

- } ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD
- } UNIVERZITETNA KLINIKA ZA  
PLJUČNE BOLEZNI IN  
ALERGIJO GOLNIK
- } SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA ANESTEZILOGIJO IN  
INTENZIVNO MEDICNO  
(SZAIM)
- } KLINIČNI ODDELEK ZA  
ANESTEZILOGIJO IN  
INTENZIVNO TERAPIJO  
OPERATIVNIH STROK

## **Zbornik**

### **sestanka:**

### Perioperativna anafilaksija

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
7. marec 2013

# Alergo sekcija:

## Uporaba rekombinantnih alergenov v Diagnostiki alergijskih bolezni

### Program

Moderatorja: Eržen R, Bajrovič N

Naslov	Predavatelj	Ura
Kaj lahko laboratorij ponudi	Korošec P	15:00
Kaj lahko klinik uporabi	Košnik M	15:20
Satelitski simpozij MSD: Ali so mala dihala res mala dihala	Šuškovič S	15:40

## Skupni sestanek Alergosekcije in Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (SZAIM): Perioperativna anafilaksija

### Program

Moderatorja: Novak Jankovič V, Košnik M

Naslov	Predavatelj	Ura
Uvodne besede	Novak Jankovič V, Košnik M	16:30
Obravnavanje perioperativne anafilaksije na Danskem	Heise Garvey L	16:45
Alergijske reakcije na perianestezijske učinkovine	Novak Jankovič V	17:30
Alergijske reakcije v pediatrični anesteziji	Berger V	17:50
Alergološka diagnostika perioperativne anafilaksije	Vesel T	18:05
Anafilaktična reakcija ob uvodu v anestezijo – prikaz primera	Mušič P	18:20
Predlog obravnave perioperativne anafilaksije v Sloveniji	Zidarn M	18:30
Razprava		18:40
Satelitski simpozij Takeda	Fležar M	18:50

# Uporaba rekombinantnih alergenov in CRD (component resolved diagnostic) v diagnostiki alergijskih bolezni: kaj lahko klinik uporabi

Mitja Košnik

Leta 2004 smo objavili prvi slovenski članek o klinični uporabi rekombinantnih alergenov (Ulčar S, Košnik M. Allergy 2004.). Rezultati so bili zanimivi, naučili smo se koncepta panaergenov, zaključili pa smo, da uporaba rekombinantnih alergenov ne pripomore pri kliničnem delu. Koliko se je naše stališče spremenilo v 10 letih?

## Klinične situacije, pred katerimi se alergolog pogosto znajde:

Anafilaksija, po anamnezi alergen ni jasen. Številni kožni testi so pozitivni (pelod, arašidi, moka)

Anafilaksija, po anamnezi alergen ni jasen. Kožni testi so vsi negativni

Skrining kožni testi alergije pokažejo pozitiven rezultat s potencialno nevarnim (za anafilaksijo) alergenom, preiskovanec pa nima težav (na primer arašidi)

Odločanje o imunoterapiji pri bolniku z veliko pozitivnimi testi alergije z inhalacijskimi alergeni

## Kaj pričakujemo od dodatnih metod alergološke diagnostike:

- Da ima večjo občutljivost kot nativni alergen
- Da loči klinično pomembno od klinično nepomembne senzibilizacije
- Da loči senzibilizacijo od navzkrižne reaktivnosti
- Da napoveduje težo alergijske reakcije
- Da ni treba delati provokacijskih testov

## Kaj je najti v strokovni literaturi o rekombinantnih alergenih in CRD

Veliko člankov piše o alergenskih epitopih, o vzorcih senzibilizacije, o občutljivosti in specifičnosti testov z rekombinantnimi alergeni. Malo člankov pa piše o klinični uporabnosti teh rezultatov. Pa še ti se končajo z sklepom, da so rezultati zanimivi in da nakazujejo, da bi morda.... Pri vrednotenju člankov pa moramo biti pozorni na več pasti. Ena je geografsko področje, iz katerega izhajajo preiskovanci. Vzorci senzibilizacij so v Evropi drugačni, kot v ZDA, v mediteranskih deželah drugačni, kot v Skandinaviji... Poleg tega je tudi vključevanje v študije izjemno pristransko in ponavadi temelji na prisotnosti nekega pozitivnega testa v bazi podatkov oseb, ki so bile napotene na alergološko obravnavo. Torej rezultati ne veljajo za splošno populacijo.

## »Kvantna fizika« alergenov

Alergen (na primer cvetni prah breze) vsebuje več beljakovin (na primer PR-10, profilin, polkalcin....). Vsaka od teh beljakovina ima več epitopov (mest, proti katerim lahko nastane slgE). Alergična oseba izdelava slgE proti delu epitopa (vsaka oseba malo drugače). Nekatera slgE imajo veliko, druga pa majhno afiniteto do antigena. Alergogene beljakovine sodijo v nekaj skupin molekul. Nekatere molekule so zaradi njihove funkcije zelo podobne kemijske strukture (aminokislinskoga zaporedja) tudi v

organizmih različnih vrst ali celo rodov. Zato protitelesa, ki nastanejo proti eni molekuli, precej verjetno prepoznajo tudi podobno molekulo drugega vira. Tem molekulam pravimo panalergeni. Primeri panalergenov so profilin, »lipide transfer protein«, polkalcin, tropomiozin..... Zanimivo je, da so atopiki največkrat semzibilizirani le proti enemu panalergenu. 86% alergikov ima IgE samo proti enemu panalergenu. To je morda posledica molekul HLA, ali pa specifičnih limfocitov T (E Scala. PLoS One. 2011;6(9):e24912.)

### **Zakaj pozitiven test alergije ne pomeni nujno, da ima bolnik težave po tem alergenju?**

Za simptome je potrebno, da alergen obilno degranulira mastocite/bazofilce. Za to je potrebno

- Velika afiniteta sIgE za alergen
- Alergen mora biti sposoben navzkrižno povezati molekule sIgE
- Alergen mora priti do mastocitov/bazofilcev

Testi (tako kožni kot in-vitro) se delajo z zelo veliko koncentracijo alergena, zato so testi pozitivni tudi, kadar je afiniteta sIgE zelo majhna. Značilnost navzkrižne reaktivnosti je ravno v majhni afiniteti sIgE do navzkrižnega epitopa, ki je le delno podoben epitopu, proti kateremu je sIgE nastal.

### **Ali rekombinantni (oziroma prečiščeni nativni) alergeni lahko nadomestijo celoten nativni alergen pri kožnem / in-vitro testiranju?**

Pri bolnikih z reakcijo po piku žuželk večkrat najdemo pozitivne sIgE tako proti osi kot tudi proti čebeli. Največkrat je to posledica prisotnosti IgE protiteles proti ogljikovim hidratom. Ta IgE funkcionalno niso aktivna (torej ne morejo sprožiti alergijske reakcije). So pa izjemno široko navzkrižno reaktivna. Najdemo jih le s testi in-vitro (ne pa s kožnimi testi).

V splošni populaciji je >90% UniCAP sIgE proti strupom žuželk lažno pozitivnih (Aberer 2009, EAACI congress). Postavi se vprašanje, zakaj za diagnostiko ne bi raje namesto nativnih uporabljali rekombinantne alergene. Izkaže se, da imajo rekombinantni alergeni precej manjšo diagnostično občutljivost od nativnih. Eden od razlogov je, da imajo rekombinantni alergeni drugačno terciarno strukturo od nativnih alergenov. Razlog je odsotnosti potransklacijskih sprememb in odsotnost ogljikohidratnih epitopov. Drugi razlog je, da so nekatere osebe senzibilizirane zgolj za epitope, ki jih ni v pripravkih rekombinantnih testov.

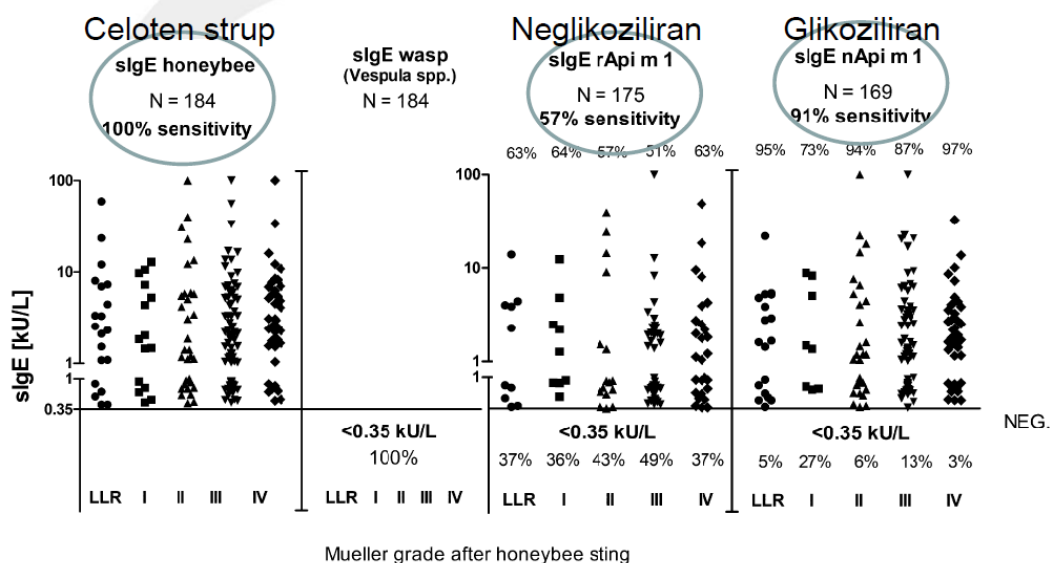
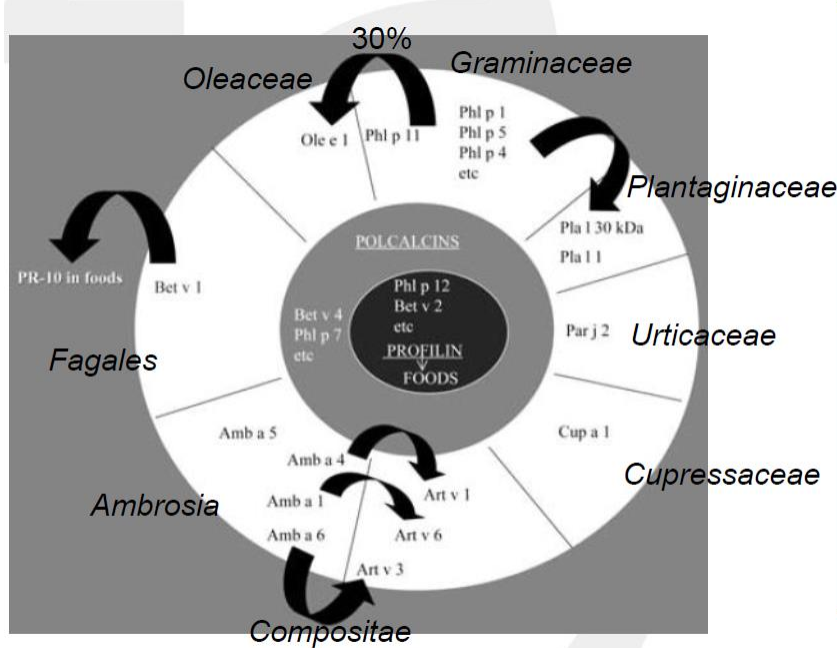


FIG 1. Honeybee venom, wasp venom, rApi m 1, and nApi m 1 CAP-FEIA sIgE measurements in patients with honeybee venom allergy. LLR, Large local reaction.

Pri bolnikih, alergičnih za pršico (sIgE UniCAP >1kIU/L), so z uporabo preh alergenov (Der p1, Der p2 in Der p10) dosegli 94% občutljivost (Bronnert M. Clin Exp Allergy 2012;42,1406–15.).

Sklenemo lahko, da je občutljivost testov z rekombinantnimi alergeni je manjša, kot je občutljivost testov z (dobrimi) nativnimi epitopi (lahko zgrešimo bolnika). So slabi presejalni testi. Je pa specifičnost testov z rekombinantnimi alergeni (predvsem če niso glikozilirani) veliko večja, kot je specifičnost testov z nativnimi epitopi (ni lažno pozitivnih). Torej so dobri potrditveni testi.

## Senzibilizacija s cvetnim prahom



◦ Značilni za vrsto, navzkrižni znotraj družine

• Navzkrižni v skupini alergenov (več vrst cvetnega prahu)

• Široko navzkrižni (več vrst cvetnega prahu, hrana rastlinskega izvora, lateks)

R Assero. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012

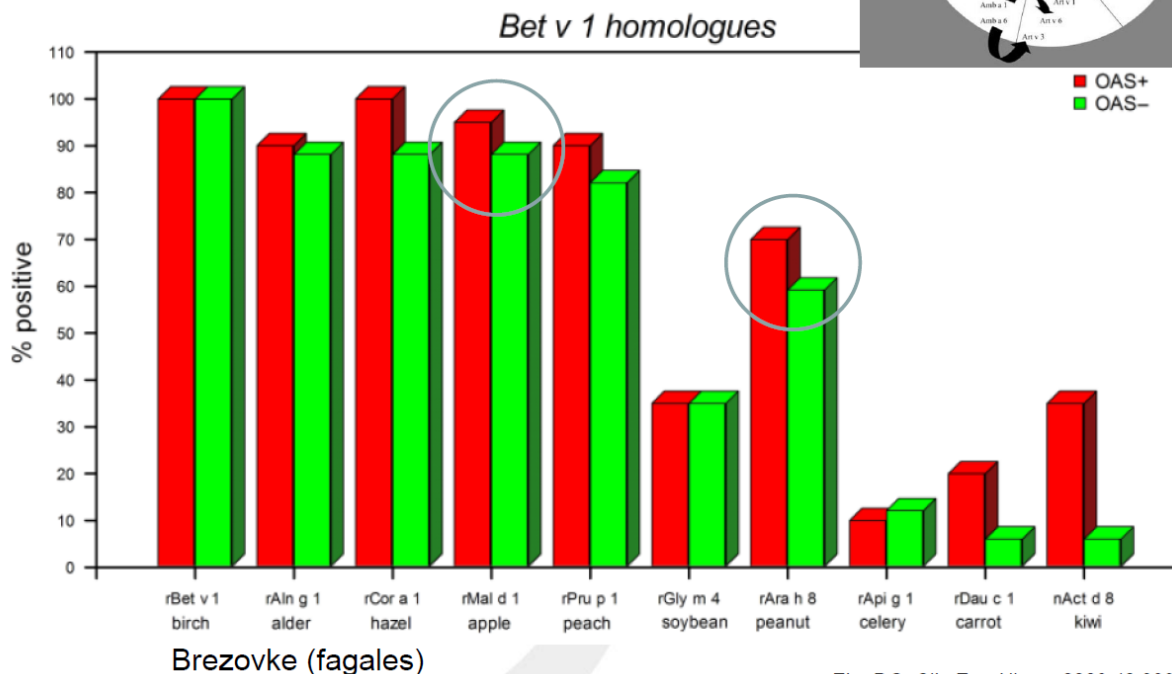
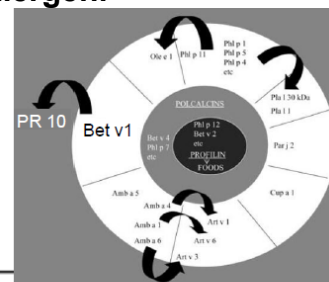
Alegeni, značilni za družine, so praviloma navzkrižni med vrstami iste družine, včasih pa prav nepričakovano povzročijo tudi pozitivne teste s alergeni rastlin, ki jih v geografskem področju bolnika sploh ni. Na primer senzibilizacija z alergenom trave Phl p11 naredi pozitivne teste s cvetnim prahom oljke. Phl p4 pa s cvetnim prahom platane. Med bolniki z alergijo za cvetni prah ima 10% pozitivne teste s polkalcini (25% od njih ima tudi simptome zaradi te senzibilizacije), 20% pa s profilini (10% od njih ima tudi simptome zaradi te senzibilizacije), predvsem so to bolniki, ki imajo pozitivne teste s številnimi vrstami peloda.

