembno vlogo predvsem pri ugotavljanju prožilca (i.e. alergena) za anafilaksijo. Ključen napovedni imunološki in/ali molekularni napovedni faktor za težke anafilaktične reakcije se torej še vedno išče.

Laboratorijski testi za ugotavljanje prožilca (alergena) za anafilaktično reakcijo

Anafilaksija je lahko vezana na IgE (preko FcεRI) ali pa na ne-IgE imunološki mehanizem (npr. direktna celična aktivacija ali preko komplementa). Lahko pa je mehanizem tudi ne-imunološki (npr. fizični vzroki ali določena zdravila). Dejansko se v rutinski praksi prožilec laboratorijsko potrdi le v primeru IgE mehanizma.

Pomemben razvoj na tem področju se je dosegel z uvedbo rekombinantnih alergenov, pa tudi z mikromrežnim pristopom (ISAC), predvsem na nivoju anafilaksije za hrano, vezano na LTP ali shrambene proteine (npr. Ara h 2). Nedavno je bila prepoznana in potrjena tudi vloga IgE protiteles za ogljikohidratno galaktozo-alfa-1,3-galaktozo (8). V primeru anafilaktičnih reakcij za zdravila in pike kožekrilcev pa imajo trenutno največjo perspektivo celični testi, kot je test aktivacije bazofilcev (9).

Literatura:

1. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Finkelman F, Golden DBK, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(suppl):S2-24.
2. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
3. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28-35.
4. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:144-9.
5. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, Coulson A, Hartnett L, Nagree Y, Cotterell C, Isbister GK. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1141-1149.
6. Korošec P, Šila M, Čelesnik SN, Erže R, Zidarn M, Košnik M. Hymenoptera venom anaphylaxis induce a large but reversible decrease of blood basophil number. V: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012, 16-20 June, Geneva, Switzerland. Abstracts : at the crossroads of research, practice and education. Basel: Congrex, 2012
7. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, M€uller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54.
8. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:426-33
9. Korošec P, Eržen R, Šilar M, Bajrović N, Kopač P, Košnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730–17

DIAGNOSTIKA ANAFILAKSIJE PO AKUTNI EPIZODI

Peter Kopač, Nissera Bajrovič, Mihaela Zidarn. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Vzroki anafilaksije pri odraslih

V našo alergološko ambulantno je povprečno letno napoteno okoli 130 pacientov po akutni epizodi anafilaksije. Pregledali smo podatke za leto 2008. V 60% je šlo za reakcijo po pikih kožekrilcev (30%osa, 10%sršen, 40%čebela, 8%neznana žuželka), v 15% je šlo za reakcijo po zdravilih (penicilinski antibiotiki, Aspirin in ostali NSAID, folkodin, ranitidine), v 3% pa je šlo za reakcijo po hrani (moka, meso, sadje, hrana + napor).

Najprimernejši čas za diagnostiko je 4-6 tednov in ne več kot 3 mesece po akutni epizodi. Diagnostiko začnemo z usmerjeno anamnezo.

V našem geografskem območju najpogostejše povzročajo anafilaksijo piki os, redkeje sršenov. Piki čebel so pogosti predvsem pri čebelarjenju. Ker je čebelarjenje v Sloveniji pogost hobi, so pogosti tudi čebelnjaki v naseljih, posledično so relativno pogosti tudi piki čebel v splošni populaciji. Obstaja več 100 vrst os in čebel, nekatere podvrste imajo precej netipičen videz. V ambulantni si lahko pomagamo s slikami žuželk. Nekateri pacienti ne prepoznajo razlike med oso in čebelo, zato moramo anamnezo skrbno preveriti. Pomembno je vprašati po okoliščinah pika, mestu pika, ali je pičilo več žuželk hkrati, ali je bilo na mestu pika najdeno želo. Načeloma čebele pustijo v koži želo, ostale vrste kožekrilcev pa ne. Pravilna prepoznavna vrste kožekrilca je pomembna predvsem pri odločitvi za zdravljenje z imunoterapijo. V nekaterih geografskih območjih so pogoste tudi anafilaktične reakcije po pikih mravelj. Ostale žuželke bistveno redkeje povzročajo anafilaksijo, čeprav so opisani primeri recimo tudi po piku komarja.

Zdravila povzročajo anafilaksijo po IgE mehanizmu, pa tudi preobčutljivostne reakcije z enako klinično sliko, ki potekajo brez poznanih imunoloških mehanizmov in so najverjetneje sprožene po mehanizmu direktne stimulacije efektorskih celic alergijskega odziva.

Imenujemo jih tudi anafilaktoidne ali psevdofanafilaktične reakcije. Nova nomenklatura predlaga izraz »anafilaksija, ki ni posredovana z IgE« (angl: non-IgE mediated anaphylaxis). Ker je klinična slika enaka in pristop k diagnostiki podoben, bomo za obe vrsti preobčutljivostnih reakcij po zdravilih v tem prispevku uporabljali ime anafilaksija.

Najpogostejše jo povzročajo antibiotiki (predvsem kinoloni in betalaktami), nesteroidni antirevmatiki, inhibitorji protonske črpalke, zdravila, ki se uporabljajo med anestezijo (predvsem mišični relaksanti), pa tudi rentgenska kontrastna sredstva, želatine, pripravki za nadomeščanje železa, citostatiki ...

V letu 2013 smo obravnavali 31 oseb z zapletom med anestezijo. Od teh jih je imelo anafilaksijo 10. Dvakrat je bilo potrebno oživljanje. Za 10 oseb smo lani dobili popolno dokumentacijo skupaj z operativnim zapisnikom od anesteziologa. Vzrok anafilaksije je bil 4x mišični relaksans, 3x beta laktamski antibiotik, 1x barvilo patent blue, 1x lateks.

Hrana je pogost vzrok anafilaksije predvsem pri otrocih. Najpogostejša oblika alergije za hrano v odrasli dobi pa je oralni alergijski sindrom, ki je lokalna reakcija in ne napreduje v sistemsko. Prehrambni alergeni so zelo različni glede na geografsko lego in prehrabne navade. V našem okolju lahko pričakujemo reakcije po oreščkih, arašidih, morskih sadežih, pogosti alergeni so še moka, mleko, jajca, pa tudi sezam, gorčica, ajda, proso... Moka, okužena s pršico, je tudi lahko vzrok anafilaksije.

Med pogostejše vzroke anafilaksije sodi še lateks, ki je tudi pogost vzrok perioperativne anafilaksije. V zobozdravstvu je pogost vzrok anafilaksije še formaldehid. Lokalni anestetiki pa v nasprotju s splošnim prepričanjem izjemno redko povzročajo anafilaksijo.

V anamnezi je predvsem pomemben časovni potek simptomov. Anafilaksijo pričakujemo zelo hitro po izpostavitvi alergenu. Pri zdravilih in tudi po pikih kožekrilcev se klinična slika lahko razvije v nekaj minutah. Kadar je vzrok hrana, je začetek simptomov običajno malo kasnejši, bolniki pa pogosto že med samim hranjenjem vseeno čutijo prve simptome, recimo srbež v

ustih. Praviloma se simptomi razvijejo v roku ene ure po izpostavitvi alergenom, izjemoma je lahko ta časovni razmik daljši, načeloma pa ne več kot dve uri. V anamnezi nas torej zanima, ali so simptomi časovno vezani na obroke hrane.

V določenih primerih lahko anafilaksija nastopi več ur po stiku z alergenom. Pri pacientih z astmo in aspirinsko intoleranco lahko pride do hudega poslabšanja astme več ur po zaužitju NSAID. Pri pacientih, ki so senzibilizirani z ogljikohidratnim alergenom alfa-galaktoza, lahko nastopi anafilaksija 3-6 ur po uživanju rdečega mesa. Posebna oblika je tudi od hrane odvisna, z naporom sprožena anafilaksija (angl: food-dependent exercise-induced anaphylaxis), kjer pride do anafilaksije, če je pacient do 4 ure po uživanju hrane fizično aktiven. Najbolj pogosto je opisana povezava med uživanjem moke in naporom ter posledično anafilaksijo, vzorčni alergen je omega 5 gliadin.

V nekaterih primerih je za nastanek anafilaksije potreben še drugi dodatni dejavnik poleg vzročnega alergena. Najpogostejši so okužba, alkohol in nesteroidni antirevmatiki. Anafilaksija se slabše odziva na zdravljenje z adrenalinom, če bolnik sicer prejema betablokatorje. Opisujejo tudi, da je jemanje antihipertenzivov, predvsem ACE inhibitorjev, povezano z hujšimi epizodami.

V Tabeli 1 so navedena vprašanja, ki nam lahko pomagajo pri anamnezi in iskanju morebitnega sprožilnega dejavnika.

Dokaz senzibilizacije

Vzrok anafilaksije je dostikrat evidenten že med samim dogodkom, bolnik je v alergološko ambulantno že napoten s sumom anafilaksije na jasen vzročni alergen. Dodatno lahko pri nejasnem vzročnem alergenom z usmerjeno anamnezo iz opisa dogodka in okoliščin sklepamo na potencialne možne alergene. Diagnostika se nadaljuje s potrditvijo senzibilizacije. Najpogostejše pri tem uporabljamo kožne vbodne teste s strupi kožekrilcev, zdravili ali hrano, glede na anamnezo. Za izvedo kožnih testov s prehrabnimi alergeni se večinoma uporablja vbodno-vbodna metoda s svežo hrano v takšni obliki (kuhana ali surova), kot jo načeloma uživamo. V nekaterih primerih si lahko pomagamo z določitvijo specifičnih protiteles IgE v krvi. Če ugotovimo senzibilizacijo, ki je skladna s to klinično sliko, je diagnostika s tem večinoma končana. Pogosto alergije za zdravila ne moremo opredeliti s pomočjo kožnih testov, ker zdravila praviloma niso popolni alergeni, temveč rabijo bodisi vezavo na proteine ali pa metabolizacijo, da lahko sprožijo imunski odziv. V teh primerih so za diagnostiko potrebni provokacijski testi. Provokacijski testi so priporočljivi tudi pri alergiji za hrano za opredelitev količine alergena, ki sproži začetek simptomov. Najpogostejši prehrabni alergeni morajo biti deklarirani na vseh predpripravljenih živilih. Proizvajalci zelo pogosto uporabljajo oznako, »lahko vsebuje« določen alergen za svoje izdelke. Pogosto lahko bolniki z znano alergijo za hrano normalno uživajo takšne izdelke, ker je prag za začetek simptomov pri večini bolnikov višji, kot je dovoljena količina alergena pri oznaki »lahko vsebuje«, vendar se je do tega potrebno opredeliti s provokacijskim testom.

Kadar je klinična slika značilna ali sumljiva za anafilaksijo, ne uspemo pa iz anamneze izluščiti potencialnega alergena, le tega iščemo s pomočjo »standardne serije« alergenov, ki naj bi vsebovala za določeno geografsko območje značilne vzročne alergene. Če bolnik v anamnezi ne navaja pika kožekrilca ali izpostavitve zdravilu, testiramo najpogostejše prehrabne alergene in lateks. Pri dokazani senzibilizaciji (s kožnimi testi ali serološko), brez jasne anamneze, je potrebno klinično pomembnost takšne senzibilizacije opredeliti s provokacijskimi testi. Najbolj idealno je uporabiti dvojno slepi, s placebom kontrolirani provokacijski test. Testiranje je potrebno predvsem, kadar se bolnik sicer drži diete. V kolikor pa je živilo pred kratkim užival in ob tem ni čutil simptomov, lahko zaključimo, da gre za klinično nepomembno pozitiven test.

Nadaljnja obravnava

Po zaključeni diagnostiki pacienta poučimo kje se vzročni alergen lahko skriva (hrana, zdravila) in kako naj se mu izogiba. Opremimo ga z navodili in izkaznico s podatki, s setom za samopomoč (2 tbl antihistaminika, 64 mg metilprednizolon) in avtoinjektorjem adrenalina.

Zelo pomembna je zdravstvena vzgoja pacientov da so pozorni na stik z alergenom, pravočasno prepoznajo prve znake anafilaksije in da znajo pravilno ukrepati in pravilno uporabiti avtoinjektor adrenalina.

Vsem pacientom ki so po piku kožekrilca utrpeli anafilaktično reakcijo III in IV stopnje po Mullerju (bronhospazem, dispneja, hipotenzija, šok) svetujemo zdravljenje s specifično imunoterapijo. Bolniki, ki brez zapletov 5 let prejemajo imunoterapijo, so v 90 % pri imunoterapiji s strupom ose in v 80 % pri imunoterapiji s strupom čebele zaščiteni za celo življenje pred sistemskimi reakcijami po pikih kožekrilcev. Tudi pri tistih bolnikih, pri katerih se alergijska reakcija pojavi kljub prejemanju imunoterapije, so reakcije praviloma blage in niso življenjsko nevarne.