### Imunoterapija polisenzibiliziranega bolnika

Bolniki senzibilizirani s profilinom ali polkalcinom imajo lahko težave ob cvetenju številnih rastlin. Učinkovitost imunoterapije pri polisenzibiliziranih je odvisna od tega, ali za imunoterapijo uporabimo pravi alergen, torej tistega, ki je izzval senzibilizacijo. SIT z rekombinantnim poglavitnim alergenom seveda za te bolnike ni primerna. Določanje sIgE proti epitopom je zelo smiselna, če nameravamo pri polisenzibiliziranih bolnikih izvajati imunoterapijo z rekombinantnimi alergeni.

## Ugotavljanje navzkrižne reaktivnosti z rekombinantnimi alergeni

Pogostost pozitivnega IgE proti pglavitnemu alergenom pri bolnikih preobčutljivih za brezo



Večina z nekim alergenom senzibiliziranih oseb ima slgE proti pglavitnemu alergenom, so pa pogoste izjeme. Rekombinantni alergeni ne ločijo zanesljivo senzibilizacije od navzkrižne reaktivnosti. Rekombinantni alergeni ne napovedujejo klinične pomembnosti neke senzibilizacije. Vidimo, da imajo bolniki alergični za brezo, ponavadi pozitivne slgE tudi s cvetnim prahom gabra in leske, z jabolkom, breskvijo, sojo, arašidi. Enak profil senzibilizacije ugotovimo pri bolnikih, ki jim jabolko povzroči OAS in bolnikih, ki jabolko dobro prenašajo.

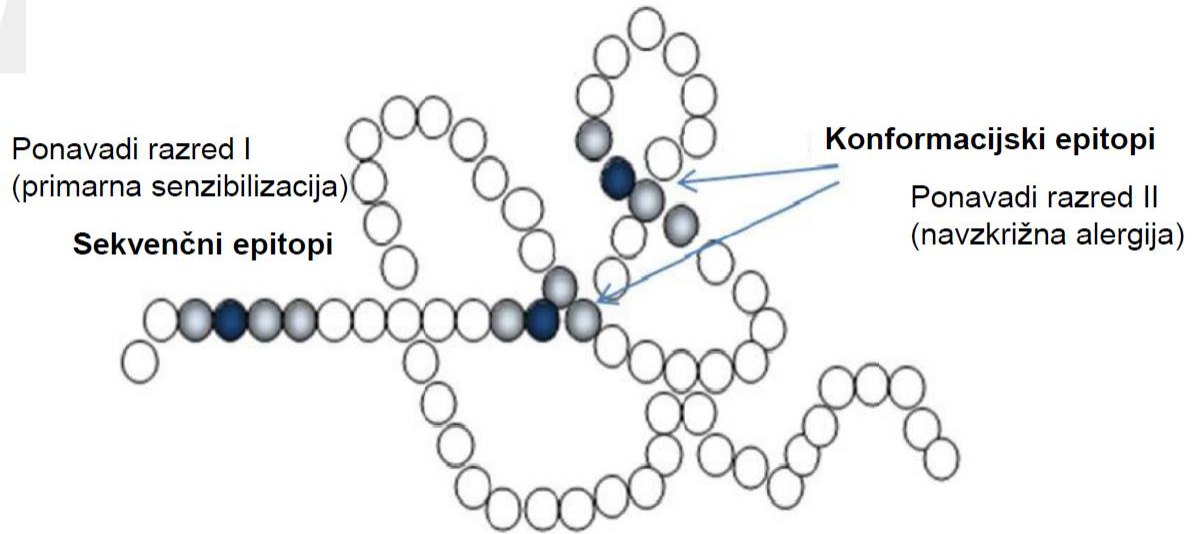
### Plesni

- Enolaza (glikolitični encim): navzkrižna reaktivnost *Cladosporium herbarum*, *Alternaria spp*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum*, *Fusarium solani*, and *Rhodotorula mucilaginosa*. Marker je *Alt a 6 Alternaria spp*
- Mangan-superoksidna dismutasa je pglavitni allergen *Aspergillus fumigatus*. Navzkrižno reagira s *Saccharomyces cerevisiae*, lateksom, človeško MSD
  - Kazalniki senzibilizacije: *Alt a 1* za *Alternaria spp*, *Asp f 1* za *Aspergillus spp*, *Cla h 8* za *Cladosporium herbarum*

### Domače živali

- Pglavitni alergeni so specifični za vrsto: (Fel d 1, Can f 1, ...)
- Serumski albumin je navzkrižen minor alergen sesalcev: mačka (Fel d 2), pes (Can f 3), krava, konj (Equ c 3), svinja, glodalci → bolniki senzibilizirani s serumskim albuminom imajo pozitivne teste s številnimi domačimi živalmi (sesalci).

## Nevarna ali neprijetna alergija?



## Sistemski simptomi



### Veliko tveganje

Table 1: Examples of Class 1 food allergens

Allergenic Sources	Proteins	Nomenclature
Cow's milk	Caseins	Bos d 8
	Lactalbumin	Bos d 4
	Lactoglobulin	Bos d 5
Egg's white	Ovomucoid	Gal d 1
	Ovoalbumin	Gal d 2
Peanut	Vicilin	Ara h 1
	Conglutin	Ara h 2
	I IS Globulin	Ara h 3
Fish	Parvalbumin	Gad c 1
Cod		
Plants	Lipid Transfer Protein	
Apple		Mal d 3
Peach		Pru p 3

### Majhno tveganje

Table 2: Examples of Class 2 food allergens

Allergenic Sources	Proteins	Nomenclature
Apple	Bet v I-like proteins	Mal d 1
Peach		Pru p 1
Celery		Api g 1
Hazelnut		Cor a 1
Banana	Chitinases	Mus a Glucanase
Kiwi, golden		Act c Chitinase
Kiwi, green		Act d Chitinase
Tomato		Lyc e Chitinase
Tomato	Profilins	Lyc e 1
Apple		Mal d 4
Peach		Pru p 4
Celery		Api g 4
Hazelnut		Cor a 2



### **LTP (lipid transfer protein) sindrom**

Marker: slgE proti Pru p3. V Španiji ima 75% teh bolnikov anafilaksijo (breskev, solata, fižol, oreh, lešnik arašidi). 75% jih ima hkrati simptome OAS (oralni alergijski sindrom). 75% jih ima simptomi polinoze. Večina je senzibilizirana preko cvetnega prahu artemizije (Art v 3-LTP) ali platane. (Pascal M. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. Clin Exp Allergy 2012;42,1529–39.)

**Table 4: Vegetables containing LTP**

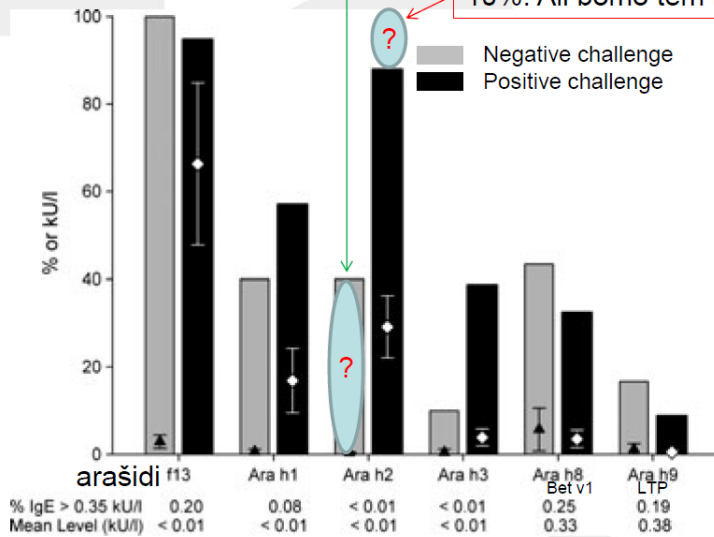
<b>Allergens</b>	<b>Food</b>	<b>Allergens</b>	<b>Food</b>
All c 3	Onion	Lyc e 3	Tomato
Ara h 9	Peanut	Mal d 3	Apple
Aspa o 1	Asparagus	Ory s 14	Rice
Bra o 3	Broccoli	Pru ar 3	Apricot
Bra r 3	Turnip	Pru av 3	Cherry
Cas s 8	Chestnut	Pru d 3	Plum
Cit l 3	Lemon	Pru du 8	Almond
Cit r 3	Mandarin	Pru p 3	Peach
Cit s 3	Orange	Pun g 3	Pomegranate
Cor a 8	Hazelnut	Pyr c 3	Pear
Dau c 3	Carot	Ros r 3	Rose
Fra a 3	Strawberry	Rub i 3	Raspberry
Hel a 3	Sunflower	Tri a 14	Wheat
Hor v 14	Barley	Tri s 14	Spelt
Jug r 3	Walnut	Vit v 1	Grape
Lac s 1	Lettuce	Zea m 14	Corn

**Arašidi**  
Danska

**Arašidi**

90 %: Ali bomo tem rekli, da ne smejo jesti arašidov?

10%: Ali bomo tem rekli, naj jedo arašide?

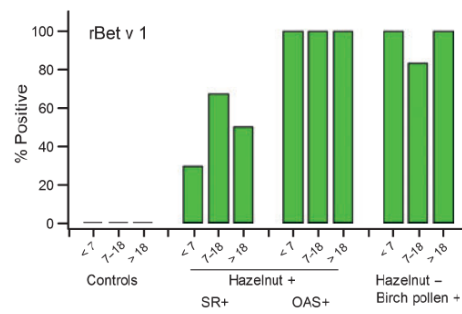
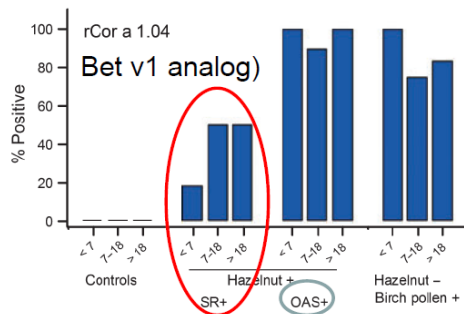
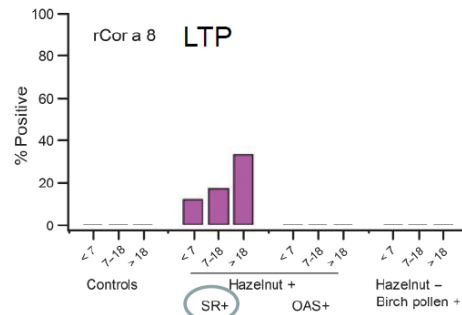
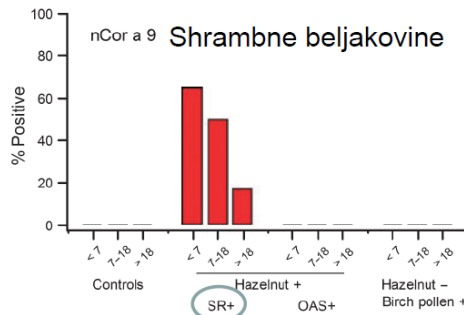


- Ara h1 - shrambni protein (7S globulin)
- Ara h2 - shrambni protein (2S albumin) → anafilaksija
- Ara h3 - shrambni protein (11S globulin)
- Ara h8 – PR-10 (navzkrižnost z brezo)→OAS
- Ara h9 - LTP

Eller E, Bindslev-Jensen C. Allergy 2013;68:190–194

**Lešniki**  
Belgija

**Lešnik**



De Knop KJ. Ped Allergy Immunol 2011

## Pršice

# Pršice

- Alergeni skupine 1 (cisteinske proteaze) Der p 1 in Der f 1, navzkrižno reagirajo med pršicami
- Alergeni skupine 2, Der p 2 in Der f 2
- Tropomiozin (Der p 10, Der f 10), je pan-allergen nevretenčarjev. **Anafilaksija.**

Table 2: Tropomyosins

Allergens		Sources
Pen i 1	<i>Penaeopenaeus indicus</i>	Shrimps
Pen a 1	<i>Farfantepenaeus aztecus</i>	
Pan s 1	<i>Panulirus stimpsoni</i>	
Met e 1	<i>Metapenaeus ensis</i>	
Hom a 1	<i>Homarus americanus</i>	Lobster
Cha f 1	<i>Charybdis feriatus</i>	Crab
Ani s 3	<i>Anisakis simplex</i>	Worms
Asc s 3	<i>Ascaris lumbricoides</i>	
Bla g 7	<i>Blattella germanica</i>	Cockroaches
Per a 7	<i>Periplaneta americana</i>	
Per f 7	<i>Periplaneta fuliginosa</i>	
Chi k 10	<i>Chironomus kienisii</i>	Midge
Lep s 1	<i>Lepisma saccharina</i>	Silverfish
Dro m 7	<i>Drosophila melanogaster</i>	Fly
Blo t 10	<i>Blomia tropicalis</i>	
Der f 10	<i>Dermatophagoides farinae</i>	
Der p 10	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	
Der g 10	<i>Dermanyssus gallinae</i>	
Lep d 10	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	
Tyr p 10	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	
Cra g 1	<i>Crassostrea gigas</i>	Oyster
Hal d 1	<i>Haliotis diversicolor</i>	Abalone
Hel as 1	<i>Helix aspersa</i>	Snail
Tur c 1	<i>Batillus cornutus</i>	Mussels
Myt e 1	<i>Mytilus edulis</i>	
Myt g 1	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	
Oct v 1	<i>Octopus vulgaris</i>	Octopus
Mim n 1	<i>Mimachlamys nobilis</i>	Clams

## Kivi

- Act d1 (cisteinska proteaza) primarna senzibilizacija → anafilaksija
- Act d8 (Bet v1 analog) → OAS
- Act d9 (profilin, trave) → OAS
- Act d10 (LTP)
- Act d11 (analog lateksa)

## Lateks

Table 6: Allergens linking latex allergy to fruit reactivity

Sensitizer			Elicitors	
Source	Allergen	Common names	Sources	Name
Latex	Hev b 2	Glucanase	Olive tree	Ole e 9
			Bell Pepper	Cap a Glucanase
	Hev b 6	Hevein-like Domain	Turnip	Bra r 2
			Obeche	Trip s I
			Banana	Mus xp Chitinases
				Mus xp Hevein
			Acerola	Mal g Hevein
		Avocado	Pers a I	
				Pers a Hevein
	Hev b 11	Chitinases Class I	Kiwi	Act c Chitinase
			Act d Chitinase	
	Tomato		Lyc e Chitinase	
	Chestnut		Cas s 5	
Hev b 7	Profillin	Potato	Sola t I	
Hev b 8		Mugwort	Amb a 8	
		Birch	Bet v 2	

## Kurje jajce

Reakcija tudi po pečenem jajcu

Table 1 Major egg white allergens<sup>a</sup>

Allergen	Common name	Constitute (%)	Mw (kDa)	Carbohydrate (%)	IgE binding activity		
					Heat-treated	Digestive enzyme-treated	Allergenic activity
Gal d 1	Ovomucoid	11	28	25	Stable	Stable	+++
Gal d 2	Ovalbumin	54	45	3	Unstable	Unstable	++
Gal d 3	Ovotransferrin/conalbumin	12	76.6	2.6	Unstable	Unstable	+
Gal d 4	Lysozyme	3.4	14.3	0	Unstable	Unstable	++

- Rumenjak
- Gal d5 (serumski albumin) → sindrom ptič/jajce

### **A nam CRD pomaga pri klinični presoji?**

- Anafilaksija, po anamnezi alergen ni jasen.
  - Številni kožni testi so pozitivni (pelod, arašidi, moka...): CRD lahko nakažejo rešitev (LTP, tropomiozin...)
  - Kožni testi so vsi negativni: CRD verjetno ne bo pomagal.
- Skrining kožni testi alergije pokažejo pozitiven rezultat s potencialno nevarnim (za anafilaksijo) alergenom, preiskovanec pa nima težav (na primer arašidi): Pozor- Ne testirati z alergeni, katerih rezultat nas ne zanima, na primer vključitev arašida ali soje v standardno serijo za bolnike z rinitisom. CRD sicer precej zanesljivo pokaže, ali je pri bolniku veliak ali majhna verjetnost težke reakcije po tem alergenu.
- Odločanje o imunoterapiji pri bolniku z veliko pozitivnimi testi alergije z inhalacijskimi alergeni: DA

### **Kaj pričakujemo od dodatnih metod alergološke diagnostike:**

- Da ima večjo občutljivost kot nativni alergen. NE.
- Da loči klinično pomembno od klinično nepomembne senzibilizacije: Statistično da, za posameznega bolnika pa ne.
- Da loči senzibilizacijo od navzkrižne reaktivnosti: Včasih
- Da napoveduje teže alergijske reakcije: Statistično da, za posameznega bolnika pa ne.
- Da ni treba delati provokacijskih testov: Napove veliko verjetnost težkih reakcij, nikakor pa težkih reakcij ne izključi.

## Katere alergene rabimo?

V literaturi ni najti navodil, katere rekombinantne alergene je smiselno uporabljati za CRD. Večino problemov bomo rešili, če bomo s premislekom naročili enega ali nekaj od teh slgE:

- Anafilaksija „brez pika“
  - LTP: Pru p3
  - Tropomiozin
  - Arašidi: Ara h2
  - Lešnik Cor a1
  - Hev b6
  - Act d1
  - Omega 5 gliadin
- Anafilaksija po piku
  - Api m1, Ves v1, Ves v5
- Številni pozitivni testi *IN-VITRO* z različnimi vrstami peloda in hrane
  - Polkalcin: Phl p7
  - Profilin: Phl p12
  - Ogljikohidratni epitopi MUX F3
- Številni pozitivni KOŽNI testi z različnimi vrstami peloda
  - Polkalcin: Phl p7
  - Profilin: Phl p12
- Izbira alergena za imunoterapijo pri polisenzibiliziranih
  - Polkalcin: Phl p7
  - Profilin: Phl p12
  - Ogljikohidratni epitopi MUX F3
  - Phl p1, Phl p5
  - Bet v1
  - Amb a1
  - Art a1

## Zaključek

Obravnava bolnika z alergijsko boleznijo še vedno temelji na kliničnih kriterijih (anamnezi). Uporaba CRD v raziskavah nam je osvetlila mehanizme alergijskih reakcij, zato

- lahko bolj suvereno vrednotimo bolnikove klinične podatke in rezultate kožnih vbodnih testov.
- so naša navodila bolniku BOLJ VERJETNO pravilna

Vrednotenje kompleksnih rezultatov CRS, kot je na primer test ISAC pa se svetuje, da naj bo le v rokah izkušenih alergologov.

## **UPORABA REKOMBINANTNIH ALERGENOV V DIAGNOSTIKI ALERGIJSKIH BOLEZNI: KAJ LAHKO LABORATORIJ PONUDI?**

Doc. dr. Peter Korošec

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

[peter.korosec@klinika-golnik.si](mailto:peter.korosec@klinika-golnik.si)

V zadnjih letih rekombinantni alergeni (komponente) postopoma prehajajo iz raziskovalnih laboratorijev v klinično prakso. Ključen pogoj za ta razvoj je poglobljeno znanje in boljše razumevanje strukture, epitopov, navzkrižnosti, primerljivih skupin, CCD-jev in alergogenosti posameznih komponent. Tako imamo na nivoju posameznih IgE določitvev ali pa ISAC mikromreže za *in vitro* uporabo trenutno na voljo več kot 60 rekombinantnih alergenov. Drugo pomembno področje pa je imunoterapija, kjer so v zadnji fazi registracije prvi pripravki rekombinantnega izvora. Pri tem razvoju, predvsem na nivoju rekombinantnih alergenov, vezanih na strup kožekrilcev, aktivno in uspešno sodelujemo tudi slovenski raziskovalci (1-3).

### *Tehnologija in razlike*

Klasični alergen (vir) sestavljajo različne komponente, ki povzročajo IgE senzibilizacijo. Ta IgE protitelesa so lahko pomembna ali pa nepomembna (npr. določena navskrižna ali pa brez alergogene aktivnosti zaradi vezave na ogljikohidratni epitop ) za nastanek alergijske bolezni in ko merimo protitelesa proti klasičnim alergenom, ne vemo, na katere komponente se IgE protitelesa vežejo. Rekombinantni alergeni pa predstavljajo posamezne definirane komponente, narejene v bakterijskem ali evkariontskem sistemu.

Rekombinantna tehnologija se je razvila v 80. letih, ko je kloniranje cDNA iz mRNA omogočilo produkcijo prvega rekombinantnega alergena (prvi tak primer je bil r Der p 1). Sedaj rekombinante lahko pridobivamo v dveh različnih bioloških sistemih. V primeru prokariontskega sistema (večinoma *E. coli*) so rezultat alergeni, ki niso glikozilirani. Po eni strani je prokariontska produkcija relativno preprosta in cenovno ugodna, izogneš se tudi potencialno navzkrižno reaktivnim in/ali klinično nepomembnim ogljikohidratnim epitopom. Po drugi strani pa izguba glikozilacije v določenih primerih lahko vpliva na zvijanje proteinov ter s tem na njihovo terciarno strukturo, ki je osnova za epitopsko funkcionalnost. Posledično imajo nekateri taki alergeni lahko nizko senzitivnost (2). Druga možnost je produkcija rekombinantnih alergenov v evkariontskih sistemih, predvsem v z bakulovirusom okuženih celičnih linijah žuželk, lahko pa tudi v kvasovkah. Ta produkcija je dražja in mnogo bolj kompleksna. Produkt je glikoziliran in ima enake epitopske značilnosti kot naravne determinante. Vendar vezava IgE na klinično nepomembne ogljikohidratne epitope, ki jih vsebujejo tako naravni kot tudi glikozilirani rekombinantni alergeni, lahko povzroči lažno pozitivne rezultate, kar potencialno lahko zmanjšuje njihovo specifičnost. Da bi se izognili tej omejitvi, se je pred kratkim pojavila tudi tretja, najbolj napredna možnost. To je proizvodnja rekombinantnih alergenov brez N-glikozirajočega vezavnega mesta, ki se prav tako izvaja v celičnih linijah žuželk. V tem primeru ima rekombinant primerljive epitopske značilnosti kot naravne determinante, a je brez navzkrižno reaktivnih in/ali klinično nepomembnih ogljikohidratnih epitopov (2). Četrta povsem ločena možnost pa je produkcija rekombinantnih alergenov za terapevtsko uporabo, torej za imunoterapijo. Gre za to, da so ti rekombinantni alergeni modificirani (hipoalergeni npr. zaradi fuzije z



nealergogenimi peptidi, fragmentacije, polimerizacije, različne terciarne strukture itd.) v smer nizke IgE aktivnosti in spodbujanja visokega IgG odziva.

Rutinski proizvajalci so pri produkciji rekombinantnih alergenov stopenjsko orientirani. To pomeni, če ima neglikoziliran rekombinantni alergen primerno terciarno in epitopsko strukturo, kot so primeri Bet v 1, Phl p 5 ali Ara h 2, se rekombinant proizvaja v prokariotskem sistemu, kot je *E. coli*. Če pa je ta struktura neprimerna, kot sta primera Ves v 5 ali Ves v 1, se proizvaja v kompleksnejših celičnih linijah žuželk, za ta dva alergena gre celo za obliko brez N-glikozirajočega vezavnega mesta (2). Včasih je problem, da proizvajalci ne deklarirajo, v kateremu biološkem sistemu se rekombinant proizvaja, kar je lahko ključno za interpretacijo senzitivnosti oziroma specifičnosti produkta. Pogosto se tudi dogaja, da proizvajalec zaradi patentnih omejitev rekombinantni alergen spremeni, tega pa pri samem produktu ne deklarirajo.

### *Kako lahko merimo specifične IgE za rekombinantne alergene*

Največji proizvajalec trenutno ponuja približno 60 različnih rekombinantnih alergenov (komponent) za rutinsko uporabo. Isti proizvajalec ponuja tudi približno 60 nativnih komponent, izoliranih iz različnih alergijskih virov. Drugi večji proizvajalec ponuja le nekaj več kot 10 izoliranih nativnih komponent. Glede rekombinantnih alergenov, pa tudi nativnih komponent, je torej na tržišču trenutno monopolno stanje.

IgE reaktivnost za rekombinantne alergene se lahko ugotavlja kvantitativno z dokazovanjem posamezne komponente na nivoju CAP-FEIA sistemov ali pa semi-kvantitativno, večparametersko, na nivoju ISAC mikromreže, imenovane tudi »alergočip«. ISAC mikromreža (ang. *Immuno Solid-phase Allergen Chip*; Thermo Fisher Scientific, Švedska) je napredna *in vitro* diagnostična metoda, ki temelji na

tehnologiji biočipov oziroma proteinskih mikromrež. Na Kliniki Golnik ISAC tehnologijo uporabljamo že od samega začetka rutinske dostopnosti (od leta 2010), s tem, da je na začetku tehnologija imela kar nekaj »otročkih bolezni«, ki so jih odpravili šele v letu 2012 s tako imenovanim ISAC2 »alergočipom«.

ISAC omogoča določanje prisotnosti specifičnih IgE protiteles proti širokemu spektru rekombinantnih in nativnih alergenskih komponent. Poleg tega za hkratno določanje sIgE proti 112 alergenom iz 51 različnih virov zadostuje že izredno majhna količina, 30 µl bolnikovega seruma ali plazme. Alergeni na ploščici so vrstno specifični ali navzkrižno reaktivni. Vrstno specifične alergenske komponente nakazujejo primarno IgE senzibilizacijo. Navzkrižno reaktivne komponente pa predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov. ISAC je semi-kvantitativna metoda, rezultati so izraženi v arbitrarnih enotah ISU (ang. *ISAC Standardised Units*) v območju od 0,3 do 100 (1). Zaradi velike količina podatkov, pridobljenih z ISAC testiranjem, interpretacija zahteva poglobljeno znanje alergologije in poznavanje lastnosti posameznih alergenov, med drugim je pomembna tudi družina proteina, za katero je posameznik senzibiliziran. Zapis rezultatov je razdeljen po skupinah, in sicer v prvi vrsti na skupine alergenov, ki so vrstno specifični za različno hrano, inhalacijske alergene ter za druge vrstno specifične alergene, kot so strupi žuželk. Sledijo navzkrižno reaktivne komponente, ki jih predstavljajo različne družine proteinov: serumski albumin, tropomiozin, LTP, PR-10 in profilin ter ogljikohidratne determinante (CCD-ji).

Prednost ISAC analize je, da nam istočasno poda natančno informacijo o primarni in/ali navzkrižni senzibilizaciji z raznolikimi viri alergenov. Ta pristop je lahko uporaben predvsem v kompleksnih primerih z nekonsistentno anamnezo, pri

polisenzibilizaciji ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo.

*Dva modela navzkrižne senzibilizacije, ki so jih natančno opredelili rekombinatni alergeni*

*LTP skupina (lipid transfer protein)*

Senzibilizacija za LTP je povezana z reakcijami za različno sadje, oreške in zelenjavo, predvsem v mediteranski regiji (prve publikacije so jo vezale na breskev), redkeje pa se te reakcije pojavljajo v centralnem in v severnem delu Evrope.

Pomembno je razumevanje, da LTP senzibilizacija lahko povzroča tudi sistemske alergijske reakcije in da je LTP stabilen protein, odporen na visoko temperaturo, zato je alergogena tudi kuhana hrana. Pomembni predstavniki LTP skupine so Pru p 3 iz breskev (paziti je treba na zamenjavo z Pru p 1, ki spada v PR-10 skupino), Ara h 9 iz arašidov, Cor a 8 iz lešnikov, pa tudi Tria a 14 iz bele moke.

*PR-10 skupina (Bet v 1 analogi)*

V Severni in Centralni Evropi je pelod breze in sorodnih dreves eden pogostejših vzrokov za IgE senzibilizacijo, povezano predvsem z respiratornimi simptomi.

Poglavitni alergen breze je Bet v 1, ki pa spada v široko skupino PR-10 proteinov.

PR-10 se nahaja v zelo različni hrani rastlinskega izvora (sadje, oreščki, zelenjava) in zaradi svoje navzkrižnosti lahko povzroča lokalne simptome, kot je na primer oralni alergijski sindrom. PR-10 proteini so termolabilni, torej s kuhanjem njihova alergogenost izzveni. Poglavitni predstavniki PR-10 skupine so Mal d 1 iz jabolka, Pru p 1 iz breskev, Gly m 4 iz soje, Cor a 1 iz lešnikov, Dau c 1 iz korenja, Act d 8 iz kivija, Ara h 8 iz arašidov in Api g 1 iz zelene.

1. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, Kosnik M, Valenta R. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1300-1307.
2. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Eržen R, Zidarn M, Kosnik M. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):671-3.
3. Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Silar M, Zidarn M, Košnik M. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of *Vespula* venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May;129(5):1406-8.

# ALERGIJSKE REAKCIJE NA PERIANESTEZIJSKE UČINKOVINE

Vesna Novak Jankovič

## Uvod

V perioperativnem obdobju je kirurški bolnik izpostavljen številnim zdravilom in učinkovinam, ki lahko povzročijo alergične reakcije. Anesteziolog kot specialist perioperativne medicine mora biti seznanjen s patofiziologijo alergičnih reakcij, z učinkovinami, ki so najbolj pogosti povzročitelji alergičnih reakcij, s klinično sliko in načini zdravljenja. Anafilaksija je akutna alergična reakcija, pri kateri ponovni stik z majhnimi odmerki antigena preko protiteles IgE na mastocitih in bazofilnih levkocitih povzroči sproščanje potentnih vnetnih posrednikov kar lahko vodi do šoka in smrti (1). Izraz anafilaksija (ana-proti; prophylaxis-preprečitev) sta prvič uporabila Charles Richet in Paul Portier leta 1902, da bi opisala nastanek šoka s smrtnim izidom pri psih po ponovnem vbrizganju antigena (2). O anafilaktoidnih reakcijah govorimo takrat, kadar v mehanizmu nastanka reakcij niso vključena protitelesa IgE, klinično pa jih ni mogoče razlikovati od značilnih anafilaktičnih reakcij (3). Alergične reakcije lahko ogrozijo preživetje v perioperativnem obdobju. Zato je pomembno zgodnje prepoznavanje kliničnih znakov alergičnih reakcij, takojšnje ukrepanje in zdravljenje, da bi preprečili usodne posledice (4).