Diferencialna diagnoza

Kadar s temi diagnostičnimi postopki ne uspemo identificirati vzročnega alergena, je potrebno izključevati druge bolezni in sindrome, ki lahko posnemajo epizode anafilaksije. S klinično sliko, podobno anafilaksiji, lahko poteka izolirana urtikarija, poslabšanje astme, vazovagalna sinkopa, panični napad, hiperventilacija, disfunkcije glasilk, aspiracija tujka, CVI, zastrupitev s hrano. Eritem kože lahko povzroči uživanje alkohola, menopavzalno obdobje. Nekateri nevroendokrini tumorji (NET) lahko povzročajo podobno klinično sliko. Navali rdečice kože, občutke strahu, padec krvnega tlaka, eksplozivna driska so značilni za karcinoide in NET prebavil, ki izločajo vazoaktivni intestinalni peptid. Najbolj uporaben začetna preiskava za dokaz karcinoidnega sindroma je določevanje 5-hidroksi-indolacetne kisline (5-HIAA) v 24-urnem seču. Za feokromocitom so značilni napadi glavobola, palpitacij, znojenja, krvni pritisk je sicer večinoma zvišan, vendar je lahko tudi paradokсно znižan. Tudi tumorji ščitnice lahko povzročajo eritem in diarejo. Diagnozo potrdimo z meritvami hormonov v krvi in slikovno diagnostiko ob pomoči gastroenterologov in endokrinologov.

Pri sistemski mastocitozi in motnjo v aktivaciji mastocitov kot presejalni test uporabljamo določitev bazalne triptaze. Če je povišana, je za potrditev diagnoze sistemske mastocitoze potrebna še punkcija in biopsija kostnega mozga. Koncentracija triptaze v normalnem območju sistemske mastocitoze sicer ne izključuje.

Pri epizodah anafilaksiji podobnih simptomov, ki se zgodijo po obrokih, je potrebno misliti še na zastrupitev z ribami (skromboid), ki se najpogosteje pojavi po zaužitju modrih morskih rib (npr. tuna), podobno simptomatiko povzroča natrijev glutamat, ki se uporablja kot ojačevalec okusa, predvsem v azijski kuhinji.

Idiopatska anafilaksija

Celo pri do 60% bolnikov, ki so napoteni k alergologu zaradi epizode anafilaksije, sprožilnega dejavnika ne uspemo potrditi. Takrat govorimo o idiopatski anafilaksiji. Med temi bolniki so najverjetneje takšni, pri katerih nismo uspeli najti vzročnega alergena. Skriti alergeni so lahko začimbe (koriander, janež, kumina), hrana, ki vsebuje neoznačene alergene (oreščki, jajca), določeni aditivi v prehrani (indijski trpotec, karminsko rdečilo), alfa-galaktoza v rdečem mesu, neprepoznani piki insektov, ruptura ehinokokne ciste.

Diagnoza idiopatske anafilaksije je diagnoza izključitve. Za diagnozo idiopatske anafilaksije je potrebno najprej potrditi, da gre res za epizode anafilaksije. Potrebno je izključiti ostale diferencialne diagnoze. V Tabeli 2 so navedene preiskave, ki jih je smiselno opraviti v diferencialni diagnozi epizod anafilaksije brez jasnega sprožilca.

Urtikarija ali anafilaksija?

Glede na vzorec obravnave bolnikov v urgentnih ambulantah sklepamo, da je najbolj pogosta diagnostična dilema razlikovanje med izolirano urtikarijo in anafilaksijo. Bolniki so pri obeh diagnozah najpogosteje zdravljeni s sistemskim antihistaminikom in glukokortikoidom, kar ni primerna terapija za anafilaksijo, pri kateri je zdravilo izbora adrenalin, niti za urtikarijo, ki jo zdravimo s peroralnimi antihistaminiki. Izvirni problem je najverjetneje že v samem imenu urtikarija. Urtikarija je kožna bolezen, lahko je spontana ali inducibilna (sprožena z zunanjimi dejavniki, kot so pritisk, mraz, toplota, napor ...) ter akutna ali kronična. Lahko jo spremlja tudi angioedem. Akutna spontana urtikarija traja do 6 tednov. Pri večini bolnikov ni možno

najti vzročnega dejavnika, ima pa okoli 50% bolnikov z akutno urtikarijo tudi virusno okužbo. Je precej pogost pojav, ocenjujejo, da je vse življenjska prevalenca akutne urtikarije okoli 25%. Kronična urtikarija je bistveno redkejša, pogosto poteka po avtoimunskem mehanizmu. Urtike so po videzu podobne pri spontani urtikariji in pri anafilaksiji. Potek bolezni ter ostali simptomi in znaki pa nam klub temu omogočajo enostavno in dovolj zanesljivo klinično diagnozo. Možno je, da ta nesporazum vsaj deloma izvira iz dosedanjih smernic za zdravljenje anafilaksije, ker je bil nasvet terapije predlagan glede na stopnjo anafilaksije. Prva stopnja se namreč v teh smernicah imenuje urtikarija. Pri anafilaksiji se kožni pojavi, najpogostejše urtike, pojavijo pri skoraj 90% vseh bolnikih, vendar so hkrati prisotni še drugi simptomi in znaki anafilaksije, ki se začnejo razvijati kmalu po izpostavitvi potencialnemu alergenu, klinična slika je burna in hitro potekajoča (razvija se v minutah). Anafilaksija pogosto tudi spontano mine brez zdravljenja, kožna simptomatika tako tudi spontano ali s pomočjo zdravil izzveni v nekaj urah. Možna je tako imenovana kasna faza anafilaktične reakcije, pri kateri se simptomi po nekaj urah ponovno povrnejo, vendar ravno tako izzvenijo v nekaj urah. V kolikor bolnik ni ponovno izpostavljen enakemu alergenu, ne pričakujemo, da se simptomi kasneje kot po 12 urah spet ponovijo. Epizode se lahko ponavljajo, če je bolnik ponovno izpostavljen enakemu alergenu, vendar so praviloma vmes obdobja, ko je povsem brez simptomov. Ni pričakovati, da bi se odrasla oseba nenadoma senzibilizirala z več kot enim alergenom.

Pri spontani urtikariji pa urtike nastajajo bolj postopno (več ur ali več dni) in ob tem bolniki nimajo drugih simptomov. V anamnezi ni jasnega sprožilca. Po obisku ambulate nujne medicinske pomoči in prejetih zdravil se simptomi v naslednjih dneh, po tem, ko učinek prejetih zdravil izzveni, ponovijo. Urtikarija, ki vztraja več ur ali celo dni, je na kožo omejena bolezen in sistemski steroidi za zdravljenje večinoma niso indicirani.

Tabela 1

Vprašanja, ki lahko pomagajo opredeliti, ali ima urtikarija alergijski vzrok:
Ali se pojavi samo in vedno po zaužitju točno določene hrane?
Ali se pojavi samo, če bolnik zaužije določeno hrano in temu sledi telesni napor?
Ali se pojavi po izpostavitvi lateksu?
Ali je povezana z zdravili, ki jih je bolnik prejel ali jih redno jemlje?

Tabela 2.

Testi za opredelitev epizode anafilaksije brez jasnega sprožilca
Serumska triptaza
sIgE alfa-galaktoza
Kromogranin in VIP v serumu ob sumu na NET prebavil
5HIAA v 24-urnem seču ob sumu na karcinoid *
Kateholamini in njihovi presnovki v 24-urnem seču ob sumu na paradoksní feokromocitom*
Uz abdominalna ob sumu na ehinokokne ciste

* pri zbiranju urina moramo biti pozorni na navodila endokrinologa saj nekatera prehrana (banana, slive, čokolada, kava) in nekatera zdravila lahko povzročajo lažno pozitivne/negativne rezultate

Literatura:

1. Alergološko-imunološka sekcija SZD ... [et al.] Zdravljenje anafilaksije - strokovna izhodišča, Zdravniški vestnik, Letn. 71, št. 7-8 (2002), str. 479-481
2. Lee S, Hess EP, Nestler DM [et al.]: Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1103-1108
3. Lieberman, P. L. (2014). "Idiopathic anaphylaxis." Allergy Asthma Proc 35(1): 17-23
4. Simons, F. E., L. R. Arduoso, M. B. Biló, [et al.] World Allergy (2012). "2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis." Curr Opin Allergy Clin Immunol 12(4): 389-399
5. Simons, F. E., L. R. Arduoso, M. B. Biló, [et al.] Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis." Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011
6. Joint Task Force on Practice, P., A. American Academy of Allergy, Immunology, A. American College of Allergy, Immunology, A. Joint Council of Allergy and Immunology (2005). "The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter." J Allergy Clin Immunol 115(3 Suppl 2): S483-523

Pogled zdravnika urgentne medicine
Marko Zelinka

Anafilaksija: Pogled zdravnika intenzivista na obravnavo anafilaksije

Miha Mežnar, dr. med., specialist interne medicine, specialist intenzivne medicine. Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje

Anafilaksija je hitro potekajoča huda alergijska reakcija, ki prizadene več organskih sistemov in lahko vodi v smrt. Čeprav ni zelo redka, je smrtnost zaradi anafilaksije ob hitri prepoznavi in zdravljenju relativno nizka, verjetno pod 1%. (1)

Pri zdravljenju je odločilnega pomena hitro prepoznavanje in ukrepanje, običajno že s strani predbolnišničnih urgentnih ekip. Temelj zdravljenja predstavljajo aplikacija adrenalina, dodajanje kisika vdihanemu zraku, pravilen položaj telesa in infuzija tekočin.

Smrt pri anafilaksiji nastopi bodisi zaradi dihalne odpovedi (predvsem ob anafilaksiji po alergenih iz hrane) bodisi zaradi kardiocirkulatorne odpovedi (predvsem ob anafilaksiji po piku kožokrilcev ali po zdravilih). Pri dihalni odpovedi igrajo pomembno vlogo zapora dihalne poti zaradi otekle sluznice, bronhoobstrukcija in permeabilnostni pljučni edem. Pri obdukcijah bolnikov, ki so umrli zaradi anafilaksije, so pri polovici našli edem grla, pri 40% hiperinflacijo pljuč in sluznične čepke (enaka patohistološka slika je tipična za hud astmatični napad), pri vseh pa edem pljuč. (2) Kardiocirkulatorna odpoved nastopi zaradi hude vazodilatacije, povečane propustnosti žil in distribucijskega šoka.

Bolniki z anafilaksijo se ne zdravijo pogosto v enotah intenzivne medicine (EIM). Večinoma se njihovo stanje hitro popravi že po ukrepih na terenu. Nedavna raziskava je pokazala, da so 85% bolnikov, napotenih na urgentni oddelek bolnišnice zaradi anafilaksije po piku žuželke, odpustili neposredno, od sprejetih pa se jih je polovica zdravila na EIM. (3) Tako lahko sklepamo, da na EIM sprejmemo manj kot 10 odstotkov tistih bolnikov, ki jih zaradi anafilaksije napotijo v bolnišnico. Redkeje, vendar ne izjemoma, nastane anafilaksija pri hospitaliziranih bolnikih (približno 1,5 na 5000 hospitaliziranih bolnikov) (4), praviloma po aplikaciji zdravil (pogosto tudi perioperativno, predvsem po mišičnih relaksansih) ali kontrastnega sredstva. Velik odstotek teh bolnikov sprejmemo v EIM.

Med absolutne indikacije za sprejem na EIM zaradi anafilaksije spadajo:

- **Stanje po uspešnem kardiopulmonalnem oživljanju.** Bolnike zdravimo v skladu s smernicami za zdravljenje bolnikov po srčnem zastoju.
- **Potreba po vzpostavitvi umetne dihalne poti.** Če imajo bolniki z anafilaksijo inspiratorni stridor, ki po zaporednih sistemskih aplikacijah adrenalina in/ali po inhalacijah adrenalina ne izzveni in bolniki kažejo znake povečanega dihalnega napora (uporaba pomožnih dihalnih mišic, slabšanje zavesti, naraščanje delnega tlaka ogljikovega dioksida v arterijski krvi), jih mora najizkušenejša oseba čimprej endotrahealno intubirati (ali traheotomirati), ker grozi zapora dihalne poti. Vzrok je največkrat hud edem sluznice žrela ali grla.
- **Dihalna odpoved zaradi bronhialne obstrukcije.** Bolniki s hudim, na sistemski adrenalin ter inhalacijske beta agoniste rezistentnim bronhospazmom, ki kažejo znake utrujenosti (alarmanten znak je naraščanje delnega tlaka ogljikovega dioksida v arterijski krvi), bodo verjetno potrebovali mehansko predihavanje. Astmatiki predstavljajo eno najbolj ogroženih skupin za smrt pri anafilaksiji.
- **Huda hipoksemična respiracijska insuficienca.** Redko anafilaksija povzroči hud permeabilnostni edem pljuč. Če se respiracijska insuficienca ne popravi hitro po zdravljenju z adrenalinom in dodajanju kisika vdihanemu zraku, bodo

ti bolniki verjetno potrebovali umetno predihavanje s pozitivnim tlakom ob koncu izdiha (PEEP).