## Epidemiologija

V razvitih državah opisujejo porast pogostnosti pojavljanja alergičnih reakcij v perioperativnem obdobju. Največ poročil v literaturi je iz Francije, Avstralije, Nove Zelandije in Velike Britanije (5,6,7,8). To je odraz aktivne zdravstvene politike s sistematskim kliničnim in laboratorijskim preiskovanjem sumljivih primerov.

Pričakovana pogostnost alergičnih reakcij je 1:10 000 do 1:20 000 anestezij, smrtnost pa od 3,5 % do 4,7 % (9). Najbolj pogosti povzročitelji alergičnih reakcij so mišični relaksanti (69,2 %) in lateks (12,1 %)(5). Med mišičnimi relaksanti sta največkrat povzročitelja sukcinilholin in rokuronij. Pričakovana pojavnost alergičnih reakcij na mišične relaksante je 1:6500 splošnih anestezij (10).

## **Patofiziologija**

Normalni imunski odgovor je zaščitni mehanizem, ki ščiti organizem pred tujimi antigeni (bakterije, virusi, paraziti, gljive). Včasih so imunske reakcije, posredovane s protitelesi, škodljive za organizem; to so preobčutljivostne reakcije (1).

### **Preobčutljivostna reakcija tipa I**

Po izpostavljanju določenemu antigenu se limfociti B pretvorijo v plazemske celice in začnejo izločati protitelesa IgE. Čeprav imajo imunoglobulini IgE v serumu kratko razpolovno dobo (2-3 dni), ostanejo vezani na mastocitih in bazofilnih levkocitih tedne in mesece. Tvorba imunoglobulinov IgE je genetsko pogojena; pri bolnikih s povečano nagnjenostjo k nastanku alergij (atopiki) se po izpostavitvi prahu, pršici, pelodu itd. imunoglobulini pojačano izločajo. Kadar sta dve molekuli IgE na površini mastocita ali bazofilnega levkocita povezani z antigenom, pride do razpada (degranulacije) celic in sproščanja vnetnih posrednikov (histamina, triptaze, citokinov, prostaglandinov, levkotrienov itd.), ki povzročajo znake alergične reakcije. Zaradi preobčutljivostne reakcije tipa I se razvijejo seneni nahod, zunanja (ekstrinzična) astma, urtikarija in anafilaksija (1). Molekula mišičnega relaksanta vsebuje dva nastavka (epitopa) – (kvarterna amonijeva iona), zato se lahko povežeta dve molekuli IgE na površini mastocitov in bazofilnih levkocitov s posledičnim razpadom in sproščanjem posrednikov anafilaksije (5).

### **Preobčutljivostna reakcija tipa II**

Protitelesa IgG in IgM se vežejo na specifične antigene na površini celic. Ta protitelesa s pomočjo aktivacije komplementa ali vezave s celicami ubijalkami lahko sprožijo citotoksično reakcijo. Primera za ta tip alergičnih reakcij sta avtoimunska hemolitična anemija in miastenija gravis (1).

### **Preobčutljivostna reakcija tipa III**

V kolikor pride do vezave antigena in specifičnega protitelesa, se tvorijo imunski sklopi (kompleksi). Kronične okužbe in avtoimunske bolezni vodijo do stalne prisotnosti antigena in tvorbe imunskih sklopov ter njihovega kopičenja v tkivih. Komplement omogoča razgradnjo imunskih sklopov in v primerih njegovega primanjkljaja se netopni imunski sklopi odlagajo v tkivih. Primeri za ta tip preobčutljivostnih reakcij so vaskulitisi, glomerulonefritisi, lupus eritematode itd. (1).

### **Preobčutljivostna reakcija tipa IV**

Poškodba tkiva lahko nastane kot rezultat celično posredovane imunske reakcije z limfociti T. To je podlaga za nastanek kontaktnega dermatitisa, tuberkulinske preobčutljivosti in granulomatoznih vnetij (1).

### **Neimunsko sproščanje histamina**

Različni antigeni, s katerimi pride bolnik v stik v perioperativnem obdobju, lahko povzročijo neimunsko pogojeno razgradnjo mastocitov s posledičnim sproščanjem histamina. Vensko dajanje morfina, atrakurija, tiopentala in vankomicina lahko sprošča histamin s posledično vazodilatacijo in urtikarijo (11).

## **Perianestezijske učinkovine, ki lahko povzročijo alergične reakcije**

### **Mišični relaksanti**

Kot je že omenjeno, so najbolj pogosti povzročitelji alergičnih reakcij v perioperativnem obdobju mišični relaksanti. Na prvih mestih sta sukcinilholin in rokuronij, za njima pa vekuronij in pankuronij, medtem ko je atrakurij na zadnjem mestu (5).

### **Hipnotiki**

Tiopental lahko povzroči anafilaktoidno reakcijo z neimunskim sproščanjem histamina (12), čeprav so dokazali tudi njegov vpliv na protitelesa IgE (13). V zadnjem času so opisali tudi alergične reakcije na propofol (14) in midazolam (5). V literaturi ne navajajo alergičnih reakcij na etomidat in ketamin.

## **Opioidni analgetiki**

Prave alergične reakcije na morfin, kodein, meperidin, fentanil in njegove derivate v literaturi navajajo redko, pogosteje pa povzročajo nespecifično sproščanje histamina (9).

## **Lokalni anestetiki**

Alergične reakcije na lokalne anestetike so relativno redke, kljub njihovi pogosti uporabi. Esterski lokalni anestetiki in njihov presnovek paraaminobenzojeva kislina povzročajo bolj pogosto alergične reakcije kot amidni lokalni anestetiki. Konzervanti, dodani lokalnim anestetikom (metabisulfit, metilparaben), lahko povzročijo alergične reakcije (15).

## **Antibiotiki**

Dobro je znano dejstvo, da penicilin, cefalosporini in ostali antibiotiki povzročajo anafilaktične reakcije. V zadnjem času narašča uporaba vankomicina v klinični praksi in v zvezi s tem se pojavljajo opisi alergičnih reakcij nanj (16).

Protamin in aprotinin se pogosto uporabljata v srčnožilni kirurgiji in lahko povzročata anafilaktične reakcije (17).

## **Lateks**

Alergija na lateks zaseda drugo mesto med povzročitelji anafilaktičnih reakcij v perioperativnem obdobju (5). Izdelki iz naravne gume so zelo razširjeni v vseh okoljih vsakodnevnega življenja, tudi v bolnišnicah uporabljamo veliko pripomočkov in materialov, ki vsebujejo lateks. Alergične reakcije na lateks pa niso v porastu samo pri bolnikih, marveč tudi pri zdravstvenem osebju. Pri otrocih z mielomeningokelo ali težjimi prirojenimi napakami urogenitalnega sistema, so pogoste alergične reakcije na lateks (18). Senzibilizacijo na lateks povzročajo pogosti stiki sluznice in kože z gumo (rokavice, katetri). Podatek, da je bolnik občutljiv na banane, kivi ali avokado povečuje tveganje za alergijo na lateks.



## Klinična slika

Če organizem pride v stik z določenim antigenom, v nekaj sekundah ali minutah nastanejo alergične reakcije, ki so nepredvidljive tako glede na čas nastanka kot tudi glede na stopnjo kliničnih simptomov. Znaki alergične reakcije so lahko blagi ali pa pride do razvoja šokovnega stanja, dihalnega ali srčnega zastoja ter smrti (tabela 1). Klinično ne moremo razlikovati ali gre za anafilaktično ali anafilaktoidno reakcijo, čeprav so pogosto klinični znaki pri anafilaktičnih reakcijah bolj izraženi (9). Alergična reakcija se v perioperativnem obdobju lahko pojavi kadarkoli, do razvoja znakov pa pride v nekaj minutah (2-20 min) po stiku organizma z določenim antigenom. Med anestezijo so pogosti znaki zmanjšanja krvnega tlaka, motnje srčnega ritma, porast upora v dihalnih poteh, zmanjšanje nasičenosti periferne krvi s kisikom in zmanjšanje koncentracije izdihanega CO<sub>2</sub>.

**Tabela 1. Klinični simptomi in znaki alergičnih reakcij**

<b>Organski sistem</b>	<b>Simptomi</b>	<b>Znaki</b>
Koža in sluznice	Koža srbi in peče	Urtikarija Edem kože in sluznic Eritem
Dihala	Dispnea	Kašelj Bronhospazem Laringealni edem Pljučni edem Dihalna odpoved
Srce in ožilje	Razbijanje srca (palpitacije), Bolečina za prsnico	Hipotenzija Motnje ritma Pljučna hipertenzija Zastoj srca
Osrednje živčevje	Vrtoglavica Šumenje v ušesih	Zmedenost Izguba zavesti
Prebavila	Trebušni krči	Driska



## Zdravljenje

Takoj moramo prenehati z dajanjem antigena, ki naj bi bil vzrok za alergijo. Bolniku dajemo 100 % kisik. Če ni intubiran, ga po potrebi intubiramo. Prenehamo z dajanjem anestezijskih učinkovin. Dajemo infuzije kristaloidov, raje kot koloidov, ki imajo alergogene učinke. Način dajanja in odmerki adrenalina so odvisni od klinične slike.

Če je potrebno, dajemo na temelju hemodinamskih spremenljivk neprekinjeno infuzijo vazoaktivnih in inotropnih učinkovin (adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin itd.). Dajemo inhalacije bronhodilatacijskih vzburjevalcev receptorjev  $\beta_2$  in kortikosteroide (metilprednisolon, hidrokortizon) i.v.. Pri srčnem in dihalnem zastoju izvajamo postopke oživljanja. Težka klinična slika terja invazivni hemodinamski monitoring (neposredno merjenje arterijskega tlaka, vstavitve osrednjega venskega in pljučnega katetra, uporabo skozipožiralnične (transezofagealne) ehokardiografije). Bolnik, ki je dobil splošno ali področno anestezijo, ima v določeni meri zavrto simpatično živčevje. V primerih hude pljučne hipertenzije in odpovedi desnega dela srca je koristno dajanje zaviralcev fosfodiesteraze in prostaglandina PGE1. Vsak bolnik po hujši obliki anafilaktične reakcije mora biti vsaj za 24 ur sprejet v enoto za intenzivno zdravljenje, ker se znaki alergične reakcije lahko ponovijo.

Med samim dogodkom ne smemo pozabiti vzeti vzorca krvi za analizo triptaze, encima, ki se sprošča iz aktiviranih mastocitov in je prisoten v krvi do 6 ur po dogodku. Histamin je prisoten v serumu samo eno uro po dogodku. V krvi lahko določamo tudi specifična protitelesa IgE z radioimunskimi preiskavami (19). Pooperativno testiranje se izvaja približno 6 tednov po dogodku in zajema vbodni in kožni test ter teste za izzivanje alergične reakcije (provokacijski test).

Združenje anesteziologov Velike Britanije in Irske je na svojih spletnih straneh objavilo obravnavo bolnikov s perioperativno anafilaksijo (Tabela 2)(20).

### **Tabela 2. Zdravljenje in obravnava anafilaktične reakcije v perioperativnem obdobju**

**a. takojšnje ukrepanje**

- Izvajanje temeljnih postopkov oživljanja – ABC (dihalna pot, dihanje, cirkulacija)
- Takojšnja prekinitvev dajanja vseh potencialnih povzročiteljev alergične reakcije; v kolikor je potrebno vzdrževanje anestezije to nadaljujemo z inhalacijskim anestetikom
- Klic na pomoč
- Intubacija in ventilacija s 100 % kisikom
- Dvig bolnikov nog
- Izvajanje nadaljnjih postopkov oživljanja
- Adrenalin i.v.: odrasli 50 µg (0,5 ml v 1:10000 raztopini); otroci 1 µg/kg telesne teže (0,1 ml/kg v 1:100000 raztopini); v kolikor je potrebno, dajemo adrenalin v kontinuirani venski infuziji
- Dajanje kristaloidov, fiziološke raztopine ali Ringer: odrasli od 500-1000 ml, otroci 20 ml/kg

**b. nadaljnje ukrepanje**

- klorfeniramin: odrasli 10 mg, otroci 6-12 let 5 mg, otroci od 6 mesecev do 6 let 2,5 mg in otroci mlajši od 6 mesecev 250 µg/kg telesne teže
- hidrokortizon i.v.: odrasli 200 mg, otroci 6-12 let 100 mg, otroci od 6 mesecev do 6 let 50 mg in otroci mlajši od 6 mesecev 25 mg
- perzistentni bronhospazem tretiramo z inhalacijami salbutamola in/ali infuzijo aminofilina

**c. preiskave**

- krvni vzorec (5-10 ml krvi) za določanje encima triptaze takoj po pojavu simptomov, drugi vzorec 1-2 uri po pojavu simptomov in tretji vzorec 24 ur po pojavu simptomov (za merjenje bazalnih vrednosti triptaze)

**d. nadaljnje preiskave**

- določanje specifičnih imunoglobulinov
- prijava alergične reakcije

## **Predoperativna priprava**

Potrebni so natančna anamneza in laboratorijsko testiranje (kožni testi, testi za izzivanje alergičnih reakcij in določanje specifičnih imunoglobulinov IgE). V primeru nepojasnjenih alergičnih reakcij pri prejšnjih anestezijah se moramo izogibati uporabi mišičnih relaksantov in lateksa. Podatki o koristnosti zaščite s kortikosteroidi in zaviralci receptorjev H<sub>1</sub> in H<sub>2</sub> so še vedno nasprotujoči.

## **Sindrom neprenašanja aspirina (aspirinske intolerance)**

Triado nosno polipozo, astmo in neprenašanje aspirina so leta 1922 prvič opisali Vidal, Abrami in Lermoyez, mi smo predlagali naziv sindrom aspirinske intolerance. Simptomi bolezni se pojavijo v tretjem oziroma četrtem desetletju življenja, ženske obolevajo pogosteje kot moški. V začetku se pojavi vnetje nosne sluznice z izcedkom iz nosu, kasneje pride do pojava nosne polipoze in bronhialne astme. Bolniki, ki so prej lahko jemali aspirin, ga ne prenašajo več. Po užitju aspirina ali ostalih nesteroidnih protivnetnih zdravil se pojavijo izcedek iz nosu, urtikarija, Quinckejev edem, bronhospazem in v najhujših primerih smrt. Patogeneza sindroma je še vedno nejasna. Razen neprenašanja aspirina obstaja preobčutljivost na konzervante (metabisulfit, natrijev benzoat). V literaturi so opisani primeri, da vensko dajanje esterificiranih kortikosteroidov lahko povzroči preobčutljivostne reakcije; to so pokazale tudi naše izkušnje (21).