- **Vztrajajoča hemodinamska prizadetost.** Nekateri bolniki z distribucijskim šokom ob anafilaksiji se ne stabilizirajo po začetnem zdravljenju z adrenalinom in infuziji tekočin (praviloma to pomeni vsaj 2 intramuskularna odmerka adrenalina in 20 ml kristaloidov na kg telesne teže) (5). Vztraja lahko hipotenzija, disfunkcija organov zaradi nezadostne perfuzije (npr. motnja zavesti, oligurija, omotica, inkontinenca) ali laktatna acidoza. Ti bolniki bodo verjetno potrebovali višje odmerke in intravensko odmerjanje adrenalina. To mora zaradi izredne potentnosti in možnih neželenih učinkov adrenalina biti zelo natančno in konstantno. Intenzivisti zato priporočamo, da se adrenalin takoj, ko je to mogoče, infundira preko osrednjevenskega katetra. Poleg tega moramo natančno in po možnosti neprekinjeno (torej invazivno) nadzorovati arterijski tlak. Večinoma uporabljamo odmerke od 0,05 do 2 mikrograma/kg telesne teže/minuto. V raziskavi, v kateri so bolnike z anafilaksijo po piku žuželke zdravili s tekočinami in intravensko infuzijo adrenalina, so hipotenzivni bolniki povprečno prejeli 762 mikrogramov v 169 minutah. (6) Pri bolnikih, pri katerih šok vztraja tudi po infuzijah večjih odmerkov tekočin (preko 40 ml/kg), priporočamo natančnejšo hemodinamsko oceno srčne polnitve in funkcije, bodisi z ultrazvokom bodisi z invazivnim hemodinamskim nadzorom.

Poleg naštetih obstajajo še skupine bolnikov, ki jih bomo morali opazovati dlje časa kljub temu, da je anafilaksija izzvenela po začetnem zdravljenju. To so bolniki s hudo anafilaksijo (šok, več kot 1 odmerek adrenalina, dihalna prizadetost, edem grla), ki jih praviloma opazujemo 24 ur. Če na urgentnem oddelku ni možnosti za nadzorovano opazovanje (intermitentno merjenje vitalnih parametrov, prisotnost medicinske sestre), moramo te bolnike tudi sprejeti na intenzivno enoto. Priporočamo, da vsaka ustanova izdela svojo klinično pot glede na lastne razmere in možnosti.

Podaljšano opazovanje (verjetno do 10 ur) potrebujejo tudi bolniki s povečanim tveganjem za bifazični potek (dejavniki tveganja niso natančno opredeljeni) ter starejši bolniki, tisti s pridruženimi boleznimi in astmatiki. Praviloma pa ob nezapletenem poteku in hitrem odzivu na zdravljenje ti bolniki ne potrebujejo posebnega nadzora.

Viri

1. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60:443
2. [Shen Y](#), [Li L](#), [Grant J](#), [Rubio A](#), [Zhao Z](#), [Zhang X](#), [Zhou L](#), [Fowler D](#). Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int*. 2009 Apr 15;186(1-3):1-5.
3. Rudders SA1, Clark S, Wei W, Camargo CA Jr. Longitudinal study of 954 patients with stinging insect anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Sep;111(3):199-204.
4. Tejedor Alonso MA, Moro MM, Hernández JE, Múgica García MV, Albelda CV, Ingelmo AR, Encinas MP, Lorena W, Abreu A. Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):212-20.
5. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42
6. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J*. 2004 Mar;21(2):149-54.

ANAFILAKSIJA – POGLED ANESTEZIOLOGA

Polona Mušič, dr.med., prof.dr. Vesna Novak – Jankovič, dr.med. KO za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok, UKC Ljubljana

Uvod

V perioperativnem obdobju bolnik pride v stik s številnimi zdravili in tudi drugimi pripravki, ki lahko povzročijo nastanek anafilaktične reakcije. Kateri je bil verjetni sprožilni dejavnik včasih težko ugotovimo, še posebno med anestezijo, ko bolnik hkrati prejme več različnih anestetikov, poleg tega pa še intravenske tekočine in ostala perioperativna zdravila, kot so antibiotiki, antifibrinolitiki, protamin ipd. Ne nazadnje pa anafilaktično reakcijo lahko povzročijo tudi ostali pripravki, kot so antiseptiki in lateks.

Kakšna je prava incidenca anafilaksij med anestezijo, je vprašljivo. Po podatkih iz literature naj bi bila le-ta ocenjena na 1:10 000 do 1:20 000 anestezij [1,2,3], medtem ko je bila pojavnost anafilaksije, povzročene z mišičnimi relaksanti, po podatkih iz Francije 1:6500 [4]. Številke se v različnih serijah precej razlikujejo. Največ podatkov o anafilaksiji med anestezijo prihaja iz Francije, Avstralije, Nove Zelandije, Velike Britanije, skandinavskih držav in ZDA [5], verjetno zato, ker imajo v teh deželah najbolj razvit sistem beleženja in poročanja. Tudi podatki o umrljivosti zaradi tega zapleta so nekoliko različni, ocenjujejo pa, da naj bi bila smrtnost med 3 in 5 % [6], po nekaterih avtorjih pa celo 10% [7].

Pri določenih bolnikih je tveganje za pojav anafilaksije med anestezijo večje. To so bolniki, ki so le-to že doživeli med predhodnimi anestezijami, bolniki, ki imajo znake alergije na lateks, otroci, ki so v zgodnjem otroštvu potrebovali številne operacije zaradi prirojenih anomalij in bolniki z alergijo na določene vrste hrane.

Posebnosti anafilaktičnih reakcij med anestezijo

Patofiziološki mehanizmi anafilaktične reakcije, ki nastane med anestezijo, so enaki kot sicer v vsakdanjem življenju. Razlika je v tem, da je bolnik hkrati izpostavljen različnim učinkovinam, ki jih praviloma prejme intravensko in največkrat v bolusu, tako da so bolnikovi mastociti in bazofilci naenkrat izpostavljeni velikim koncentracijam morebitnega antigena. Kateri je bil sprožilni dejavnik, je praktično nemogoče z verjetnostjo trditi, dokler pri bolniku ni izpeljana kasnejša alergološka diagnostika. Zanimivi so bili rezultati danske študije, s katero so poskušali ugotoviti, ali anesteziologi v primeru preobčutljivostnih reakcij med anestezijo pravilno predvidevajo, katero zdravilo naj bi sprožilo reakcijo [8]. V 73% je bil rezultat alergološkega testiranja povsem drugačen od predvidenega, v 19% so se rezultati le delno skladali in le v 7% je bil rezultat pričakovan.

Iz časovnega poteka reakcije sicer lahko do neke mere predvidevamo najverjetnejši vzrok. Tako se reakcije na anestetike ali mišične relaksante največkrat pojavijo nekaj minut po intravenskem odmerku, medtem ko so reakcije na antibiotike ali koloidne raztopine lahko nekoliko zakasnele (tudi več kot pol ure). Prav tako zakasnele so reakcije na antiseptike ali lateks, saj te snovi potrebujejo nekaj časa, preden se s površine kože ali sluznic resorbirajo v kri.

Največji problem, s katerim se anesteziologi srečujemo, pa je **pravočasna razpoznavna**, da gre pri bolniku za anafilaktično reakcijo. Opisana incidenca teh reakcij ob upoštevanju števila anestezij, ki jih anesteziolog povprečno letno opravi, pomeni, da se le nekajkrat v svoji karieri sreča z anafilaktično reakcijo. Med splošno anestezijo bolnik seveda ne more navajati

simptomov, tako da se lahko opiramo le na klinične znake, kot so hipotenzija, tahikardija ali bronhospazem. Ti klinični znaki so med anestezijo zelo pogosti, vendar so običajni vzroki zanje povsem drugi in tudi bolj verjetni (npr. previsoki ali prenizki odmerki anestetikov, razni refleksi, ki se sprožijo med kirurškim posegom, krvavitve ali druga šokovna stanja), tako da na anafilaktično reakcijo dostikrat prepozno pomislimo. Neka danska študija je celo pokazala, da med ustreznim scenarijem na simulatorju nihče izmed 42 anesteziologov ni uspel v prvih 10 minutah ugotoviti, da gre za anafilaktično reakcijo [9]. Največkrat bi nas na možnost, da gre za anafilaksijo, verjetno opomnili kožni znaki, ki pa ni nujno, da so vedno prisotni, po drugi strani pa imamo med operativnim posegom tudi močno omejen dostop do bolnikove kože, ker mora biti bolnik sterilno pokrit. Upoštevati moramo, da je klinična slika anafilaktične reakcije med anestezijo lahko netipična zaradi stranskih učinkov anestetikov ali drugih zdravil, ki jih bolnik sicer prejema (npr. beta zaviralci ali ACE inhibitorji). Prav tako je klinična slika lahko spremenjena v primeru regionalne anestezije (spinalni ali epiduralni blok), kjer je zaradi učinkov te vrste anestezije npr. hipotenzija še bolj izražena.

Sprožilni dejavniki

V perioperativnem obdobju so najpogostejši sprožilni dejavniki preobčutljivostnih reakcij **mišični relaksanti, lateks in antibiotiki** [10]. Mehanizmi, po katerih le-ti povzročijo anafilaktično reakcijo, so v dveh tretjinah primerov imunološki, v eni tretjini pa neimunološki [11, 12]. Bolniki se lahko senzibilizirajo med predhodnimi anestezijami, čeprav to ni nujno. Tako so pri manj kot 50% bolnikov, ki so bili alergični na mišične relaksante, ugotovili predhodno izpostavljenost tem učinkovinam [5], po drugi strani pa so pri 10% ljudi ugotovili pozitivne kožne teste na mišične relaksante, kar je veliko več, kot je incidenca alergij na mišične relaksante [13]. Zaradi navzkrižne reaktivnosti med molekulami podobnih struktur se bolniki namreč lahko senzibilizirajo tudi z drugimi učinkovinami, s katerimi pridejo v stik v vsakdanjem življenju. Tako je znana npr. navzkrižna reaktivnost med kozmetičnimi sredstvi in mišičnimi relaksanti, določenimi vrstami sadja (banana, avokado, kivi, kostanj, orehi) in lateksom ter folkodinom in mišičnimi relaksanti [14]. V okviru iste skupine zdravil, npr. med posameznimi mišičnimi relaksanti ali med antibiotiki, obstaja tudi navzkrižna reaktivnost. Poročajo, da je ta med mišičnimi relaksanti prisotna kar v 70% [4,15].

Nekateri anestetiki lahko povzročijo reakcije tudi z **neimunološkimi mehanizmi**, kar so včasih imenovali anafilaktoidne reakcije. Mehanizem je direktno sproščanje mediatorjev iz mastocitov. Tak mehanizem je znan predvsem po dajanju nekaterih opiatov (npr. morfij) in mišičnih relasantov atrakurija in mivakurija. Čeprav je klinična slika v tem primeru načeloma enaka, pa na splošno velja, da reakcije, ki so imunološko povzročene, bolj burno potekajo in so slabše odzivne na zdravljenje kot tiste, ki ne potekajo preko imunoloških mehanizmov [4].

V nasprotju s splošnim prepričanjem je alergija na **lokalne anestetike** izjemno redka. Simptomi, ki jih običajno napačno pripišejo alergični reakciji ob dajanju lokalnega anestetika, so največkrat posledica vazovagalne reakcije, sistemskih učinkov dodanega adrenalina ali pa sistemskih toksičnih učinkov lokalnega anestetika ob napačni (intravaskularni) aplikaciji.

Pomembno za anesteziologe je, da do sedaj ni bilo opisanih alergičnih reakcij na **hlapne anestetike** [5], zato jih lahko varno uporabimo pri bolnikih, pri katerih je tveganje za pojav anafilaksije med anestezijo večje.

Čeprav se **kortikosteroidi** uporabljajo v zdravljenju anafilaktičnih reakcij kot terapija sekundarnega izbora, je prav, da se zavedamo, da prav ti pri določenih bolnikih lahko sprožijo nastanek preobčutljivostnih reakcij. Tako so bile le-te opisane po intravenskem dajanju esterificiranih kortikosteroidov pri bolnikih s sindromom aspirinske intolerance [16], zato jih moramo pri njih uporabljati izjemno previdno.

Posebnosti v ukrepanju in zdravljenju anafilaksije med anestezijo

Zdravljenje anafilaktične reakcije med anestezijo se načeloma ne razlikuje od siceršnjega zdravljenja in poteka v skladu s svetovnimi smernicami za zdravljenje anafilaksije [5,17,18,19].

Kljub temu med anestezijo obstajajo nekatere posebne okoliščine in **specifičnosti** v našem ukrepanju:

1. Glede na standarde je za vsako vrsto anestezije predpisan obvezen **monitoring**, in sicer standardni (EKG, neinvazivni krvni tlak, pulzna oksimetrija in v primeru splošne anestezije kapnografija) ali glede na zahtevnost operativnega posega oz. bolnikovega splošnega stanja t.i. razširjeni monitoring (invazivno merjenje krvnega tlaka, merjenje minutnega volumna srca ipd.). Monitoring vedno vzpostavimo pred začetkom anestezije in kot je bilo že uvodoma omenjeno, nas najpogosteje ravno hemodinamski parametri bolnika prvi opomnijo, da gre morda za anafilaktično reakcijo, predvsem, če se ta pojavi takrat, ko operativni poseg že poteka in imamo omejen dostop do bolnika.
2. Prvi ukrep v zdravljenju anafilaksije je **prekinitev dajanja alergena**. Glede na to, da med anestezijo težko ugotovimo, kateri je najverjetnejši sprožilni dejavnik, je najvarneje, da prekinemo z dajanjem vseh intravenskih anestetikov, predvsem pa mišičnih relaksantov. Razumljivo je, da moramo, v kolikor operativni poseg že poteka, anestezijo kljub temu vzdrževati do konca posega, kar po priporočilih storimo s hlapnim anestetikom.
3. V primeru splošne anestezije je bolnik največkrat že sicer intubiran (razen če dihalno pot vzdržujemo npr. z laringealno masko), kar je glede na to, da med anafilaksijo lahko pride do hudega angioedema in otežene intubacije, olajševalna okoliščina. V primeru, da bolnik še ni intubiran ali je do reakcije prišlo med regionalno anestezijo, pa ga je v primeru indikacije potrebno čimprej intubirati. Anestezioologi smo bolj izkušeni za ukrepanje v primeru težke intubacije kot zdravniki drugih specialnosti, poleg tega imamo običajno pri roki tudi alternativne pripomočke za vzdrževanje proste dihalne poti.
4. Tudi med anestezijo je zdravilo izbora **adrenalin**, ki ima v primeru anafilaksije številne znane ugodne učinke in ga je za uspešen izhod zdravljenja potrebno dati čimprej. Razlika je v tem, da imajo vsi bolniki med anestezijo obvezno nastavljeno najmanj eno intravensko pot, tako da je način aplikacije adrenalina med anestezijo praviloma intravenski. Anestezioologi smo seznanjeni z intravenskimi razredčitvami, odmerki in titriranjem adrenalina, prav tako tudi z odmerki adrenalina za intravensko infuzijo, če je le-ta potrebna. Poleg tega lahko hitro vzpostavimo tudi invazivno merjenje arterijskega tlaka, ki nam omogoča bolj natančno titriranje odmerkov adrenalina. V nobenem primeru pa zaradi teh dodatnih ukrepov ne smemo zamujati z odmerki adrenalina. Intramuskularni način aplikacije adrenalina pride med anestezijo v poštev

- le takrat, če reakcija nastane, ko še ni nastavljena intravenska pot (npr. v primeru anafilaksije, povzročene z lateksom) ali če nam intravenska pot po nesreči izpade.
5. Bolnik med anestezijo že sicer prejema **intravenske tekočine**, tako da v primeru suma na anafilaktično reakcijo le pospešimo hitrost infuzije. V primeru, da je pred nastopom reakcije bolnik že prejemal koloidne raztopine, svetujejo, da jih zamenjamo s kristaloidi, saj so lahko koloidi možni sprožilni dejavniki.
 6. **Antihistaminiki in kortikosteroidi** niso priporočeni za *preprečevanje* morebitne anafilaksije med anestezijo, saj oboji zabrišejo klinično sliko in lahko povzročijo usodno zakasnitev v postavitvi diagnoze in pravočasnem ukrepanju. Tudi v *zdravljenju* imajo le sekundarno vlogo.
 7. Po podatkih iz literature je ponekod v porastu incidenca alergij na mišični relaksant rokuronij [4]. V primeru suma na anafilaktično reakcijo, povzročeno z rokuronijem, so opisani primeri uspešnega zdravljenja s **sugamadeksom** [20]. To je specifični antidot, ki se uporablja za antagonizacijo mišičnega bloka, povzročenega z rokuronijem, in sicer tako, da molekula sugamadeksa obda molekulo rokuronija in s tem prepreči njegov učinek na motorični ploščici. Ker je znano, da se rokuronij vseeno ne obda povsem z molekulo sugamadeksa [21], ni jasno, ali naj bi bil antigenski del molekule rokuronija ob tem še vedno izpostavljen in sposoben povezati IgE ali ne [22]. Poleg tega ni nujno, da rokuronij povzroči anafilaktično reakcijo prav preko IgE in da je to edini mehanizem, tako da uporaba sugamadeksa v te namene še ni splošno sprejeta.
 8. Tako kot sicer tudi v primeru anafilaksije med anestezijo odvezujemo vzorce krvi za določitev koncentracije **triptaze** v serumu, in sicer prvi vzorec takoj ob reakciji oz. ob stabilizaciji bolnika in drugega 1-2 uri zatem [5,17]. Zvišane vrednosti nakazujejo, da je bila reakcija verjetno imunološko povzročena, čeprav negativne vrednosti ne izključujejo povsem diagnoze [11]. V primeru smrtnega izhoda svetujejo, da se vzorci triptaze odvezamejo, preden prenehamo z reanimacijo [11].

Dileme, s katerimi se anesteziologi v praksi največkrat srečujemo

1. Intravenski anestetik, ki se v praksi največkrat uporablja, je propofol. Glede na to, da sta pomožni sestavini preparata tudi jajčni lecitin in sojino olje, se večkrat pojavlja dilema, **ali bolnika, ki navaja alergijo na jajca ali sojo, lahko anesteziramo s propofolom**. Podatki iz literature kažejo, da je uporaba propofola pri teh bolnikih varna [5], saj naj bi se proteini, ki povzročijo alergijo na jajca ali sojo, med postopkom priprave propofola uničili ali denaturirali.
2. V perioperativni antibiotični profilaksi se najpogosteje uporablja **cefazolin**. Ker imajo cefalosporini in penicilin podobno strukturo, je med njimi možna navzkrižna reaktivnost. Glede na to, da kar 10-12,7 % bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico, navaja **alergijo na penicilin** [23,24], se pogosto znajdemo v dilemi, ali pri njih lahko varno predpišemo cefazolin. Dejstvo je, da le manjši delež bolnikov, ki navajajo alergijo na penicilin, to dejansko tudi ima. Anafilaktične reakcije na cefalosporine prve generacije so sicer pogostejše pri bolnikih, ki navajajo alergijo na penicilin, vendar to ne velja za cefalosporine višjih generacij [25]. Če se želimo izogniti navzkrižni reaktivnosti pri teh bolnikih, je najbolj varno, da uporabimo antibiotik, ki ni beta-laktamski (makrolidi, kinoloni, tetraciklin, sulfonamidi, vankomicin), predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli hudo reakcijo na penicilin. Pri ostalih pa lahko uporabimo tudi cefalosporine višjih generacij, vendar moramo imeti pri roki opremo za zdravljenje anafilaksije [26].

3. V primeru, da je pri bolniku, ki v **anamnezi navaja verjetno anafilaktično reakcijo** med anestezijo, potreben neodložljiv operativni poseg, bolnik pa **še ni bil alergološko obdelan ali nimamo na razpolago rezultatov testiranja**, svetujejo naslednje ukrepe:
 - ne uporabljamo pripomočkov, ki vsebujejo lateks,
 - ne uporabljamo razkužil, ki vsebujejo klorheksidin,
 - po možnosti ne uporabljamo mišičnih relaksantov,
 - izogibamo se vseh anestetikov, za katere vemo, da direktno sproščajo histamin,
 - uporabimo inhalacijski anestetik,
 - če je možno, poseg izvedemo v regionalni anesteziji.Pri teh bolnikih **ne priporočajo profilaktične** uporabe antihistaminikov in kortikosteroidov.
4. Pogosto smo v dilemi, ali bi **atopike ali bolnike, ki v anamnezi navajajo alergijo na katero drugo zdravilo**, ki se ne bo uporabilo med anestezijo, pred predvidenim posegom v anesteziji napotili na alergološko testiranje. **Preventivno testiranje** pri njih **ni indicirano**, ker nima nobene diagnostične vrednosti. Čeprav bi mislili, da so atopiki bolj nagnjeni za pojav anafilaksije med anestezijo, pri njih obstaja le večja incidenca alergije na lateks, ne pa tudi anafilaktičnih reakcij na mišične relaksante in antibiotike [27]. Zato je pri atopikih priporočljivo, da poseg izvedemo v okolju brez lateksa.
5. Prav tako je priporočljivo, da pri bolnikih, ki so **alergični na določeno hrano** (banana, kivi, avokado, kostanj, orehi), zaradi možne navzkrižne reaktivnosti poseg izvedemo v okolju brez lateksa.

Naše izkušnje

V UKC Ljubljana imamo v statistiki zadnjega leta zabeležen le en primer suma na anafilaktično reakcijo med anestezijo, na Onkološkem inštitutu Ljubljana 2 primera, medtem ko v drugih slovenskih bolnišnicah niso zabeležili nobenega. Domnevamo, da je bilo reakcij več. Problem je v tem, da verjetno kar nekaj reakcij ostane spregledanih, ker jih zaradi uvodoma navedenih razlogov pripišemo drugim vzrokom, glavni razlog pa je, da tako kot drugod po svetu tudi pri nas evidentiranje in poročanje o neželenih dogodkih med anestezijo ni natančno.

To dokazujejo tudi podatki **Univerzitetne Klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik**, ki je v Sloveniji referenčni center za diagnostiko alergij med anestezijo. Tam so v zadnjem letu zaradi suma na alergične ali anafilaktične reakcije med anestezijo obravnavali **31 bolnikov**. Pri dveh bolnikih testiranje ni bilo opravljeno, od ostalih pa so pri 8 bolnikih ugotovili preobčutljivost za mišične relaksante, pri 3 za antibiotike, 3 so bili preobčutljivi na metilensko modrilo oz. Patent Blue, po 2 pa za lateks in tiopental [*podatki dr. M. Zidarn, Univ. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*].

Na našem oddelku imamo v sklopu Standardnih operativnih postopkov (SOP) izdelan **SOP za anafilaktične reakcije med anestezijo**, kjer so navedena natančna navodila za ukrepanje in zdravljenje v primeru suma na anafilaktično reakcijo. Izdelali smo tudi algoritem ukrepanja in ga na vidnem mestu izobesili na deloviščih, kjer izvajamo operativne in druge posege v anesteziji (*Priloga 1*).

Ker se zavedamo, da je pri bolniku, ki je med anestezijo verjetno doživel anafilaktično reakcijo med anestezijo, pomembna **nadaljnja diagnostična obdelava**, smo pred letom dni na skupnem sestanku Alergološke in imunološke sekcije ter Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno terapijo sprejeli enoten protokol napotitve teh bolnikov na alergološko testiranje, ki smo ga v prakso uvedli tudi na našem oddelku. Želja tako anesteziologov kot tudi alergologov namreč je, da bi **vsak bolnik, ki je med anestezijo doživel anafilaktično reakcijo, bil napoten na alergološko obravnavo**. Tako v primeru suma na anafilaktično reakcijo med anestezijo podatke o poteku reakcije, skupaj z bolnikovimi podatki in vzorci krvi za določitev triptaze (ali rezultati preiskave, če koncentracijo triptaze v serumu določamo v laboratoriju Nove pediatrične klinike v Ljubljani), pošljemo na Univerzitetno Kliniko za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Tam po dogovoru zatem poskrbijo za to, da je bolnik v ustreznem času klican na alergološko diagnostiko. Bolnik v primeru suma na anafilaktično reakcijo prejme tudi t.i. »**Kartico anestezioloških posebnosti**«, ki naj bi jo v primeru bodočih anestezij imel vedno pri sebi v opozorilo, da je med anestezijo že doživel anafilaksijo. Katere anestetike lahko bolnik varno prejme, pa je znano šele po izpeljani alergološki diagnostiki. Za ustrezno diagnostično obdelavo je izrednega pomena sodelovanje med anesteziologom in alergologom, saj mora alergolog imeti na voljo podrobne informacije o tem, kako je reakcija med anestezijo potekala, katera zdravila oz. pripravke je bolnik med anestezijo prejel, kakšni so bili odmerki in kakšen je bil časovni potek reakcije glede na aplikacijo določenih zdravil.