## **Zaključek**

Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije so redki, velikokrat neprepoznani dogodki, ki lahko ogrozijo preživetje v perioperativnem obdobju. Zaradi tega moramo pravočasno spoznati znake in simptome alergičnih reakcij, takoj prenehati z dajanjem antigena, ki naj bi bil vzrok za alergijo in začeti z ustreznim zdravljenjem. Predoperativno in pooperativno je potrebno narediti diagnostične teste za alergijo in to terja tesno sodelovanje alergologa in anesteziologa.

## **Literatura**

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Mosby, 2001:324-78.
2. Portier P, Richet C. De l' , action anaphylactique de certains venins. CR Soc Biol 1902;6:170-2.
3. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Revd edn. London,UK: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and British Society of Allergy and Clinical Immunology,1995.
4. Levy JH, Yegin A. Anaphylaxis. What is monitored to make a diagnosis? How therapy monitored? Anesthesiol Clin North America 2001; 19(4):705-15.
5. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth 2001;87(4):549-58.
6. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:97-104.
7. Watkins J. Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service. Anaesthesia 1985;40:797-800.
8. Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years experience of intradermal testing. Anaesthesia 1985;40:329-33.
9. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. Eur J Anaesth 2002;19:240-62.
10. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. Allerg Immunol 2002;34(7):233-40.
11. Levy JH. Allergy and adverse drug reactions. ASA, Annual Meeting Refresher Course Lectures, San Francisco 2000;162:1-7.
12. Lorenz W, Doenicke A. Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents; clinical relevance and pathomechanisms. Anesthesiology 1985 ;1:351-2.
13. Harle DG, Baldo BA, Smal MA, Wajon P, Fisher MM. Detection of thiopentone-reactive IgE antibodies following anaphylactoid reactions during anaesthesia. Clin Allergy 1986;16:493-8.
14. Nishiyama T, Hanaoka K. Propofol-induced bronchoconstriction: two case reports. Anesth Analg 2001;93(3):645-6.
15. Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. Ann Pharmacother 1996;30:851-7.
16. Duffy BL. Vancomycin reaction during spinal anaesthesia. Anaesth Intensive Care 2002;30(3):364-6.
17. Leskiw U, Levy JH. Antigenicity of protamine and aprotinin in cardiac surgery. In: Pifarre R.(ed.). Blood conservation with aprotinin. Philadelphia ,USA: Hanley & Belfus,1995:253-66.
18. Kremesec M, Kač-Vičar M, Kodrič N, Berden N. Alergija na lateks pri otrocih. 2. kongres anesteziologov Slovenije z mednarodno udeležbo. Zbornik predavanj. Portorož, 1997:222-31.
19. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. Br J Anaesth 1998;80:26-9.
20. [www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/ana\\_laminate\\_2009.pdf](http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/ana_laminate_2009.pdf)

21. Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Podboj J, Šuškovič S. A comparison of intravenous and inhalational maintenance anaesthesia for endoscopic procedures in the aspirin intolerance syndrome. *Eur J Anaesth* 1995;12(4).345-9.

# PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA PRI OTROCIH – ALERGIJA ZA LATEKS

Jelena Berger

KO za anesteziologijo in perioperativno intenzivno medicino

UKC Ljubljana

[jelena.berger@kclj.si](mailto:jelena.berger@kclj.si)

tel: 01 522 7130

## UVOD

Alergične reakcije v perioperativnem obdobju so redke<sup>1</sup>. Ocenjujejo, da eden od 6000-20.000 anesteziranih bolnikov doživi anafilaktično reakcijo na anestezijske učinkovine<sup>5,6</sup>. Anafilaktična reakcija je posredovana z IgE protitelesi in se pojavi ob ponovnem stiku z antigenom (=alergenom) pri predhodno senzibiliziranem posamezniku. Obdobje senzibilizacije je asimptomatsko. Anafilaktoidna reakcija označuje klinično sliko anafilaksije brez znanega sprožilnega dejavnika v primerih, ko alergološke preiskave ne dokažejo anafilaktičnega mehanizma (ni specifičnega sproščanja histamina)<sup>2,3,4</sup>. Mišični relaksanti povzročijo 58% perioperativnih anafilaktičnih reakcij (najpogosteje sukcinilholin in rokuronijum), lateks 16,7% in antibiotiki 15,1%. Alergične reakcije na hipnotike (3,4%) in opioide (1,3%) so redke<sup>1</sup>. Incidenca anafilaksij v perioperativnem obdobju je pri otrocih 1:7,700, od katerih je lateks sprožilni dejavnik v kar 76%<sup>7</sup>. Preobčutljivost na lateks se najpogosteje pojavi pri malih bolnikih s spino bifido in prirojenimi malformacijami sečil. Zaradi preventivnih ukrepov, poznavanja dejavnikov tveganja in rizičnih skupin, incidenca reakcij na lateks v zadnjih letih močno upada. Kljub temu, je lateks kot glavni antigen, pogosto spregledan kot sprožilni dejavnik anafilaktičnih reakcij v perioperativnem obdobju<sup>8</sup>.

## LATEKS





Naravni lateks je sestavni del soka drevesa kaučukovca *Havea Brasiliensis*, ki raste pretežno v jugovzhodni Aziji. Pridobivajo ga z obrezovanjem dreves, ki se na ta način smolijo in izločajo drevesni sok. Iz njega pridelajo lateks in naravne gume (NRL- natural rubber latex) iz katerih so izdelani številni predmeti (dude, dude na stekleničkah, gumijasti trakovi, elastike, igrače, igralni baloni, zaščitne rokavice, žimnice, kondomi). V zdravstvu se uporablja

naravni lateks. V veliko manjših količinah naravni lateks izločajo tudi fige in regrat.

Slika1. Pridobivanje naravnega lateksa iz drevesa kaučukovca *Havea Brasiliensis* (vir: Wikipedija)

## PREOBČUTLJIVOST NA LATEKS

Za senzibilizacijo in klinično izraženo alergijo na lateks so odgovorni proteini lateksa, t.i. haveini<sup>9</sup>. Senzibilizacija na lateks je opredeljena kot prisotnost imunoglobulinskih protiteles na alergene lateksa, brez kliničnih znakov. Prevalenca senzibilizacije je v splošni populaciji odraslih in otrok 1- 6,7%<sup>9,10</sup>. Posameznik se senzibilizira preko cucljev, igrač, balonov, zaščitnih rokavic, obraznih mask, katetrov, tubusov, zobozdravstvenih pripomočkov, kondomov in opreme za šport. Prevalenca senzibilizacije na lateks je med bolniki v rizičnih skupinah precej višja. Tako je pri bolnikih s spino bifido do 73%, pri zdravstvenih delavcih do 17% in 6,5% pri bolnikih, ki so prestali več operativnih posegov. Senzibilizacija na lateks še ne pomeni, da se bo ob ponovnem stiku z alergenom razvila preobčutljivostna reakcija (takojšnja tip1 ali kasna). Še vedno ni povsem pojasnjeno, zakaj se nekateri ob stiku z lateksom ne senzibilizirajo in zakaj nekateri, ki so senzibilizirani, ob ponovnem stiku z lateksom ne razvijejo preobčutljivostne reakcije<sup>11</sup>. Od več kot 200 polipeptidov, ki so prisotni v naravnem lateksu in proizvodih iz NRL (natural rubber latex), je alergenih 13 polipeptidov *Havea Brasiliensis* ali Hev b 1-13<sup>12</sup>. Koncentracija teh alergenov se v gumenih proizvodih iz lateksa razlikuje glede na proizvodni proces. Katetri, tubusi, gumijasti zamaški vial vsebujejo Hev b 1 in 3, proizvodi iz tekočega lateksa (zaščitne

rokavice, kondomi..) pa Hev b 2,4,6.01, 6.02, 6.03, 7, 10 in 13. Alergeni se ob stiku z večjo površino sluznice absorbirajo in povzročijo takojšnjo preobčutljivostno reakcijo<sup>12</sup>.

Svetovna zdravstvena organizacija definira anafilaksijo kot hudo, življenjsko nevarno sistemsko preobčutljivostno reakcijo. V perioperativnem obdobju je anafilaksija na lateks takojšnja, z imunoglobulinom E posredovana alergična reakcija, z različno hudo klinično sliko in predstavlja približno 10% vseh perioperativnih anafilaksij pri otrocih<sup>10,11</sup>.

### **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ ALERGIJE NA LATEKS**

Čeprav je prevalenca alergij na lateks v splošni pediatrični populaciji manj kot 4%, je le ta v posebno ogroženi skupini otrok 71%<sup>9,13-15</sup>. Otroci z posebno velikim tveganjem za razvoj preobčutljivosti na lateks so tisti s prirojeno spino bifido, z prirojenimi malformacijami sečil in prebavil, otroci s srčnimi napakami in tisti, ki so imeli več operativnih posegov v zgodnjem otroštvu (npr. več kot 5) ter atopiki<sup>7,9,10,13,14</sup>. Atopija je sindrom, ki se kaže s simptomi rinokonjunktivitisa, astme, in / ali kožnega ekcema. V perioperativnem obdobju alergeni lateksa najpogosteje vstopijo v organizem preko sluznic votlih organov v peritonealni ali plevralni votlini (npr. preko kirurških rokavic) in tako sprožijo takojšnje alergijske reakcije različnih stopenj<sup>1</sup>.

Da bi pojasnili veliko prevalenco preobčutljivosti na lateks pri otrocih s prirojeno spino bifido, so ugotovili več dejavnikov, ki pripomorejo k temu: številni posegi v neonatalnem obdobju, pogostnost enkratnih kateterizacij mehurja, atopija in genetska predispozicija. Od vseh otrok, ki so bili operirani zaradi uroloških ali gastrointestinalnih malformacij v prvih 6-ih mesecih po rojstvu, se je v 30% razvila preobčutljivost na lateks in 30% od teh je imelo pozitivne provokacijske teste. Pri teh lahko pričakujemo klinični odziv ob ponovnem stiku z alergenom<sup>14</sup>. Pri dojenčkih, ki so imeli več kot 8 operacij, ugotavljajo bistveno večje tveganje za nastanek preobčutljivosti na lateks<sup>14</sup>. Pri otrocih s spino bifido so po 7-9 operacijah v prvem letu pri 78% odkrili IgE in Hev b 1 protitelesa. To je 3-krat pogosteje kot pri otrocih po 2-4 operativnih posegih<sup>15</sup>. Prevalenca preobčutljivosti na lateks se pri otrocih razlikuje tudi glede na vrsto operativnih posegov, 71% pri otrocih s spino bifido, 42% pri otrocih z hidrocefalusom, 31% pri otrocih z nepravilnostmi v prebavilih, 11% pri otrocih z prirojenimi srčnimi napakami in 6% pri otrocih z malignimi obolenji<sup>13,15</sup>.

Specifična IgE protitelesa na lateks so ugotovili pri 1-16% otrok z atopijo, ki nikoli niso imeli operacije<sup>9,16</sup>. Pri atopikih se tveganje za preobčutljivost na lateks poveča do 10-krat<sup>9,14</sup>.

Genetiki preiskujejo več genov, ki bi imeli vlogo pri razvoju preobčutljivosti in zadnji rezultati nakazujejo možnost genetske predispozicije za razvoj alergije na lateks<sup>15,17,18</sup>. Še vedno je okoljska izpostavljenost alergenom lateksa glavni dejavnik pri razvoju preobčutljivosti na lateks<sup>19</sup>.

## „ LATEX FRUIT SYNDROME ”

Otroci, ki so alergični na nekatere vrste sadja (npr. avokado, banane, kivi, kostanj), zelenjavo (npr. paradižnik, paprika, korenje) in drevo Fikus lahko razvijejo navzkrižno preobčutljivost na lateks. Hev b 2, 6,02 in 7 v sadju in gumenih lateksnih prirozdodih so glavni alergeni, ki so odgovorni za navzkrižno preobčutljivost<sup>12,20</sup>. Tveganje za alergijsko reakcijo na lateks pri bolniku, ki je alergičen na te sadeže je 11%, podobno je tveganje za reakcije na te sadeže pri bolniku, ki je občutljiv lateks (7%). Ta navzkrižna preobčutljivost je najverjetneje posledica podobnih epitopov, ki jih najdemo v sadju in zelenjavi<sup>12</sup>. Danes je znano, da se najprej razvije preobčutljivost na lateks, ki ji sledi navzkrižna preobčutljivost na omenjeno sadje in zelenjavo<sup>12</sup>.

## KLINIČNA SLIKA PERIOPERATIVNE ANAFILAKSIJE NA LATEKS

Do anafilaktične reakcije na lateks pride najpogosteje v 25 - 260 minutah po uvedu v splošno anestezijo. Najpogosteje so vzrok zaščitne kirurške rokavice iz lateksa, s katerimi preko večjih površin sluznice, vstopijo alergeni v organizem bolnika<sup>1,7</sup>. Pri anesteziranem otroku se nenadoma pojavi hipotenzija s tahikardijo, bronhospazem z naraščanjem pritiska v dihalnih poteh in redkeje kožni znaki<sup>7</sup>. Bradikardija in srčni zastoj, sta ob pravočasnem ukrepanju redka<sup>7,21</sup>.

Pomembno je, da ob akutni spremembi klinične slike pri anesteziranem bolniku, vedno pomislimo tudi na preobčutljivostno reakcijo, kot možni vzrok. Kožni znaki so lahko odsotni ali pa kožne spremembe prekrivajo kirurške rjuhe<sup>7</sup>. Poleg tega lahko nestabilnost krvnega obtoka pripišemo učinkom anestetikov ali operativnega posega. Glede na to, da med splošno anestezijo navadno uporabimo kombinacijo več zdravil, težko takoj prepoznamo povzročitelja anafilaktične reakcije. Dejavniki tveganja (npr.

atopija, številni predhodnji operativni posegi, bolniki s spino bifido.....) in čas nastopa klinične slike ( 25 minut ali kasneje po uvodu v splošno anestezijo) nakazujejo, da je sprožilni alergen lahko lateks.

Klinično sliko oz. težo perioperativnih anafilaksij iz praktičnih razlogov razvrstimo v pet stopenj <sup>8</sup>.

**Tabela 1. Klasifikacija teže anafilaksije glede na klinično sliko**

---

1. stopnja	generalizirani kožni znaki: eritem, urtikarija z/brez edema
2. stopnja	kožni znaki+/-, hipotenzija, tahikardija, povečana reaktivnost dihalnih poti
3. stopnja	huda hipotenzija, tahikardija/bradikardija, srčne aritmije, bronhospazem, kožni znaki so odsotni ali se pojavijo, ko se dvigne krvni tlak
4. stopnja	srčni zastoj
5. stopnja	smrt zaradi neuspešnega ukrepanja

---

Večina anafilaktičnih reakcij na lateks se razvije do 2. ali 3. stopnje, 4. stopnja je pri otrocih izjemno redka <sup>8</sup>. Stopenjska razvrstitev klinične slike nam služi kot vodilo pri zdravljenju anafilaktične reakcije.

## **ZDRAVLJENJE PERIOPERATIVNIH ANAFILAKSIJ PRI OTROCIH**

**Tabela 2. Zdravljenje perioperativnih anafilaktičnih reakcij pri otrocih**

### **A) Takojšnji ukrepi:**

- prekinitev stika z alergenom – odstrani stik z lateksom
- kirurška ekipa konča operativni poseg kakor hitro je mogoče
- kliči pomoč kolega

- zagotovi prosto dihalno pot (intubacija!) in predihovanje s 100% kisikom

### **B) reakcija 2. in 3. stopnje:**

- hipotenzija: Trendelenburgov položaj, adrenalin 1 – 10 µg/kg i.v. odvisno od stopnje hipotenzije, 20 ml/kg balansiranih kristaloidnih ali koloidnih raztopin (HAES!) v hitri infuziji,
- bronhospazem: adrenalin 1 – 10 µg/kg i.v., bronhodilatatorji (β2 agonisti – salbutamol, ipratropium) inhalacijsko 5 – 10 vpihov ali i.v.