Zaključek

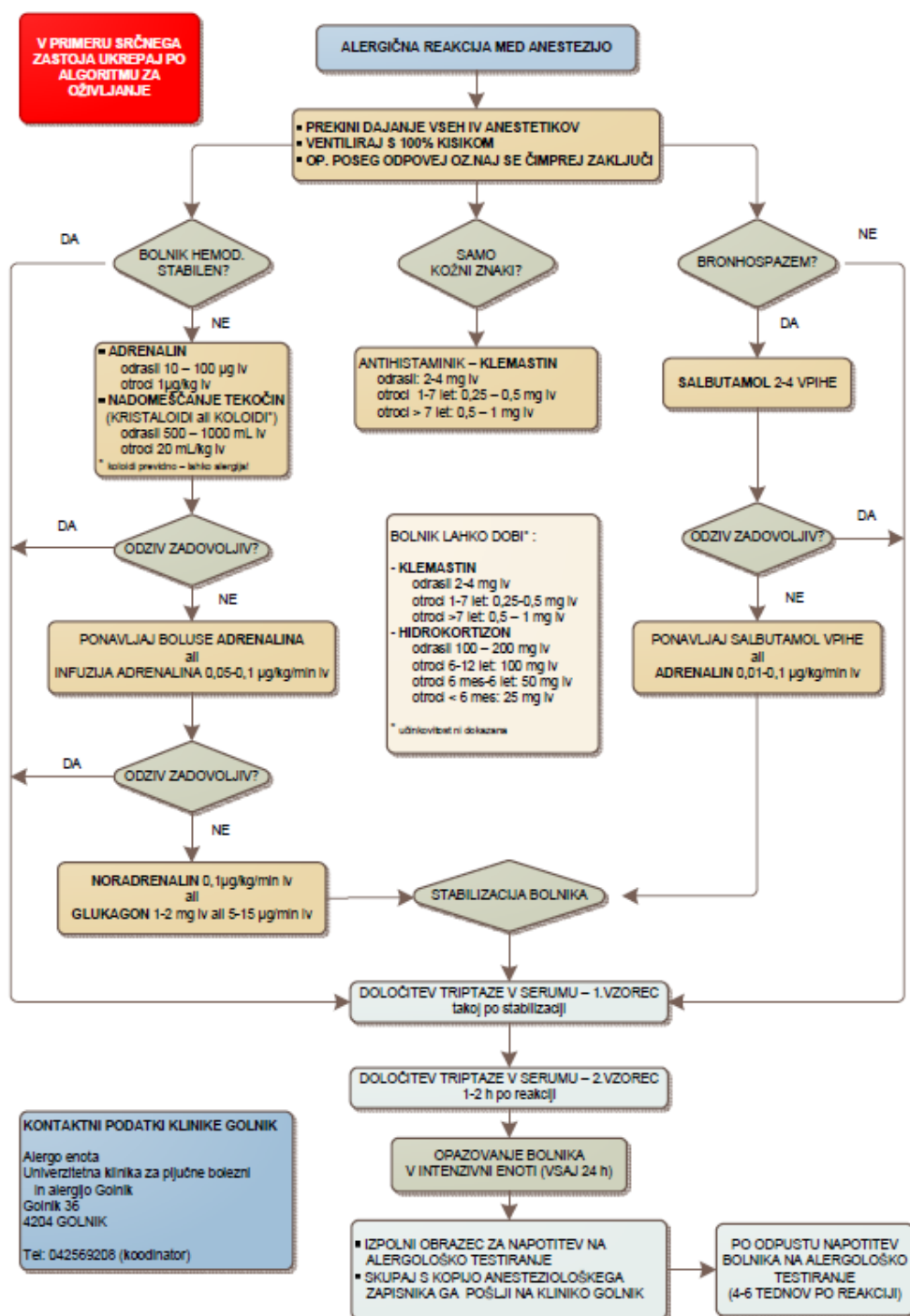
Anafilaktična reakcija med anestezijo je resen in potencialno smrten zaplet, ki ga zaradi številnih dejavnikov, ki so prisotni med operacijo in anestezijo in lahko povzročijo podobno klinično sliko, včasih težko spoznamo. Ravno pravočasna razpoznavna pa je kritičnega pomena, saj ima v zdravljenju ključno vlogo pravočasna aplikacija adrenalina. Najpogostejši sprožilni dejavniki med anestezijo so mišični relaksanti, lateks in antibiotiki. Anafilaksijo potrdimo z zvišano koncentracijo triptaze v serumu, za ugotovitev sprožilnega dejavnika pa je potrebna kasnejša napotitev bolnika na alergološko testiranje v ustrezen center, kjer imajo izkušnje z diagnostiko alergičnih reakcij med anestezijo. Za diagnostični postopek je izjemno pomembno dobro sodelovanje med anesteziologom in alergologom, ki mora imeti na voljo natančen opis dogodka med anestezijo. Rezultati alergološkega testiranja naj dajo podatke tudi o tem, katera zdravila oz. pripravke lahko bolnik v primeru bodočih anestezij varno prejme.

Reference

1. Whittington T, Fisher M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
2. Fischer MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 1993; 12: 97-104.
3. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 1999; 18: 796-809.
4. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240-62.
5. Harper NJ et al. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64: 199-211.
6. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesth Belg* 2004; 55: 229-237.
7. Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia –all clear now? *Br J Anaesth* 2004; 93: 501-504.
8. Kroigaard M, Garvey LH, Menne T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth* 2005;95:468-71.
9. Jacobsen J, Lindekaer A, Ostergaard H et al. Management of anaphylactic shock using a full-scale anaesthesia simulator. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 315-319.
10. Dewachter P. Perioperative Anaphylaxis. *Drug Hypersensitivity* 2007; 204-215.

11. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21(6): 442-453.
12. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
13. Porri F, Lemiére C, Birnbaum J et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 72-75.
14. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA et al. Perioperative Anaphylaxis. *Med Clin N Am* 2010; 94: 761-89.
15. Hepner D, Castells M. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2004; 97: 1381-1395.
16. Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Podboj J, Šuškovič S. A comparison of intravenous and inhalational maintenance of anaesthesia for endoscopic procedures in the aspirin intolerance syndrome. *Eur J Anaesth* 1995; 12(4): 345-349.
17. Ewan PW, Dugue P, Mirakin R et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(1): 15-31.
18. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-593.
19. Simons FER, Arduzzo LRF, Dimov V et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 193-204.
20. McDonnell NJ, Pavy TJG, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106(2): 199-201.
21. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104: 575-81.
22. Jones PM, Turkstra TP. Mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis by sugammadex: the great unknown. *Anaesthesia* 2010; 65: 89-90.
23. Daulat S, Solensky R, Earl HS et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6): 1220-2.
24. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 445-61.
25. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2007; 136: 340-7.
26. Madaan A, Li JTC. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 463-76.
27. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-58.

Priloga 1. Algoritem ukrepanja v primeru suma na anafilaktično reakcijo med anestezijo, ki ga uporabljamo v UKC Ljubljana



Anafilaksija – pogled specialista družinske medicine

Prim. doc. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.. Ambulanta družinske medicine, Nova pot 5, 1351 Brezovica; danica.rotar@gmail.com

Mateja Kokalj Kokot, specialistka družinske medicine. ZD Grosuplje, Pod gozdom c. I/14, 1290 Grosuplje; amb.kokot@zd-grosuplje.si

Uvod

Z besedo *anafilaksija* opredeljujemo glede na različne definicije sorodna, a ne ista stanja. V slovenskem medicinskem slovarju je anafilaksija opredeljena kot občutljivost organizma za vbrizgane tuje beljakovine (1). Verbinčev Slovar tujk anafilaksijo opredeljuje na podlagi razlage grških besed *ana* in *phylaxis*, kar pomeni varovanje. Avtor pojasnjuje, da besedo uporabljamo, kadar opisujemo občutljivost organizma na tuje beljakovine pri ponovnih injekcijah (2). Glede na definicijo klinike Mayo gre za hud, potencialno življenje ogrožajoč alergijski odziv, ki se lahko pojavi v sekundi ali v minutah po izpostavitvi alergenom, na katere je človek občutljiv (3).

Vsak specialist družinske medicine se zaradi možnega anafilaktičnega šokovnega stanja kdaj znajde v neprijetnem položaju. Izkušnje namreč kažejo, da svojci bolnika ob njegovi hudi alergiji, zaradi katere ga vse srbi ali zaradi nje drgeta in zateka, reagirajo zelo različno: nekateri ga odpeljejo na urgenco, drugi pokličejo v lokalno ambulanto, tretji pa ga pripeljejo v čakalnico. Izkušen zdravnik ve, da je odziv zelo spremenljiv tako glede začetka kot tudi glede razširjenosti in resnosti odziva. Zdravnik in medicinska sestra morata zato biti tudi v času rednega dela usposobljena za timsko reševanje morebitnega nastajajočega anafilaktičnega šoka. Neurgentni zdravnik se ob morebitnem pojavu obstrukcije zgornjih dihal, hipotenziji, angioedemu, aritmijah in vaskularnem kolapsu lahko znajde v hudem stresu. Čeprav naj bi bila delitev dela nekako dogovorjena, se še vedno lahko zaplete pri vprašanjih, kateri od sodelavcev skrbi za vensko pot, kako redčiti adrenalin, koliko litrov kisika nastaviti pri bolniku, ki je še pri zavesti, oteklino hladiti ali ne ipd.

Razsežnost problematike anafilaksije v družinski medicini

Čeprav zdravniki družinske medicine skrbijo za dodelitev kode mednarodne klasifikacije, je podatke o tem, kakšna je pojavnost anafilaksije, zelo težko dobiti. V vsakodnevni redni ambulantni se z anafilaksijo srečujejo redko, prav nasprotno pa se dogaja v okviru urgentne službe. Glede na izkušnje specialistov družinske medicine obravnavajo en primer na 1–2 meseca (odvisno od letnega časa). Predvsem gre za obravnave anafilaksije I. ali II stopnje, zelo redko (1–2 na leto) pa III. ali IV. stopnje. Številni zdravstveni delavci zadnjih dveh stopenj, ki pomenita najhujšo obliko, »v živo« sploh še niso imeli priložnosti videti. Zdravljenje se ob ogrožajoči epizodi anafilaksije nadaljuje v bolnišnici (4). Angleška observacijska raziskava, ki je analizirala 8 milijonov oseb-let, je od januarja 1994 do decembra 1999 skušala ugotoviti pojavnost, tip in resnost klinične diagnoze anafilaksije v družinski medicini. Izhajajoč iz 675 primerov anafilaksije so ocenili incidenco, ki znaša 8,4 na 100.000 oseb-let. Izmed vseh primerov jih je 10 % doživelo hipotenzijo in šok, ki sta zahtevala urgentno obravnavo. Kot najpogostejši vzrok so zabeležili pik ali ugriz žuželke, ki je botroval 32 % vseh anafilaktičnih stanj. Skoraj vsi ti primeri so se pojavili od junija do septembra. Kot drugi najpogostejši vzrok so v raziskavi nastopala zdravila, ki so predstavljala 30-% delež vseh anafilaksij. Najpogostejše je šlo za alergijo na penicilin in nesteroidne antirevmatike. Primerov alergije na hrano je bilo 22 %, pri čemer so bolniki največkrat navedli uživanje arašidov, sledile pa so ribe in mlečni izdelki. Le 24 bolnikov se je v šestletnem obdobju z alergijo odzvalo na cepljenje. Kar 65–70 % bolnikov je bilo hospitaliziranih ali pa so jih pregledovali v urgentnih oddelkih. Več kot polovico so zdravili z epinefrinom (5). Neugut s sodelavci opisuje, da ima anafilaktični odziv lahko od 1,2 do 15 % ameriške populacije. Vzročno na prvo mesto uvršča zdravila, sledijo pa piki žuželk, radiološka kontrastna sredstva in hrana (6).

Stopenjski pristop

Bolnik z razvijajočo se anafilaksijo mora biti takoj obravnavan s strani sprejemnega specialista družinske medicine. Menimo, da tudi pri sprejemu še lahko prihaja do odložitve zdravljenja, zato predlagamo, da protokol obravnave vsebuje tudi navodilo za osebe ob sprejemu, in sicer: osebo z urtikarijo, dušenjem in omedlevico je treba nemudoma predati zdravniku, medtem ko administrativna obravnava, ki se navezuje na status zavarovanja, lahko počaka na poznejši čas. V praksi smo že opustili nekatere nefarmakološke ukrepe, kot je izplakovanje ust in izzivanje bruhanja. Vsekakor nemudoma prekinemo stik z alergenom, če je seveda ta pri prvi epizodi znan. Zdravnik in njegovi sodelavci se morajo zavedati, da je klasifikacija zgodnjih simptomov včasih kočljiva ter da je prehod od srbenja in eritema do dušечеgega kašlja, urtikarije, piskanja, hude astme ter padca krvnega tlaka in anafilaksije časovno lahko zelo različen. V skladu s to problematiko nastajajo težave v zvezi z aplikacijo določenih zdravil, predvsem vprašanje glede dajanja adrenalina (7). Zaradi lažje razjasnitve diagnoze pri nejasnih kliničnih znakih anafilaksije je zato koristno odvzeti vzorec krvi od 15 minut do 2 uri po začetku anafilaksije. V tem času nato določimo koncentracijo triptaze, kar pa se v realnosti še ne izvaja.

Specialisti družinske medicine so doslej pri svojem delu bolj ali manj upoštevali algoritem ukrepanja pri anafilaksiji, pri čemer je treba opozoriti na odstopanja (4). Tako jih pri angioedemu kar precej že nastavi vensko pot: če se pozneje izkaže, da ni več potrebna, jo je mogoče z lahkoto odstraniti, po drugi strani pa jo je ob naglem padanju tlaka pri poslabšanju včasih težko nastaviti. Prav tako na terenu težje izvedemo intubacijo in konikotomijo. Tu se velja nasloniti na spremembe, ki so bile vpeljane v obravnavo nujnih stanj pri srčno-žilnih dogodkih, kjer velja, da intubacije nevešč zdravnik napravi več škode kot koristi. Le malo inštruktorjev nujne medicinske pomoči je že izvedlo konikotomijo, zato poseg predstavljajo in razlagajo z določenim zadržkom. Ker je med bolniki, ki obiskujejo zdravnika na primerni ravni, precej oseb, ki jemljejo beta zaviralce (le-ti zasedejo prijemališča adrenalina ob anafilaksiji), je treba dodatno presoditi, kako ukrepati v tej podskupini.

Posebno pozornost moramo v družinski medicini posvetiti še dvema podskupinama bolnikov: nosečnicam in zelo starim bolnikom s številnimi sočasnimi stanji (8). Lahko se zgodi, da v ordinacijo družinskega zdravnika pride nosečnica z urtikarijo, ki jo je zaradi te težave prej že obravnaval izbrani ginekolog in ji povedal, da je za zdravljenje alergij pristojen izbrani zdravnik. V drugi omenjeni podskupini je bolj verjetna medikamentozna alergija, zato bi bilo priporočljivo oblikovati seznam zdravil, ki pri starejših najpogosteje povzročajo alergijo. Nedopustno je, da starejše nepokretne osebe trpijo zaradi srbenja in izpuščajev, ne da bi prišlo do izboljšanja. Znani so primeri, ko so bili bolniki obravnavani pri dermatologih (treba je bilo organizirati tudi reševalni prevoz), vendar so med hišnim obiskom izbranega zdravnika še vedno tožili o nadležnem srbenju in si nervozno praskali urtike. Treba bo pripraviti ustrezna izobraževanja o zdravilih, kot so beta zaviralci, ACE zaviralci, kalcijevi antagonisti, diuretiki, antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, antineoplastiki, imunomodulatorji in še nekatera, ki pri starejših z večjo pojavnostjo prispevajo k alergijam (8). Prav tako bo treba razmisliti o preobširnem predpisovanju zaviralcev protonske črpalke, ki lahko poveča tveganje za preobčutljivost na zdravila.

Bolnik s stopnjo I po približno enournem opazovanju v čakalnici ali drugem prostoru odide domov z navodili, receptom za antihistaminik in s setom za samopomoč. Opazovanje bolnika po anafilaktičnem odzivu vsekakor predstavlja težavo. Ker v ambulantah običajno ni na voljo dodatnega prostora, kamor bi lahko namestili takšno osebo, se nemalokrat zgodi, da se mora vrniti v čakalnico med druge bolnike, nekatere ambulate pa imajo v ta namen posteljo na hodniku. Večina specialistov družinske medicine se v primeru potrebe po opazovanju odloči za napotitev na internistično prvo pomoč v Ljubljani oz. na dermatološko kliniko (Maribor). Teh napotitev po pripovedovanju bolnikov in reševalcev na omenjenih oddelkih »niso najbolj veseli«. Čeprav smo v učbenik družinske medicine leta 2002 zapisali, da pri popolni normalizaciji stanja po oskrbi anafilaktičnega šoka bolnika ni treba vedno poslati v

bolnišnico, bomo morali o teh izjemah znova razpravljati. (V nujnem stanju, razen izjemoma – npr. popolna normalizacija stanja po takojšnji oskrbi anafilaktičnega šoka – bo poleg nujnih ukrepov bolnika napotil za nujni sprejem na ustrezen oddelek, kjer bo imel le-ta ob ustrezni medicinski tehnologiji večje možnosti ugodnega izida.) (9).

Po odpustitvi iz bolnišnice zaradi obravnave prve epizode anafilaksije, ko so bolnik in njegovi svojci že prejeli navodila glede samopomoči, specialist družinske medicine preveri, ali so navodila pravilno razumeli in kako shranjujejo set za samopomoč oz. ali ga imajo vedno pri roki. Nekateri bolniki potem, ko mine več let brez hujših alergijskih odzivov, »pozabijo« zamenjati zdravila s pretečenim rokom uporabe z novimi, zato bo treba v novih kliničnih poteh doreči, kako bolnika spodbuditi, da se bo oglasil pri svojem izbranem zdravniku.

Zdravnik tudi preveri, ali ima bolnik vedno pri sebi opozorilno kartico. Vsekakor bi bila dobrodošla raba sicer priljubljenih zapestnic oz. bi bilo smiselno razmisliti o tej dodatni ponudbi. Zdravnik in medicinska sestra morata ob prvem kontrolnem obisku poskrbeti, da v elektronski kartoteki oz. v papirni obliki čim bolj opazno označita, da ima bolnik hudo alergijo. Pri dokazani alergiji na zdravila je treba označbo vnesti tudi v lekarniški sistem.

Poleg vseh naštetih postopkov, ki se sicer izvajajo tudi v tujini, se mora slovenski specialist družinske medicine ukvarjati še z morebitnim vodenjem bolniškega staleža. Pri krajših epizodah alergijskih odzivov običajno ni težav, zato pa te utegnejo nastati, če je alergen prisoten na delovnem mestu bolnika. Ta se namreč zaradi strahu pred izgubo delovnega mesta in s tem vira preživetja razumljivo boji resne obravnave. Drugo področje težav predstavlja podaljševanje bolniškega staleža prek 30 dni, kar je v pristojnosti imenovanega zdravnika. Gre za bolnike s hudimi alergijami (običajno na celo paleto alergenov). Nekateri imenovani zdravniki zahtevajo dodatno dokumentacijo od specialista alergologa, kjer pa se bolnik ujame v zanko dolgih čakalnih dob ...

Zaključek

Večina smrtnih primerov anafilaktičnih reakcij je nepredvidljivih. Primerna oskrba po hudi reakciji lahko pozneje prepreči morebitno ponovitev s smrtnim izidom. Točna identifikacija alergena in izogibanje le-temu je ključni del oskrbe – seveda skupaj z ustrezno terapijo za astmo pri tistih, ki so alergični na hrano, imunoterapijo ob alergiji na pike žuželk, izogibanju zdravil, ki so povezana z anafilaktičnimi reakcijami, in učinkovitim učenjem samooskrbe (10). Pri kakovostni obravnavi bolnika z alergijo in potencialno anafilaksijo je sodelovanje specialista družinske medicine z bolnikom, njegovimi svojci in kliničnimi specialisti nujno.

Literatura

1. <http://www.termania.net/slovarji/presisov-vecjezicni-slovar/8144073/anafilaksija?query=anafilaksija>
2. Verbinc F. Slovar tujk. Cankarjeva založba v Ljubljani. 1991, 48.
3. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anaphylaxis/basics/definition/con-20014324>
4. Zdravljenje anafilaksije – strokovna izhodišča. Zdrav Vestn 2002; 71: 479–815. Peng MM, Hershel J. A Population-Based Study of the Incidence, Cause, and Severity of Anaphylaxis in the United Kingdom. Arch Intern Med. 2004; 164 (3): 317–319. doi:10.1001/archinte.164.3.317.
6. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. Arch Intern Med 2001; 161: 115–21.
7. Dreborg S. Department of Women's and Children's Health, Uppsala When should adrenaline be given and by whom? Pediatric Allergy and Immunology. 2012; 24: 97–98.
8. Simons FER, Arduzzo LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 193–204 for the World Allergy Organization.
9. Kersnik J. Odločanje v družinski medicini. V: Švab I, Rotar-Pavlič D, ur. Družinaka medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine, Slovenskega zdravniškega društva, 2002: 37–52.
10. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? Allergy & Clinical Immunology. 2004; 4 (4): 285–290.

ANTIHISTAMINIKI IN GLUKOKORTIKOIDI PRI ANAFILAKSIJI

asist.dr.Vojko Berce, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija, vojko.berce@quest.arnes.si

Uvod

Antihistaminiki in glukokortikoidi niso prvo zdravilo izbora pri zdravljenju anafilaksije in nikakor ne morejo in ne smejo nadomestiti ali zakasniti pravilne in pravočasne aplikacije adrenalina. Čvrstih dokazov za učinek antihistaminikov pri anafilaksiji sploh ni (1).

Delovanje antihistaminikov

H₁ – antihistaminiki so največja skupina za zdravljenje alergije, ki obsega 45 zdravil. Antihistaminiki so inverzni agonisti histamina na H₁ receptorjih, ki jih tudi stabilizirajo v inaktivni konformaciji in s tem blokirajo učinek histamina na žilah in senzornih živčnih končičih. Antihistaminiki tudi zavirajo predstavitev antigena, ekspresijo proinflammatoryh citokinov in degranulacijo mastocitov. H₁ antihistaminike funkcionalno razdelimo v dve osnovni skupini. Prva generacija zlahka prehaja preko hemato-encefalne bariere in ima pomembne stranske učinke s strani centralnega živčevja, kajti histamin je tudi pomemben nevrottransmitter v centralnem živčevju, kjer vpliva na kognitivne sposobnosti in stanje budnosti. Antihistaminiki druge generacije pa ne prehajajo v centralno živčevje in je zato stranskih učinkov bistveno manj. Zaradi svojega antiholinergičnega učinka so predvsem antihistaminiki prve generacije povzročali tudi hipotenzijo, retenco urina in srčne aritmije. Glede na kemično sestavo pa se antihistaminiki delijo v 6 osnovnih skupin (2). Razdelitev H₁ antihistaminikov je prikazana v Tabeli 1.

Antihistaminiki in alergija

Antihistaminiki vplivajo na simptome in znake s strani kože (urtikarija, angioedem, srbenje) in zgornjih dihal (kihanje, srbenje nosu). Ne vplivajo pa na bronhospazem, edem grla in hipotenzijo. Antihistaminiki pričnejo učinkovati šele po 30-120 minutah, maksimalni učinek delovanja pa dosežejo po 1-3 urah in so tudi zaradi tega neprimerni kot terapija prvega izbora pri anafilaksiji (3).

Tabela 1. Kemična in funkcionalna razdelitev H₁-antihistaminikov (2).

Kemična skupina	Prva generacija	Druga generacija
<i>Alkilamini</i>	Bromfeniramin, klorofeniramin, deksklorofeniramin, dimetinden, feniramin, triprolidin	Acrivastin
<i>Piperazini</i>	Buclizin, ciklizin, hidroksizin, meclizin, oksatomid	Cetirizin, levocetirizin
<i>Piperidini</i>	Azatadin, ciproheptadin, difenilpiralin, ketotifen	Astemizol, bepotastin, bilastin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levokabastin, loratadin, mizolastin, rupatadin, terfenadin, alcaftadin
<i>Etanolamini</i>	Karbinoksamin, clemastin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, feniltoloksamin	-
<i>Etilenediamini</i>	Antazolin, pirilamin, tripelenamin	-
<i>Fenotiazini</i>	Metdilazin, prometazin	-
<i>Drugo</i>	Doksepin	Azelastin, emedastin, epinastin, olopatadin

Smernice svetovne alergološke organizacije (WAO) za obravnavo anafilaksije v osnovnem protokolu zdravljenja in slikovnem materialu za urgentno ukrepanje sploh ne navajajo antihistaminikov in ne glukokortikoidov (4). V podatkovnih bazah (Cochrane systematic review) ni nobenih randomiziranih in kontroliranih študij, ki bi ugotavljale učinek H₁ antihistaminikov pri anafilaksiji, zato jih avtorji meta-analiz ne priporočajo in niti ne odsvetujejo (1, 5). Kot monoterapija se antihistaminiki predpisujejo samo v primeru izolirane urtikarije/angioedema, brez drugih simptomov ali znakov anafilaksije. Takrat jih apliciramo peroralno, svetuje pa se tudi 4 urni nadzor bolnika, ker je lahko urtikarija/angioedem prva manifestacija anafilaksije. Če gre za otroka z astmo naj ob urtikariji/angioedemu prejme tudi glukokortikoid peroralno. Zanimivo je, da je kombinacija H₁ in H₂ antihistaminikov pri urtikariji učinkovitejša v primerjavi z samimi H₁ antihistaminiki, kar pa ne velja za angioedem (1).