### **C) reakcija 4. stopnje:**

- ponovljene doze adrenalina 10 µg/kg i.v., ob neodzivni hipotenziji adrenalin v infuziji od 0,1 µg/kg/min do 1 µg/kg/min

### **D) slaba odzivnost na takojšnje ukrepe:**

- dodamo vazopresor fenilefrin (0,1-1 µg/kg/min) ali noradrenalin 0,01-2 µg/kg/min, če prejemajo terapijo z β blokatorji dodamo glukagon (20-30 µg/kg i.v., nato 5-15 µg/min i.v. (max. 1mg).
- metilprednisolon ali hidrokortizon 1-2mg/kg i.v.
- antihistaminiki: zaviralci H1 – klemastin (do 7 let: 0,25 – 0,50 mg, starejši do 1 mg i.v.) in zaviralci H2 – ranitidin 1mg/kg i.v.

### **E) premestitev bolnika v enoto intenzivne terapije in nadzor vitalnih funkcij še 24 ur potem, ko se stanje stabilizira**

---

V primeru anafilaksije na lateks je potrebno iz operacijske sobe takoj odstraniti vse produkte, ki vsebujejo lateks. Z zdravljenjem anafilaksije je potrebno začeti takoj (tabela 2). Če dihalna pot še ni zavarovana, je potrebno bolnika takoj intubirati in

predihavati s 100% kisikom. Če je potrebno anestezijo vzdržujemo naprej, vendar naj se operativni poseg konča, kakor hitro je mogoče. Po potrebi anestezijo vzdržujemo naprej s hlapnimi anestetiki, ki delujejo bronhodilatatorno in so najmanj alergogeni. Ko je poseg končan, anestezijo takoj prekinemo.

Otroci, pri katerih se razvije reakcija 2. stopnje se običajno dobro odzovejo na začetno tekočinsko zdravljenje z bolusi uravnoveženih kristaloidnih raztopin (20 ml / kg v 10-20 min) in namestitev v Trendelenburgov položaj. Če ti ukrepi niso v celoti učinkoviti in se razvije tudi bronhospazem ali reakcija napreduje v 3. stopnjo, je potrebno intravensko dodajati adrenalin.

Primarno zdravljenje anafilaksije je intravenska aplikacija adrenalina in bolusni odmerki tekočin<sup>7,8,223</sup>. Odmerek adrenalina prilagajamo glede na stopnjo teže anafilaktične reakcije (1-10 µg/kg i.v.) oz. prisotnosti hudega bronhospazma in/ali hipotenzije. Visoke odmerke adrenalina (10 µg/kg i.v.) uporabimo le pri reakciji 4. stopnje ali pri zastoju srca. Če je potrebno več intravenskih odmerkov in obstaja nevarnost, da se reakcija ponovi, uvedemo neprekinjeno infuzijo adrenalina (0,1-1 µg/kg/min).

Čeprav je adrenalin zdravilo prvega izbora, lahko pri trdovratni hipotenziji dodatno uporabimo še druge vazopresorje, npr. noradrenalin, vazopresin in glukagon. To so zdravila drugega izbora pri zdravljenju hipotenzije, neodzivne na adrenalin, ki se razvije pri bolnikih na terapiji z β-blokerji<sup>8,23</sup>.

Bronhospazem, ki se pojavi med anafilaktično reakcijo je potrebno zdraviti z nizkimi dozami intravenskega adrenalina<sup>8,22</sup>.

Koristni učinki zaviralcev histaminskih H1 in H2 receptorjev pri otrocih še niso dokazani<sup>8,22</sup>, čeprav se ta zdravila še naprej priporočajo za zdravljenje trdovratnih anafilaktičnih reakcij<sup>22</sup>. Kot monoterapijo jih smemo uporabiti le v primeru izolirane kožne simptomatike. Prav tako se v terapiji še vedno priporoča uporaba kortikosteroidov (1-2 mg/kg metilprednizolona ali hidrokortizona)<sup>22</sup>.

Ob anafilaktični reakciji je potrebno takoj ali čimprej (najkasneje v 2 urah) odvzeti vzorec krvi, za določanje serumske koncentracije encima triptaze. Krvni vzorec

odvzamemo ponovno več kot dva dni po reakciji, za določitev izhodiščne vrednosti encima<sup>8</sup>.

Otroka napotimo k specialistu alergologu v nadaljno obravnavo. Otrok prejme kartico anestezioloških posebnosti in o dogodku seznanimo starše. Anesteziolog dogodek natančno opiše (uporabljena zdravila, čas nastanka klinične slike) in k dokumentaciji priloži kopijo anestezijskega zapisa. Tako je alergologom olajšana obravnava bolnika po alergijski reakciji.

## **PREPREČEVANJE ALERGIJ NA LATEKS**

Ključnega pomena za zmanjšanje prevalece alergij na lateks, je izogibanje kontakta z gumenimi proizvodi iz lateksa v bolnišničnem okolju. V mnogih bolnišnicah so sprejeli strategijo t.i. okolja brez lateksa in tako uspeli pomembno znižati incidenco senzibilizacije in alergičnih reakcij na lateks<sup>24</sup>. Še vedno pa ostaja priljubljena uporaba zaščitnih rokavic iz lateksa, ki kirurgu nudijo boljši oprijem in preprečujejo znojenje. V operacijski dvorani so izmerili največ alergenov lateksa v zraku po uporabi zaščitnih rokavic s pudrom. Če bi opustili uporabo teh rokavic, bi zmanjšali koncentracijo aeroalergenov v prostoru za 10 – 20 krat<sup>25</sup>.

Pri predoperativni oceni tveganja je potrebno ugotoviti ali je otrok atopik, če je alergičen na sadje in zelenjavo, število predhodnjih posegov in vse spremljajoče bolezni, vključno z prirojeno spino bifido in prirojenimi anomalijami sečil. Med pogovorom s starši lahko celo ugotovimo, da se je alergija na lateks že izrazila z oteklino ustnic, medtem ko je otrok napihal igralni balon ali ko mu je zobozdravnik v usta vstavil gumeno držalo.

Pri otrocih z znano alergijo na lateks mora biti poseg opravljen v bolnišničnem okolju brez lateksa in na samem začetku dnevnega razporeda operacij, saj je takrat količina aeroalergenov v operacijski dvorani najmanjša<sup>26</sup>.

Profilaksa z antihistaminiki in kortikosteroidi se ne priporoča<sup>27</sup>.

## **ZAKLJUČEK**

Nedavne študije so pokazale, da je bolnišnicam, ki so sprejele strategijo okolja brez lateksa, uspelo znižati prevalenco alergij na lateks pri otrocih s spino bifido (s 26,7 na 4,5%) in pogostimi operativnimi posegi (s 42 na 7%)<sup>28</sup>. Ti spodbudni rezultati kažejo,

da je bolnišnično okolje brez lateksa ključna strategija v preventivi alergij na lateks in zmanjšanju števila anafilaktičnih reakcij v perioperativnem obdobju.

#### LITERATURA:

1. Gold M, Swartz JS, Braude BM, Dolovich J, Shandling B, Gilmour RF: Intraoperative anaphylaxis: An association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:662–6
2. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ: Anaphylaxis during anaesthesia: Diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62:471–87
3. Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-11):1–94
4. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P, European Network for Drug Allergy (ENDA), EAACI interest group on drug hypersensitivity: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003; 58:854–63
5. Harper NJ, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, Herriot R, Hopkins P, Hunter JM, Mirakian R, Pumphrey RS, Seneviratne SL, Walls AF, Williams P, Wildsmith JA, Wood P, Nasser AS, Powell RK, Mirakur R, Soar J, Working Party of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64:199–211
6. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536–45
7. Murat I: Anaphylactic reactions during paediatric anaesthesia; results of a survey of the French Society of Paediatric Anaesthetists (ADARPEF) 1991–1992. *Paediatr Anaesth* 1993; 3:339–43
8. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H, Takala R, Wattwil M, Hirlekar G, Dahlén B, Guttormsen AB: Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:655–70
9. Liebke C, Niggemann B, Wahn U: Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7:103–7



10. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R: Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17:194–8
11. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B, EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813–24
12. Rolland JM, O'Hehir RE: Latex allergy: A model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:898–912
13. Bode CP, Fullers U, Roseler S, Wawer A, Bachert C, Wahn V: Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7:157–63
14. Degenhardt P, Golla S, Wahn F, Niggemann B: Latex allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1535–9
15. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Baur X: On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:684–93
16. Ylitalo L, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T: Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:606–12
17. Rihs HP, Chen Z, Ruëff F, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X, Moneret-Vautrin DA, Brüning T: HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:507–14
18. Brown RH, Hamilton RG, Mintz M, Jedlicka AE, Scott AL, Kleeberger SR: Genetic predisposition to latex allergy: Role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology* 2005; 102:496–502
19. Monitto CL, Hamilton RG, Levey E, Jedlicka AE, Dziedzic A, Gearhart JP, Boyadjiev SA, Brown RH: Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients. *Anesth Analg* 2010; 110:1310–7

20. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Falagiani P: Detection of novel latex allergens associated with clinically relevant allergy to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1312–4
21. Dormans JP, Templeton JJ, Edmonds C, Davidson RS, Drummond DS: Intraoperative anaphylaxis due to exposure to latex (natural rubber) in children. *J Bone Joint Surg* 1994; 76:1688–91
22. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F, 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
23. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW: Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009; 111:1141–50
24. Jackson EM, Arnette JA, Martin ML, Tahir WM, Frost-Arner L, Edlich RF: A global inventory of hospitals using powder-free gloves: A search for principled medical leadership. *J Emerg Med* 2000; 18:241–6
25. Heilman DK, Jones RT, Swanson MC, Yunginger JW: A prospective, controlled study showing that rubber gloves are the major contributor to latex aeroallergen levels in the operating room. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:325–30
26. Swanson MC, Bubak ME, Hunt LW, Yunginger JW, Warner MA, Reed CE: Quantification of occupational latex aeroallergens in a medical center. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:445–51
27. Edlich RF, Long WB 3rd, Gubler DK, Rodeheaver GT, Thacker JG, Borel L, Chase ME, Fisher AL, Mason SS, Lin KY, Cox MJ, Zura RD: Dangers of cornstarch powder on medical gloves: Seeking a solution. *Ann Plast Surg* 2009; 63:111–5
28. De Queiroz M, Combet S, Bérard J, Pouyau A, Genest H, Mouriquand P, Chassard D: Latex allergy in children: Modalities and prevention. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:313–9

# Diagnostika perioperativne anafilaksije

Tina Vesel<sup>1</sup>, Anja Koren-Jeverica<sup>1</sup>, Mira Šilar<sup>2</sup>, Korošec Peter<sup>2</sup>, Alojz Ihan<sup>3</sup>, Jasmina Livk<sup>3</sup>, Simon Buček<sup>3</sup>, Mitja Košnik<sup>2</sup>, Mihaela Zidarn<sup>2</sup>, Tadej Avčin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Služba za alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo, Univerzitetna pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

<sup>2</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergologijo, Golnik

<sup>3</sup> Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

**Odgovorni avtor:** Tina Vesel, dr. med, spec pediater, Služba za alergologijo, klinično imunologijo, revmatologijo, Univerzitetna pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana Tel 38615229277, e-naslov: tina.vesel@kclj.si

## Uvod

Incidenca perioperativne anafilaktične reakcije pri otrocih je ocenjena na eno na 7741 in eno na 2100 anestezij in kot najpogostejši vzroki pri otrocih so navedeni lateks, živčno-mišični relaksanti in antibiotiki (1, 2). Incidenca je verjetno podcenjena. V Franciji, kjer imajo vzpostavljen dober sistem farmakovigilančnega nadzora perioperativne anafilaksije ocenjujejo, da ostane približno 30% reakcij neprijavljenih. Pri njih je incidenca reakcij pri anestezijah, kjer je uporabljen mišični relaksans 1 na 6500 anestezij. (3) V tabeli1 so naštet pogostejša zdravila in snovi, ki lahko povzročijo anafilaktično reakcijo med anestezijo (4).

**Tabela 1. Zdravila in snovi, ki lahko povzročijo anafilaktično reakcijo med anestezijo**

<b>ZDRAVILO/SNOV</b>	<b>PRIMERI</b>
Mišični relaksanti	Sukcinilholin, atracurij, cisatracurij, mivakurij,...
Lateks	Rokavice, manšete, katetri
Antibiotiki	Betalaktamski antibiotiki, lokalno dani antibiotiki
Koloidi	Želatina, hidroksietil škrob, dekstrani, albumini
Hipnotiki	Barbiturati, propofol, benzodiazepini, etomidat
Opioidi	Morfin, kodein, fenilpiperidini
Antiseptiki	Klorheksidin, povidon jod
Rentgenska kontrastna sredstva, barvila	Metilensko modrilo
Lokalni anestetiki	Estri in amidi benzoične kisline
Nesteroidni antirevmatiki	Diclofenac, naproksen, paracetamol,...
Etilenoksid	Sterilizirana medicinska oprema (katetri....)

Diagnostična obravnava je potrebna pri bolnikih, ki so imeli ob prejšnji anesteziji klinične znake sumljive za alergijsko reakcijo. Najpogostejši klinični znaki, ki jih prepoznajo anesteziologi, so izguba pulza, padec krvnega tlaka, težave pri predihavanju in pordečitev kože.(5) Testiranje za lateks je smiselno še pri bolnikih s s simptomi alergije za lateks, pri otrocih, ki so imeli več operacijskih posegov in pri bolniki, ki imajo težave pri uživanju: kivija, banane, kostanja, ajde ali pri izpostavitvi fikusu.

Ne testiramo vseh oseb pred anestezijo, atopikov in oseb, ki so alergične za zdravila, ki ne bodo uporabljena med anestezijo.

Obravnava bolnika po alergijski reakciji povezani z anestezijo se mora začeti z natančnimi podatki o dogodku, pri čemer da največ podatkov originalni anestezijski zapisnik ter osebna komunikacija med alergologom in anesteziom. Opredelitev krivca med zdravili za anafilaktično reakcijo je pri perioperativni anafilaksi še posebej težka, saj bolniki dobijo več zdravil eno za drugim npr. v namen intubacije. Klinična

slika je do neke mere odvisna od vzročnega alergena in načina aplikacije alergena. Alergija na v bolusu aplicirano i.v. zdravilo praviloma začne v nekaj minutah po aplikaciji in povzroči predvsem kardiovaskularno simptomatiko.(6) Pri nadomestkih plazme pa recimo praviloma traja 15 do 30 minut do začetka reakcije. Tudi reakcije na lateks imajo praviloma kasen začetek, lahko do nekaj ur po začetnem kontaktu.

Tabela 2. Časovni potek in možni vzroki anafilaksije

Minute po uvodu	Intraoperativno	Proti koncu/ med recoveryem
MR, iv anestetiki, opiat, iv antibiotiki ob indukciji	Iv NSAR, opiat, antibiotiki, lokalni anestetiki	Rektalni NSAR, opioidi, koloidi
Tehnični anesteziološki problemi	Koloidi (>15 minut po začetku infuzije)	Zdravila za konec anestezije
	Lateks, barvila, kontrasti, klorheksidin, povidone iodine, Cidex OPA	Lateks
	Kirurški problemi	

Povzeto po: P. W. Ewan, P. Dugué, R. Mirakian, T. A. Dixon<sup>3</sup>, J. N. Harper and S. M. Nasser. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clinical & Experimental Allergy*, 2010 (40) 15–31.

Zaželeno je, da diagnostični postopek odgovori tudi na vprašanje, katera zdravila bi med naslednjo anestezijo otrok lahko varno prejel, pri čemer je potrebno upoštevati podatke o navzkrižnosti znotraj skupin zdravil. Zelo redko se izkaže, da so bolniki alergični tudi za več zdravil iz različnih skupin (1, 7).

Če diagnostika zelo verjetne perioperativne anafilaksije ne pokaže vzroka reakcije, je smiselno diagnostiko ponoviti čez 4-6 tednov.

### Diagnostične metode

Določitev triptaze v serumu, ki je dokaz degranulacije mastocitov, nam je lahko v pomoč pri odločitvi, ali je resnično šlo za anafilaktično reakcijo, vendar jo je primerno

določiti v prvih 15 minutah do 120 minutah po dogodku, ko je za pričakovati njen porast. Vrednost je lahko povišana še do 6 ur po začetku reakcije. Ponovni vzorec je potrebno odvzeti več kot dva dni po reakciji zaradi informacije o njeni izhodiščni vrednosti (8).

Negativen rezultat ne izključi anafilaktične reakcije ampak npr. lahko pomeni reakcijo, v katero so vpleteni bazofilci in ne mastociti, lažno pozitivni rezultati pa so možni pri ekstremnih stresih npr. hipoksemiji ali obsežni poškodbi (12).

Nadaljnji diagnostični postopek je priporočljivo izpeljati 4-6 tednov po anafilaktični reakciji in temelji predvsem na kožnih testih, vbodnih in intradermalnih, v različnih raztopinah, po veljavnih protokolih (4, 10). Izvedba kožnih testov je, predvsem pri majhnih otrocih, težavna zaradi drugačne strukture kože, bolečine, majhne površine kože, ki je na voljo za testiranje (volarna strani podlahti), ob izvajanju kožnih testov pa je možno povzročiti tudi sistemsko alergijsko reakcijo. Negativni rezultat kožnega testa izključi alergijo na testirano zdravilo le z neko verjetnostjo, zato je priporočilo alergologov, da se po negativnih kožnih testih testirano zdravilo prejme postopno ob opazovanju znakov alergijske reakcije. Nasprotno pa so pozitivne kožne teste z mišičnimi relaksanti in opioidi zaznali tudi pri zdravih prostovoljcih, vendar so redki opravljeni provokacijski testi z opioidi potrdili pozitivne rezultate kožnih testov (11, 12). Malo je *in vitro* preiskav, ki so rutinsko na voljo, kot so npr. specifični IgE za lateks, za morfin, za klorheksidin ter za betalktamske antibiotike, in še te imajo majhno občutljivost (13). Test aktivacije bazofilcev (BAT) se uveljavlja kot dodatno diagnostično orodje pri sumu na takojšnjo alergijo za betalktamske antibiotike in mišične relaksante in sicer zaradi možnosti izvedbe teste s številnimi različnimi učinkovinami ter večje občutljivosti v primerjavi npr. z določanjem specifičnih IgE (14, 15). Če je potrebno, v primeru predhodnih negativnih rezultatov, se opravijo tudi provokacijski testi - rutinsko npr. opravljamo provokacijske teste z nesteroidnimi antirevmatiki, betalktamskimi antibiotiki, lateksom, medtem ko z nekaterimi zdravili, zaradi drugih pričakovanih stranskih učinkov zdravil, ki se uporabljajo v anesteziji in skladno s priporočili, provokacij ne opravljamo (npr. z mišičnimi relaksanti) (4, 10).

## **Zdravila in snovi, ki povzročijo anafilaktično reakcijo**

### **Mišični relaksanti**

Mišični relaksanti povzročajo takojšnje preko IgE posredovane reakcije zaradi amonijeve kvarterne strukture kot glavnim antigenskim epitopom, opisano pa so tudi reakcije zaradi nespecifične stimulacije mastocitov, npr. pri mišičnih relaksantih benzilkinolinskega tipa, kot so mivakurij, atrakurij in d-tubokurarin. Vsi mišični relaksanti lahko povzročijo anafilaktično reakcijo, med njim na prvem mestu pa je naveden sukcinilholin (1, 19- 22). Opisane so tudi anafilaktične reakcije po prvem prejetju mišičnih relaksantov, kar se pripisuje senzibilizaciji na amonijeve skupine v kozmetiki, hrani, zdravilih (npr. v sirupu proti kašlju, ki vsebuje folkodin) in številnih izdelkih v industriji (26). Navzkrižna reaktivnost med mišičnimi relaksanti naj bi bila posledica skupne amonijeve skupine pri teh zdravilih, vzorec navzkrižne reaktivnosti pa se med bolniki precej razlikuje. S kožnimi testi se potrdil pri 65% bolnikov navzkrižno reaktivnost (1, 20). Pozitivni kožni testi za mišične relaksante (rocuronij, cisattrakurij) pri zdravih prostovoljcih povzročajo dvom, če so mišični relaksanti res glavni vzrok anafilaktične reakcije oziroma da so kožni testi primerno diagnostično orodje (12). Trenutno z izjemo slgE za sukcinilholin ni rutinsko na voljo slgE za druge mišične relaksante in še ta ima majhno občutljivost (30-69%) (24). Celični in vitro testi z aktivacijo bazofilcev lahko pripomorejo k diagnostiki anafilaktične reakcije povzročene z mišičnimi relaksanti, s senzitivnostjo 36 do 92% in specifičnostjo 90 do 100% in zato se zdijo uporabno diagnostično orodje, še posebej v iskanju varnih alternativ (25). V primeru potrjene alergije za mišične relaksante se priporoča, posebej, če je bila izvorna reakcija huda, če je to možno, mišične relaksante izvzeti iz prihodnjih anestezij (26).

## **Lateks**

Alergija za lateks je pogostejša pri atopikih in pri otrocih po številnih operacijah npr. spine bifide ali urogenitalnih malformacij, ki so bile opravljene predvsem v novorojenčkovem obdobju (16). Ker se zdi po znanih podatkih pri otrocih alergija za lateks najpogostejši vzrok alergičnih reakcij med anestezijo so v nekaterih pediatričnih centrih omogočili t.i. »okolje brez lateksa« s čimer so dosegli pomembno zmanjšanje senzibilizacije in alergije za lateks ter alergičnih reakcije med anestezijo povezanih z lateksom (17). Alergija za lateks je lahko povezana tudi z alergijo na določeno hrano, npr. banano, avokadom, kostanjem, kivijem, zato govorimo o t.i. sindromu lateks-sadje (18). Pri večini bolnikov se alergija za lateks opredeli s

specifičnimi IgE ali kožnim testom, lahko pa tudi z določanjem rekombinantnih specifičnih IgE proti alergogenim delom lateksa- Hev b 1 do 13, z BAT ter provokacijskim testom (19). Otroci alergični za lateks morajo biti deležni anestezije kot prvi med načrtovanimi ali pa vsaj 2,5 ure po prisotnosti lateksa v prostoru, ravnati pa se je potrebno po navodilih, da se jim ob tem zagotovi »okolje brez lateksa« (17).

## **Hipnotiki**

Izmed barbituratov, opisanih, da lahko povzročijo anafilaktično reakcijo, omenjamo natrijev tiopental, lahko pa se izkaže v diagnostičnem postopku, ki temelji na kožnih testih, da je oseba alergična tudi za druge barbiturate (fenobarbiton, pentobarbiton,...) (30). Propofol lahko povzroča reakcije bodisi po IgE mehanizmu ali pa zaradi sproščanja histamina in lahko zato v višjih odmerkih povzroči bronhospazem. Na alergijo za propofol pokažejo kožni testi, slgE in testi sproščanja histamina (rutinsko dostopni so le kožni testi). Enemu poročilu z opozorilom, da propofol ne smejo prejeti tisti, ki so alergični za sojo ali jajce (zaradi lecitina v vehiklu) so sledila druga, kjer se zdi, da alergični za jajce, sojo in tudi arašide lahko brez težav propofol prejmejo (31,32). Zelo redki so opisi perioperativnih anafilaktičnih reakcij povezanih z etomidatom, ketaminom ali midazolamom (1, 4).

## **Antibiotiki**

Betalaktamski antibiotiki (BL), med njimi penicilini in cefalosporini, so odgovorni za 70% anafilaktičnih reakcij ob anesteziji povzročenih z antibiotiki. Pri otrocih so BL sploh najpogostejši krivec alergičnih reakcij na zdravila (1,4). Diagnostični postopek temelji na vbodnih in intradermalnih kožnih testih s tako imenovanimi major determinantami penicilina (PPL), minor determinantami penicilina (MDM), penicilinom G in osumljenim BL ter na provokacijskem testu z BL. Specifični IgE so za BL na voljo le redki (peniciloil G, peniciloil V, amoksiciloil, ampiciloil, cefaclor) in so premalo senzitivni (27, 28). Opisane senzitivnosti in specifičnost BAT-a so višje- 50 in 94% (14). Če je nujno potrebno, lahko izvedemo desenzibilizacijski postopek z betalktamskimi antibiotiki in tako omogočimo otroku alergičnemu zanj prejetje zdravila. Tudi antibiotiki, ki se prejmejo lokalno, npr. za izpiranje ran (npr. bacitracin), lahko povzročijo anafilaktično reakcijo (29).



## **Opioidi**

Redka so tudi poročila alergičnih reakcij za opioide in skoraj ni podatkov o navzkrižni alergiji med njimi, so pa podatki, da so različni predstavniki opioidov reagirali z IgE protitelesi za morfin. Generalizirane reakcije povzročene z opioidi naj bi bile pogostejše odraz nespecifične aktivacije mastocitov s klinično sliko srbenja, urtikarije in tudi blage hipotenzije (11, 33- 35). Tudi pri zdravi populaciji so bili opaženi pozitivni kožni testi za morfin, fentanil, kodein in tramadol, vendar so redko opravljeni nato provokacijski testi z opioidi potrdili pozitivne rezultate kožnih testov, npr. za kodein (11). Na voljo so rutinsko specifični IgE za morfin, ki pa pravzaprav odražajo senzibilizacijo za kvarterne amonijeve strukture mišičnih relaksantov (24).

## **Nesteroidni antirevmatiki**

Preobčutljivost za nesteroidne antirevmatike (NSAR) pri otrocih potrjujemo s provokacijski testi. Preobčutljivost za NSAR je lahko povzročena zaradi inhibicije ciklooksigenaze-1, kar povzroči bronhospazem, urtikarijo oz angioedem zaradi znižanje prostaglandina E<sub>2</sub>, povečano sintezo cistenil levkotrienov in sproščanje mediatorjev iz mastocitov in eozinofilcev . Šibkejši inhibitorji ciklooksigenaze-1, kot so paracetamol ali delni inhibitorji ciklooksigenaze-1 in -2 (meloksikam) so običajno problematični le v višjih odmerkih (36). Tudi selektivni COX-2 inhibitorji so lahko vzrok anafilaktične reakcije (37).

## **Obravnavanje otrok po alergijskih reakcijah povezanih z anestezijo na Kliničnem oddelku za alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo Pediatrične klinike med leti 2010 in 2012**

Med leti 2010 in 2012 je bilo v Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike obravnavanih 11 otrok zaradi alergične reakcije povezane z anestezijo. Prevladovale so deklice ter predšolski otroci (tabela 2). Šest otrok je imelo alergijsko reakcijo ob zanje prvi anesteziji (št. 3, 4, 7, 8, 9 in 10). En otrok med njimi je bil atopik (št. 2). Diagnostični postopek je bil pri 9 otrocih opravljen

znotraj enega leta po reakciji, pri dveh otrocih pa še ni bil začel. Potrjeni povzročitelji alergijske reakcije so bili mišični relaksanti, opioidi, antibiotiki, benzodiazepini in kortikosteroidi. Štirje otroci so bili alergični za več predstavnikov znotraj skupine zdravil, trije otroci pa celo za zdravila iz različnih skupin, kar predstavlja pomembno oviro pri eventuelnih bodočih anestezijah za te otroke. Pri eni deklici z alergijo za številne opioide in mišične relaksante (št. 4) smo perioperativno izvedli desenzibilizacijska postopka s sulfentanilom in piritramidom, ki sta potekala brez zapletov (4).

### Tabela 3.

BAT smo uporabljali tako v namen potrditve izvorne alergije kot tudi pri iskanju varnih alternativ. Pri eni od dveh deklet, alergičnih za mišične relaksante (št. 4), je bila prisotna aktivacija bazofilcev za atrakurij, rokuronij in mivakurij skladna tudi z izvidi kožnih testov, pri drugi deklici (št. 3) pa so le kožni testi, ne pa BAT, zaznali alergijo za številne mišične relaksante. Vrednosti specifičnih IgE za morfin kot kazalcem reaktivnosti za kvarterne amonijeve strukture sta bili pri obeh dekletih negativni. Pri dečku, ki je prejemal imunosupresivna zdravila (št. 6), je na alergijo za penicilinske antibiotike pokazal kožni test, BAT pa na alergijo za cefalosporine. BAT za midazolam smo uporabili pri dveh deklicah- pri eni (št. 8) je izvajanje kožnih testov onemogočal dermografizem in negativen BAT ni bil skladen z rdečino ob kožnem testu, pri drugi (št 1) pa sta bila skladna pozitivna izvida BATA in kožnega testa za midazolam. Diagnostične vrednosti BATA pri različnih skupinah zdravil bomo morali z nadaljevanjem dela še opredeliti.

### **Diagnostika odraslih oseb zaradi suma preobčutljivosti za zdravila uporabljena v perioperativnem obdobju**

V retrospektivni analizi diagnostike 57 bolnikov obravnavanih od 1.1.2008 do 5.8.2010 smo ugotavljali, da je bila večina bolnikov testirana na podlagi anamneze oz. podatkov na napotnici. Le 3 bolniki so imeli s seboj anestezijski zapisnik, nekaj bolnikov pa v odpustnici natančne podatke o poteku anestezije in reakciji. Za štiri bolnike nismo imeli nobenega podatka o anesteziji ali alergijski reakciji po oz. med splošno anestezijo..

Mišične relaksanse smo testirali pri 48 napotnih bolnikih in pri 36 (75 % testiranih z mišičnimi relaksansi) dobili pozitivne rezultate. Hipnotike smo testirali pri 51 bolnikih, pozitiven rezultat smo dobili pri 9 bolnikih (18%). Opioide smo testirali pri 43 bolnikih in pri 6 (14%) dobili pozitiven kožni test. (38)

## **Zaključek**

Za bolnike po perioperativni anafilaktični reakciji priporočamo, da so čim prej napoteni na nadaljnjo alergološko diagnostiko, z natančno dokumentacijo dogodka (vključno s kopijo anestezijskega zapisnika). Spodbujali bi, da takoj po reakciji anesteziologi sporočijo podatke o otroku ter o reakciji na kontaktni naslov avtorice prispevka. Diagnostični postopek je, posebej za otroke, tehnično zahteven, saj temelji na kožnih in provokacijskih testih in je še dodatno obsežen v primeru potrjene alergije za neko zdravilo, ko je potrebno za otroka poiskati zanj varne alternative.