Antihistaminiki in anafilaksija

Otrokom z anafilaksijo sicer predpišemo tudi antihistaminik in glukokortikoid (moč priporočila C – slaba), vendar vedno šele po aplikaciji adrenalina, dodatka kisika (kadar je ta potreben) in tekočin. Če je pri anafilaksiji v ospredju stridor, pred antihistaminikom in glukokortikoidom apliciramo tudi še inhalacijo adrenalina, pri bronhoobstrukciji pa kratkodelujoče beta2 agoniste v obliki inhalacij. Šele nato pridejo na vrsto antihistaminiki in glukokortikoidi (6). V primeru lažje anafilaksije lahko antihistaminike apliciramo peroralno, za majhne otroke najboljše v obliki sirupa. Uporabimo antihistaminike, ki pričnejo delovati hitro, ne sedirajo in delujejo relativno dolgo. Cetirizin v odmerku 0.25 mg/kg se je pri majhnih otrocih z lažjo anafilaktično reakcijo izkazal kot enako učinkovit in z manj stranskimi učinki v primerjavi z parenteralno apliciranim antihistaminikom difenhidraminom (7). V primeru dihalne stiske, hipotenzije, motenj požiranja ali zavesti pa apliciramo antihistaminik parenteralno (6). Pri nas je na voljo klemastin (Tavegyl ampule 2mg, 1mg/ml). Antihistaminiki, ki jih uporabljamo pri anafilaksiji so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Antihistaminiki, ki jih uporabljamo pri anafilaksiji (6).

Antihistaminik	Odmerek
Klemastin (Tavegyl)	0.025 mg/kg iv ali im predšolski otroci: 0.25 do 0.5 mg, otroci do 12 let: 0.5-1 mg >12 let: 2 mg (1 ampula)
Cetirizin (Zyrtec, Letizen)	<6 let: 5 mg; >6 let: 10 mg per os
Levocetirizin (Cezero, Xyzal)	<6 let: 2.5 mg; >6 let: 5 mg per os
Loratadin (Claritine, Flonidan, Rinolan)	<30 kg: 5 mg; >30 kg: 10 mg
Desloratadin (Aerius, Dasselta, Esradin, Lentrica)	<5 let: 1.25 mg; 6-11 let: 2.5 mg, >12 let: 5 mg
Fexofenadin (Telfast)	>12 let: 120-180 mg (1 tbl)

Glukokortikoidi in anafilaksija

Tudi za glukokortikoide velja, da nimajo pomembnega mesta v zdravljenju anafilaksije (moč priporočila C – slaba) (4). Glukokortikoidi se po v vezavi z znotrajceličnim receptorjem prenesejo v celično jedro, kjer inhibirajo prepisovanje genov za provnetne beljakovine in aktivirajo prepisovanje genov za protivnetne dejavnike (8). Učinek se praviloma pojavi šele po nekaj urah, zato je njihovo delovanje veliko prepočasno za zdravljenje anafilaksije in jih dajemo predvsem z namenom preprečevanja kasne faze anafilaksije, ki se lahko pojavi pri 10% otrok po 8-24 urah, predvsem kadar so bile v začetni fazi v ospredju težave z dihanjem in/ali hipotenzija. Vendar je tudi tukaj učinek glukokortikoidov precej vprašljiv (6). Dve obsežni metaanalizi (Cochrane systematic review) nista našli nobenih dokazov za učinkovitost glukokortikoidov pri anafilaksiji. Vendar avtorji zaradi pomanjkanja kvaliteten randomiziranih študij sicer ne priporočajo, a niti ne zavračajo njihove uporabe (9). Enako kot za antihistaminike velja, da jih apliciramo vedno šele po adrenalinu, dodatku kisika (če je potreben) in tekočinah. Kadar je potreba po inhalacijah adrenalina in/ali kratkodelujočega beta2 agonista, imata tudi ti dve zdravili prednost pred glukokortikoidi. Kljub naštetemu pa

bolniki z anafilaksijo še vedno kot dodatno terapijo prejmejo tudi glukokortikoide. Glukokortikoide praviloma apliciramo parenteralno, najbolje intravensko. V pošteev pride metilprednisolon v odmerku 1-2 mg/kg (največ 100 mg) ali hidrokortizon v odmerku 4–7 mg/kg (največ 200 mg). Če dejansko pride do kasne faze anafilaksije odmere glukokortikoida ponovimo (4, 6).

Otroke po anafilaksiji v praksi še vedno pogosto opremimo tudi s setom zdravil, ki vsebuje tablete antihistaminika in metilprednizolona v odmerkih, kot jih apliciramo pri anafilaksiji. Otrok mora imeti set vedno pri sebi in vsebino seta takoj zaužiti, če pride do stika z znanim alergenom oziroma ob prvih znakih blažje alergijske reakcije. Starše je potrebno opozoriti, da se mora ob simptomih in znakih prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema otroku najprej aplicirati adrenalin.

Zaključek

Kljub naštetemu se v praksi pri anafilaksiji pogosto še vedno daje prednost antihistaminikom in glukokortikoidom. Tako je retrospektivna študija pokazala, da je od 124 bolnikov, ki so bili bolnišnično obravnavani zaradi anafilaksije v letih 2005-2010 v Alabami, samo 69 bolnikov dobilo adrenalin (56%), kar 114 (93%) pa antihistaminike in 97 (79%) glukokortikoide (10). Podobno bi lahko bilo tudi pri nas.

Antihistaminiki in glukokortikoidi seveda še vedno ostajajo terapija prvega izbora za številne alergijske bolezni. To pa ne velja za anafilaksijo, kjer je njihova dejanska uporaba v praksi še vedno pretirana, pomen pa precenjen. Pri anafilaksiji se moramo zdravniki naučiti antihistaminike in glukokortikoide nekoliko »zanemariti«. Za boljšo opredelitev vloge antihistaminikov in glukokortikoidov v zdravljenju anafilaksije pa so vsekakor potrebne randomizirane in kontrolirane študije.

Literatura

1. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilo MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014; 69: 168-75.
2. Simons FER. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
3. Simons FER. Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–17.
4. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World anaphylaxis guidelines: Summary *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93
5. Sheikh A, Ten Broek V, Brown GA, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830–7.
6. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
7. Park JH, Godbold JH, Chung D. Comparison of cetirizine and diphenhydramine in the treatment of acute food-induced allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1127-8.
8. Ito K, Getting SJ, Charron CE. Mode of glucocorticoid actions in airway disease. *Scientific World Journal* 2006 ;6: 1750-69.
9. Choo K, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1205–11.
10. Russel S, Monroe K, Losek JD. Anaphylaxis management in the pediatric emergency department: opportunities for improvement. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 71-6.

Anafilaksija- pogled pediatra

Tina Vesel, dr. med. spec. pediater., Anja Koren Jeverica, dr.med. spec. pediater., Meta Accetto, dr.med. spec. pediater., asist. dr. Nataša Toplak dr. med., spec. pediater., Nina Emeršič, dr. med., Marijana Kuhar, dr. med., spec. pediater., Vesna Glavnik, dr. med., spec. pediater., asist. dr. Štefan Blazina, dr. med., spec. pediater., Gašper Markelj, dr. med., spec. pediater, prof.dr. Tadej Avčin, dr.med. spec. pediater., Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, tina.vesel@kclj.si

Uvod

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija, katere zdravljenje morajo poznati vsi zdravniki in ostalo medicinsko osebje (1). **Hrana, piki žuželk in zdravila so najpogostejši povzročitelji anafilaksije pri otrocih in mladostnikih (2-4).**

Anafilaksija pri otroku in mladostniku je velikokrat neprepoznana in premalo zdravljena. V Tabeli 1 prikazujemo klinične kriterije za anafilaksijo (5). Priporočamo, da se odvzame po anafilaksiji serum (v naslednjih 15 minutah do dveh urah), z namenom možnosti dodanih preiskav, ki so nam lahko v pomoč, kadar smo v dvomih, ali je resnično šlo za anafilaksijo (npr. za določitev triptaze) (6).

V Tabeli 2 in Sliki 1 prikazujemo ukrepe in zdravila ob anafilaksiji pri otroku in mladostniku. **Adrenalin, dan v mišico, je ključno zdravilo pri zdravljenju anafilaksije. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema kot so: hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, občutek težkega dihanja, piskanje, cianoza, prenehanje dihanja, nizek krvni pritisk, izguba zavesti, motnje srčnega ritma in srčni zastoj.** Dodatni ukrepi so odstranitev sprožilca, klic na pomoč, pravilen položaj otroka, dodatek kisika, intravenozno nadomeščanje tekočin, inhalacije bronhodilatatorja in adrenalina, sistemski antihistaminik ter glukokortikoid (6-10). Otroka z anafilaksijo je potrebno sprejeti v bolnišnico in opazovati, npr. po prizadetosti dihal vsaj 6 do 8 ur, po anafilaktičnem šoku pa vsaj 24 ur (11-12).

Ob odpustu otroka po anafilaksiji je potrebno poiskati pediatra alergologa, saj je potrebna ocena tveganja za eventualno ponovno reakcijo, izvesti diagnostično testiranje, dati natančna navodila za ukrepe za zmanjšanje tveganja stika z alergenom, poskrbeti za individualen načrt ukrepanja ob anafilaksiji in predpisati samoinjektor adrenalina.

V primeru potrjene **alergije na hrano** se je potrebno alergenu izogibati (dieta), Pomembna preventiva ponovne epizode **anafilaksije po pikih žuželk** sta pouk o ukrepih za izogibanje ponovnim pikom in specifična imunoterapija, katere namen je doseči desenzibilizacijo oziroma toleranco na strup. Postopek traja ponavadi pet let v obliki podkožnih injekcij strupa ose ali čebele . V primeru potrjene **alergije na zdravilo** opredelimo tudi, ali je otrok alergičen na strukturno podobna zdravila znotraj iste skupine in opozorimo tudi na možen desenzibilizacijski postopek.

Otrokom s težo med 7,5 kg in 25 kg predpišemo samoinjektor adrenalina v odmerku 150 µg, otrokom težjim od 25 kg pa v odmerku 300 µg. Ob predpisu samoinjektorja adrenalina je potrebno izobraziti otroka, svojce in tudi druge, ki za otroka skrbijo, kdaj in kako se samoinjektor uporabi (8-9). Priporočamo, da sta ob otroku vedno dva veljavna samoinjektorja adrenalina in sicer iz več razlogov, kot je npr. v primeru vztrajajoče anafilaksije potreba po drugi aplikaciji adrenalina, zaradi verjetnih nerodnosti ob aplikaciji samoinjektorja adrenalina in tudi zaradi relativno majhnih odmerkov adrenalina, ki jih večji otrok z samoinjektorjem, ki je na voljo, prejme. V Tabeli 3. navajamo indikacije za predpis samoinjektorja adrenalina. Svetujemo, da **ima otrok z nevarnostjo anafilaksije pri sebi stalno telefon**, s katerega lahko ob morebitni anafilaksiji pokliče nujno medicinsko pomoč in druge osebe. Priporočamo tudi, da starši jasno obvestijo v vrtcih oziroma šolah o alergijah svojega otroka ter da v šolah oziroma vrtcih opredelijo skupino zaposlenih, ki vedo, kako je potrebno ukrepati ob

anafilaksiji, kje je pisni načrt za ukrepanje ob anafilaksiji in kje se nahaja samoinjektor adrenalina.

Otroci, mladostniki, pa tudi odrasli v Sloveniji imajo pri sebi samoinjektor adrenalina, ki se imenuje Epipen. Večji otrok ali odrasla oseba si lahko aplicira samoinjektor adrenalina tudi sam, če to zna in če mu zdravstveno stanje ob anafilaksiji to dopušča, najpogosteje pa je potrebno, da samoinjektor adrenalina aplicira druga odrasla oseba. Na Sliki 2 prikazujemo, kako se aplicira samoinjektor adrenalina Epipen. Ponovno bi radi poudarili, da mora oseba z anafilaksijo ob aplikaciji Epipena ležati ali biti v polsedečem položaju in da ne sme stati.

Opozarjamo, da se ne dotikajte oranžnega dela Epipena, pod katerim se skriva igla. Po uspešni aplikaciji se bo bolj pokazal oranžni del Epipena in prekril iglo, kar zaščiti pred vbodom z iglo po aplikaciji. Če anafilaksija še traja, čez 5 do 10 minut v drugo stegno na enak način aplicirajte drug Epipen.

Otroka lahko po anafilaksiji opremimo tudi s setom zdravil za samopomoč. Set zdravil naj vsebuje tablete antihistaminika in metilprednizolona v ustreznih odmerkih. Otrok mora imeti set vedno pri sebi in vsebino seta takoj zaužiti, če pride do stika z znanim alergenom oziroma ob prvih znakih blažje alergijske reakcije. Starše je potrebno opozoriti, da se mora ob simptomih in znakih prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema otroku najprej aplicirati adrenalin.

Prav podatke o predpisovanju samoinjektorja adrenalina v lanskem letu smo uporabili za **oceno trenutne obravnave otrok z anafilaksije v Sloveniji**. V letu 2013 smo v Službi za alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo predpisali samoinjektor adrenalina 254 otrokom. Prevladovali so dečki (v 66%) in otroci mlajši od deset let (v 62%), predpisovali smo ga tudi dojenčkom (šestim). Polovica otrok (54%) je bivalo v osrednji slovenski regiji. 164 otrok (65%) je dejansko doživelo anafilaksijo, 74 otrokom (29%) smo samoinjektor predpisali po akutni utrikariji ali angioedemu, 16 otrokom (6%) pa smo samoinjektor adrenalina predpisali iz drugih vzrokov kot so npr. alergija na hrano ob prisotnosti drugih dodatnih rizičnih dejavnikov (npr. zaradi prisotnosti astme, prisotnosti specifični IgE proti delom arašidov, ki so lahko v povezavi z anafilaksijo). Pri 161 otrocih (61%) smo predpisali samoinjektor zaradi alergije na hrano (alergiji na arašide je po pogostosti sledila alergija na drevesne oreščke, jajce, kravje mleko, druge stročnice, sadje, pšenico, ribe). Omenili bi tudi, da je bilo med otroci alergičnimi na hrano 76 (43 %) otrok alergičnih na več vrst nesorodne hrane in da so bili 4 otroci med njimi alergični tudi na glukokortikoide. Piki žužokrilcev so bili drugi najpogostejši vzrok za predpis samoinjektorja adrenalina (pri 61 otrocih oziroma 24%) in sicer so v lanskem letu otroci imeli pogostejše sistemsko alergijsko reakcijo na pik os kot čebel. Otroci po anafilaksiji po pikih žuželk imajo samoinjektor adrenalina predvidoma pri sebi le dokler se jim ne uvede imunoterapija. Drugi vzroki predpisovanja samoinjektorja adrenalina so bili redkejši (npr. fizikalni kot sta mraz ali napor, lateks, pelodi trav). Vzroka za sistemsko alergijsko reakcijo nismo našli pri 11 otrocih (4%). Ob preverjanju dejstva, ali so bili otroci z anafilaksijo zdravljeni z adrenalinom smo ugotovili, da nimamo jasnih podatkov o tem pri 44 otrocih (27%), 49 otrok (30%) jih je bilo zdravljeni z adrenalinom- izmed njih jih je osem otrok prejelo adrenalin s pomočjo samoinjektorja, 71 otrok (43%) pa adrenalina ni prejelo. Pri skoraj polovici otrok (46%) nismo našli podatka o sprejemu v bolnišnico, 55 otrok (34%) je bilo sprejetih v bolnišnico ob anafilaksiji, 39 otrok (24%) pa v bolnišnico ni bilo sprejetih po anafilaksiji.

V zaključku poudarjamo, da je temeljno zdravilo za zdravljenje anafilaksije pri otrocih in mladostnikih adrenalin, ki ga apliciramo v mišico. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema. Tako medicinsko osebe kot tudi vse v domačem okolju je potrebno spodbujati k čimprejšnji aplikaciji adrenalina. Otroka z anafilaksijo je potrebno sprejeti v bolnišnico. Pri obravnavi otroka z anafilaksijo je nujno čimprejšnja obravnava pri pediatru alergologu.

Tabela 1: Klinični kriteriji za postavitve diagnoze anafilaksije (5)

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen katerikoli od treh naslednjih kriterijev :
1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula) in še vsaj eden izmed naslednjih: a. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija). b. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps).
2. Dva ali več od naštetih, ki nastanejo hitro po izpostavi za bolnika verjetnem alergenem (v minutah do urah): a. Prizadetost kože ali sluznic (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otekanje). b. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija). c. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps). d. Perzistentni gastrointestinalni simptomi (količne bolečine v trebuhu, bruhanje).
3. Hipotenzija po izpostavitvi bolnika znanemu alergenem (v minutah do urah). Hipotenzija je za otroke definirana kot vrednost sistolnega krvnega pritiska <70 mmHg od 1 meseca do 1 leta, <70 mmHg + (2-krat leta) za otroke od 1 do 10 let in < 90 mmHg od 11 do 17 let.

Tabela 2. Zdravila in ukrepi ob anafilaksiji pri otroku in mladostniku

Adrenalin 0,01 mg/kg im , max. enkratni odmerek 0,5 mg, po potrebi na 5 min ponavljamo). Kot dodatno zdravljenje angioedema grla damo inhalacije adrenalina v odmerku 0,5 ml/kg koncentracije 1 mg/ml, največ 5 ml. Intravenozno se aplicira adrenalin ob hudi anafilaksiji, ki je neodzivna na zdravljenje z bolusi tekočine in adrenalin dvakrat dan v mišico. Intravenski odmerek je od 0,1 do 5 µg/kg/min.
Trendelburgov položaj (leže z dvignjenimi nogami) ali v primeru bruhanja leže na boku ali v primeru dispnee polsede.
Odstranitev sprožilca (npr. infuzije zdravila, hrane iz ust, žela čebele)
Fiziološka raztopina 20 ml/kg v 10-20 minutah, ponavljati ob vztrajanju anafilaksije
Dodani kisik (v primeru hipotenzije, inspiratornega stridorja, bronhoobstrukcije)
Ukrepi oživljanja v primeru srčno dihalne odpovedi
Inhalacija beta-2-agonista kot dodatno zdravljenje bronhospazma pri anafilaksiji, vendar je lahko dostop zdravila po tej poti otežen zaradi samega bronhospazma in zato ima intramuskularni adrenalin prednost tudi v tem primeru! Uporabimo lahko npr. inhalacije salbutamola (Ventolin) v odmerku 0,03 ml/kg (najmanj 0,25 ml, največ 1 ml).
Glukokortikoidi : hidrokortizon 4- 7 mg/kg iv (max. Enkratni odmerek 200 mg) ali metilprednizolon 1- 2 mg/kg TT iv (max. enkratni odmerek 100 mg), lahko ponavljamo na 6 ur.
Antihistaminiki : clemastin (Tavegil), ki se pri otrocih daje iv ali im pri mlajših od 7 let 0,25 do 0,5 mg, starih od 7 do 12 let 0,5 do 1 mg in pri otrocih nad 12 let 2 mg, max. odmerek za odraslega je 2mg/ 12 ur. Pri začetnih znakih anafilaksije lahko otrok zaužije tudi peroralni antihistaminik kot je npr. cetirizin (in sicer otroci stari 2-6 let 5 mg, otroci stari 6- 18 let pa 10 mg) ali loratadin (otroci lažji od 30 kg 5 mg, težji pa 10 mg).

Slika 2: Zdravila in ukrepi ob anafilaksiji pri otroku in mladostniku

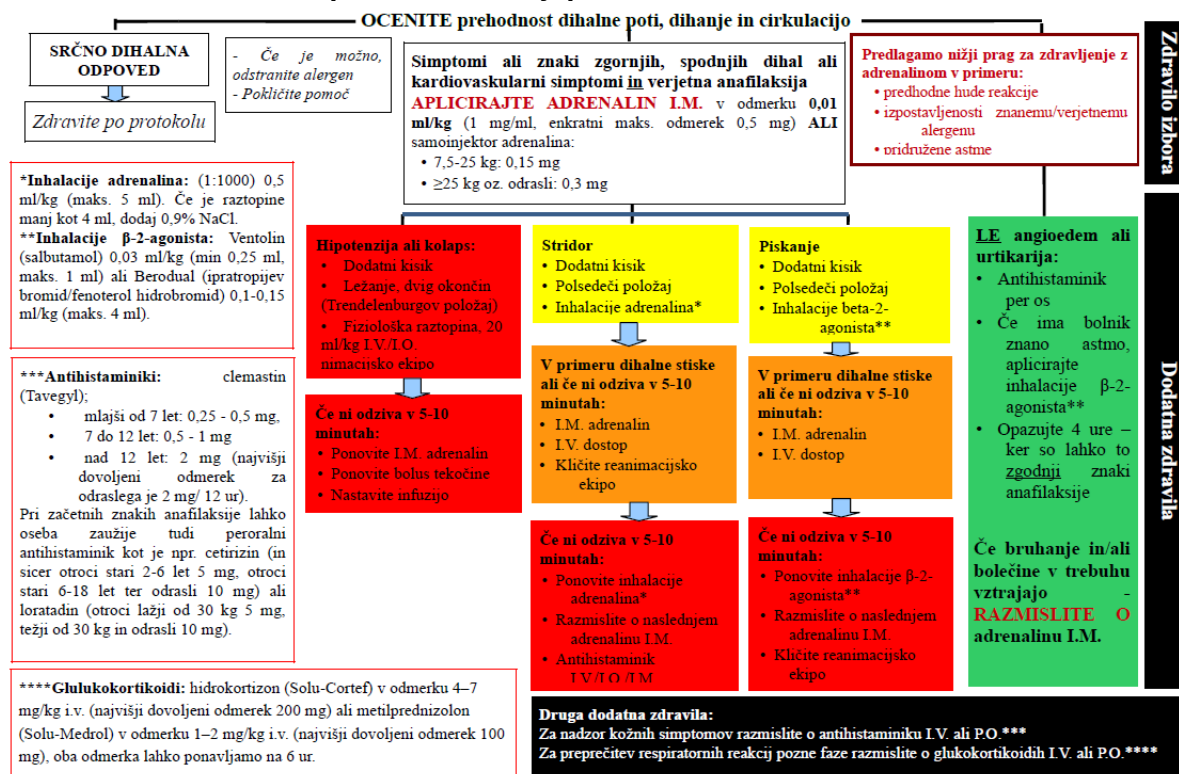


Tabela 3. Indikacije za predpis samoinjektorja adrenalina (8).

Absolutne indikacije:
– Predhodna anafilaksija, sprožena s hrano, lateksom ali inhalacijskimi alergeni
– Anafilaksija sprožena z naporom
– Idiopatska anafilaksija
– Prehranska alergija in pridružena nestabilna ali srednja do huda, perzistentna astma *
– Anafilaksija po strupu kožokrilcev pred začetkom specifične imunoterapije
– Pridružena bolezen mastocitov ali povečana bazalna koncentracija triptaze skupaj s predhodno sistemsko alergijsko reakcijo po piku insekta
Relativne indikacije**:
– Blaga do srednje huda alergijska reakcija na arašide in/ali drevesne oreščke*
– Najstnik ali mlad odrasel z znano alergijo na hrano*
– Oddaljenost od zdravniške pomoči in prejšnja blaga do srednje huda alergijska reakcija na hrano, strup, lateks ali inhalacijske alergene
– Blaga do srednje huda alergijska reakcija na zelo majhne količine hrane*

Opombe: * Izvzet je oralni alergijski sindrom; ** Če je prisotna ena relativna indikacija, pomislimo o predpisu samoinjektorja adrenalina, če jih je prisotnih več, še bolj pomislimo o predpisu samoinjektorja adrenalina.

Slika 2: Prikaz aplikacije samoinjektorja adrenalina EpiPen (slike so vključene v prispevek z dovoljenjem distributerja (MEDA):

1. EpiPen se najprej odstrani iz prozornega plastičnega ovitka, ki ga ščiti.
2. Nato se odstrani modro zapiralo (ta predstavlja varovalo, da se EpiPen sicer ne sproži) in se EpiPen trdno prime v dlan.



3. Sledi zamah z EpiPenom v zunanjo zgornjo stran stegna ob mišico. Ob uspešni aplikaciji boste tudi slišali zvok sprožitve. EpiPen je potrebno 10 sekund trdno tičati ob mišico.



4. Nato se odmakne EpiPen in pomasira predel aplikacije na stegnu.



Literatura

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier B, Lockey R, et al. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;13:832–6.
2. Bohlke K, Davis RL, De Stefano F, Mary SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 536–42.
3. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159–63.
4. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86: 236–9.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of and Infectious Disease/Food Allergy Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–7.
6. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 192-9.
7. Alergološka imunološka sekcija SZD, Bolnišnica Golnik, Dermatološka klinika, Pediatrična klinika, Sekcija za intenzivno medicino SZD, Združenje za intenzivno medicino in SZD, et al. Zdravljenje anafilaksije- strokovna izhodišča. *Zdrav Vestn* 2002; 71:479-81.
8. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
9. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World anaphylaxis guidelines: Summary *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93.
10. Nolan J, Baskett P. *ERC Guidelines for Resuscitation* 2005. Oxford: Elsevier, 2005.
11. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1390–6. Golden DB. Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features of allergic reactions. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 101–10.