Po končanem diagnostičnem postopku priporočamo, da imajo bolniki pri sebi podatke o obravnavi (npr. na odpustnici ali na kartici o posebnosti pri anesteziji). Ob načrtovanju in izvajanju prihodnjih anestezij, alergičnega za zdravilo ali pripravek, ki se običajno uporabi ob anesteziji, priporočamo dobro timsko delo vseh sodelujočih v postopku.

### Literatura:

1. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. Anaphylaxis during anaesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005; 60: 828-34.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergic risk during paediatric anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29: 215-26.
3. Merthes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anesthesiol* 2002;19:240-262.
4. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, et al. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62: 471-87.
5. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:97-104.
6. Clark AT, Ewan PW. The prevention and management of anaphylaxis in children. *Curr Paediatr* 2002; 12:370-5

7. Vesel T, Radovič O, Košak R, et al. Anesthesia in a child with multiple drug allergies. Allergic reactions to drugs from bench to bedside. Allergy school. 2011 Sept 21-3; Verona, Italy.
8. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991; 75: 945–9.
9. Randall B, Butts J, Halsey JF. Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1995; 40: 208–211.
10. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15: 91-101.
11. Prieto-Lastra L, Iglesias-Cadarso A, Reaño-Martos MM, et al. Pharmacological stimuli in asthma/urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 224-7.
12. Dhonneur G, Combes X, Chassard D, et al. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: a randomized controlled prick-testing study in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98: 986- 9.
13. Sanz ML, Garcia BE, Prieto I, et al. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 89–93.
14. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1768–75.
15. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006; 61 :935–9.
16. Degenghardt P, Golla S, Wahn et al. Lateks allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J pediatr Surg* 2001; 36: 1535-9.
17. Cremer R, Hoppe A, Kleine-Diepenbruck U, et al. Effects of prophylaxis on lateks sensitization in children with spina bifida. *Eur J pediatr* 1998; 8: 59.
18. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73: 309–14.
19. Hamilton RG, Peterson EL, Ownby DR. Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110 (2 Suppl.):S47–S56.
20. Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983; 20: 1393-400.
21. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995; 75: 588-92.
22. Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross sensitivity between relaxants. *Anaesth Intensive Care* 1980; 8: 211-3.

23. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-44.
24. Fisher MM, Baldo BA. Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 167-70.
25. Monneret G, Benoit Y, Debard AL et al. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol* 2002; 102: 192-9.
26. Thacker MA, Davis FM. Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxant. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 190-3.
27. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
28. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001 ;56: 862-70.
29. Sprung J, Schedewie HK, Kampine JP. Intraoperative anaphylactic shock after bacitracin irrigation. *Anesth Analg* 1990;71:430-3.
30. Harle DG, Baldo BA, Smal MA et al. Detection of thiopentone-reactive IgE antibodies following anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Clin Allergy* 1986;16:493-8.
31. Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, et al. Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 398-401.
32. Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, et al. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology* 1992;77: 275-80.
33. Milojevic I, Simic D, Markovic M, et al. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 502-3.
34. Gooch I, Gwinnutt C. Anaphylaxis to intrathecal diamorphine. *Resuscitation* 2006;70: 470-3.
35. Dick W, Lorenz W, Heintz D, et al. Histamine release during induction of combination anesthesia using nalbuphine or fentanyl. Modulation of the reaction by premedication with promethazine/pethidine. *Anaesthesist* 1992; 41: 239-47.
36. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89: 542-50.
37. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, et al. Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137: 145-50.
38. Nina Sobotkiewich, Mihaela Zidarn Preobčutljivostne reakcije za pripravke, ki se uporabljajo v splošni anesteziji: naše. Zbornik Golniški simpozij 2012

**Tabela 3. Značilnosti otrok po alergični reakciji povezani z anestezijo in rezultati njihovih testiranj, ki so bili obravnavani med leti 2010 in 2012 na Pediatrični kliniki**

Št.	Spol	Starost	Prejeta zdravila	Klinična slika	Diagnostični postopek	Opombe
1	Ž	2 m	Garamicin, alfentanil, paracetamol, Na metamizolat, midazolam, lateks	Urtikarija	slgE: morfin, lateks, klorheksidin BAT: garamicin, alfentanil, paracetamol, Na metamizolat, midazolam KT: lateks*, garamicin, midazolam, alfentanil, diazepam Provokacija: paracetamol	
2	M	1 l	Deksameton, alfentanil, propofol, midazolam, neostigmin	Urtikarija, In angioedem	slgE: morfin, lateks*, klorheksidin BAT: kortikosteroidi (DX, MP, FL, HC) KT: propofol, midazolam, neostigmin, kortikosteroidi (DX; MP; FL; HC) Provokacija: DX	Sledeča anestezija- brez posebnosti ob uporabi fentanila
3	Ž	6 l	Propofol, midazolam, mivakurij, fentanil	Urtikarija	slgE: morfin, lateks*, klorheksidin, sukcinilholin BAT: relaksanti (atrakurij, mivakurij, rokuronij) KT: relaksanti (mivakurij, rokuronij, vekuronij, atrakurij, cisatrakurij, sukcinilholin), propofol, benzodiazepini (diazepam, midazolam), fentanil	
4	Ž	13 l	Propofol, fentanil, midazolam, atrakurij	Anafilaksa	slgE: morfin, lateks, klorheksidin, sukcinilholin BAT:relaksanti (atrakurij, mivakurij, rokuronij) KT: relaksanti (mivakurij, rokuronij, vekuronij, atrakurij, cisatrakurij, sukcinilholin), opioidi (fentanil, alfentanil, remifentanil, sulfentanil, dipiridamol, morfin), benzodiazepini (midazolam, diazepam), propofol Provokacija : lateks, diazepam	Sledeča anestezija – brez posebnosti ob uporabi: diazepama sukcinilholina, desenzibilizacije (sulfentanil, dipiritramid)
5	M	2 l	Alfentanil, ketoprofen	Urtikarija	slgE: morfin, lateks*, klorheksidin KT: opioidi (fentanil, alfentanil, remifentanil, sulfentanil)	Druga anestezija- brez posebnosti (brez opioidov)

					Provokacija: <b>ketoprofen</b>	
6	M	2 l	Amoksisicilin, deksametazon, Na metamizolat, midazolam, lokalni anestetik	Takojšnja rdečina in tudi makulopapulozen Izpuščaj	slgE: <b>morfin, lateks, klorheksidin</b> BAT: <b>deksametazon, amoksisicilin,</b> <b>cefaclor, ceftriakson, cefazolin</b> KT: <b>PPL, lateks</b>	Med reakcijo in med diagnostičnim postopkom prejemal tudi metilprednizolon in ciklosporin
7	Ž	4 l	Lokalni anestetik, propofol, midazolam	Angioedem		Diagnostični postopek še ni začel
8	Ž	1 l	Fentanil, midazolam, propofol, neostigmin	Urtikarija	slgE: <b>morfin, lateks, klorheksidin</b> BAT: <b>alfentanil, midazolam, diazepam,</b> <b>propofol, neostigmin</b> KT: <b>opioidi, midazolam, propofol,</b> <b>lateks*</b>	Mejna DAO Dermografizem! Druga anestezija: bruhanje
9	Ž	4 l	Alfentanyl, amoksisicilin s kalvulankso kislino	Anafilaksa	sIgE: <b>morfin, lateks*, klorheksidin</b> BAT: <b>cefuroksim</b> KT: <b>alfentanil, amoksisicilin s</b> <b>kalvulansko kislino, ceftriakson</b> Provokacija: <b>cefuroksim</b>	
10	M	8 l	Propofol, midazolam	Urtikarija		Ne želijo diagnostike
11	Ž	2 l	Midazolam, klemastin, diklofenak	Anafilaksa	KT: <b>diazepam</b> Provokacija: <b>paracetamol</b>	

**Legenda:** Št.- številka primera; Starost- starost ob alergijski reakciji; m- mesec, l- leto; Ž-ženski spol; M- moški spol; slgE- specifični IgE; BAT- test aktivacije bazofilcev; KT- kožni testi; zeleno obarvano- negativni rezultati testiranja; rdeče obarvano- pozitivni rezultati testiranja; oranžno obarvano- vprašljiv rezultat testiranja; PPL- major determinanta penicilina; DAO- diaminoksidaza; DX- deksametazon; MP- metilprednizolon; FL- flutikazon propionat; HC- hidrokortizon; \*- prihaja v domačem okolju v stik z lateksom brez težav

# ANAFILAKTIČNA REAKCIJA OB UVODU V ANESTEZIJO – PRIKAZ PRIMERA

---

*Polona Mušič, dr.med.*

*KO za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok, UKC Ljubljana*

## *Izvleček*

---

Anafilaksija med splošno anestezijo je klinični sindrom, ki zajame več organskih sistemov, najpogosteje kožo, dihala in kardiovaskularni sistem. Razpoznava je pogosto otežena, saj klinične znake anafilaktične reakcije lahko pripišemo drugim vzrokom med anestezijo in operacijo, lahko pa so le-ti zabrisani ob prisotnosti določenih spremljajočih bolezni ali zaradi zdravil, ki jih bolnik jemlje. Anafilaktična reakcija je resen zaplet, ki zahteva takojšnje ukrepanje, sicer lahko vodi tudi v smrt bolnika. Prav zato je pomembno, da jo čimprej spoznamo in pravilno ukrepamo. Da je res šlo za anafilaktično reakcijo, potrdimo s specifičnimi testi, to je z določanjem koncentracije triptaze v serumu bolnika, ki ga odvezamemo ob samem dogodku. Za ugotovitev, kateri je bil sprožilni dejavnik, pa je potrebna kasnejša alergološka obravnava v specializiranih centrih, kjer imajo izkušnje z diagnostiko preobčutljivosti med splošno anestezijo. V diagnostični obdelavi bolnika, ki je med splošno anestezijo doživel anafilaktično reakcijo, je potrebno natančno ugotoviti potek reakcije in možne sprožilne dejavnike, zato je pri tem potrebno dobro sodelovanje med anesteziologom in alergologom. Le tako lahko namreč zagotovimo varen potek splošne anestezije, ki jo bo bolnik v prihodnosti morda potreboval.

V prispevku prikazujemo prikaz primera anafilaktične reakcije ob uvodu v anestezijo pri bolnici, ki je v anamnezi navajala alergijo na penicilin, z alergološko obravnavo pa je bila kasneje potrjena alergija na cefazolin.

## *Uvod*

---



Med splošno anestezijo in operativnim posegom je bolnik izpostavljen številnim učinkovinam, ki lahko sprožijo preobčutljivostne reakcije. Mednje ne sodijo le splošni anestetiki, pač pa tudi perioperativni antibiotiki, druga zdravila, ki se uporabljajo med anestezijo, intravenske tekočine, lateks in antiseptiki. Podatkov o incidenci anafilaktičnih reakcij med anestezijo v Sloveniji žal nimamo. Na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik so v letih 2005 – 2007 opravili testiranje pri 301 bolniku, ki so bili tja napoteni zaradi domnevne preobčutljivosti med splošno ali lokalno anestezijo (1). V avstralskih študijah je incidenca ocenjena na 1:10 000 do 1:20 000 anestezij (2), medtem ko naj bi bila v Franciji pojavnost 1:13 000 anestezij (3). Če so analizirali samo bolnike, ki so prejeli mišične relaksante, je bila v Franciji pojavnost anafilaksije med anestezijo 1:6500 (3). Prava incidenca pa je verjetno podcenjena, saj sta npr. hipotenzija ali bronhospazem pogosta pojava med anestezijo, ki lahko nastaneta tudi zaradi drugih vzrokov med operacijo.

Reakcije se lahko različno izražajo, odvisno od sprožilnega dejavnika, mehanizma nastanka (imunološki ali neimunološki), načina vnosa v telo (intravensko ali absorpcija preko sluznic ali kože) ter bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in spremljajoče terapije. Čeprav klinični znaki najpogosteje zajemajo kožo, dihala in srčnožilni sistem, se anafilaktična reakcija lahko kaže tudi le kot nepojasnjeno šokovno stanje ali npr. le z gastrointestinalnimi motnjami (4).

Ob pravočasnem in pravilnem ukrepanju je izid anafilaktične reakcije ugoden, razen v primeru sekundarnih zapletov, npr. hipoksične možganske okvare, motenj koagulacije, ki medtem nastanejo in podobno. V Veliki Britaniji npr. poročajo o 10% smrtnosti zaradi anafilaktičnih reakcij med anestezijo (4).

V perioperativnem obdobju so najpogostejši sprožilni dejavniki preobčutljivostnih reakcij mišični relaksanti, lateks in antibiotiki (5). Mehanizmi, po katerih le-ti povzročijo anafilaktično reakcijo, so v dveh tretjinah primerov imunološki, v eni tretjini pa neimunološki (6). 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 (4). Zaradi navzkrižne reaktivnosti med molekulami podobnih struktur se bolniki lahko senzibilizirajo tudi z drugimi učinkovinami, s katerimi pridejo v stik v vsakdanjem življenju. Tako je npr. znana navzkrižna reaktivnost med kozmetičnimi sredstvi in mišičnimi relaksanti, določenimi vrstami sadja in lateksom (7) ter folkodinom in

mišičnimi relaksanti (8). Upoštevati pa moramo tudi navzkrižno reaktivnost v okviru iste skupine zdravil, npr. med posameznimi mišičnimi relaksanti ali med antibiotiki.

### *Prikaz primera*

---

28-letna bolnica je bila predvidena za programsko operacijo zaradi diskus hernije v nivoju L5-S1. Pred tem je zaradi posega v ORL področju že prejela anestezijo, med katero je prišlo do zapleta v smislu medoperativnega zavedanja. Sicer se bolnica zdravi zaradi depresije, zaradi katere jemlje Rivotril (klonazepam) in Wellbutrin (bupropionijev hidroklorid), poleg tega pa je občasno jemala tudi Tramal (tramadol) zaradi bolečin v križu. V anamnezi je navajala alergijo na penicilin, ki naj bi jo imela od otroštva, čeprav ni vedela, kakšno reakcijo nanj je doživela. Drugih spremljajočih bolezni ni navajala. Predoperativni klinični pregled je bil brez posebnosti, prav tako tudi laboratorijski izvidi, EKG in rentgenogram pljuč.

Ob sprejemu v prostor za pripravo bolnika na operativni poseg smo po ustaljenem postopku bolnici vstavili intravensko kanilo velikosti 16 G in nastavili 500 ml fiziološke raztopine. Priključili smo standardni monitoring za splošno anestezijo – EKG, neinvazivno merjenje krvnega tlaka in pulzno oksimetrijo. Ker na oddelku ni prejela premedikacije, je dobila Dormicum (midazolam) 1 mg i.v., nato pa počasno infuzijo 2 gr Cefamezina (cefazolin) v 100 ml fiziološke raztopine za perioperativno antibiotično profilakso. Po tem, ko je iztekel približno polovični odmerek antibiotika, se je nenadoma pojavila urtikarija po celem telesu s hudimi oteklina prstov, slabostjo, hipotenzijo, tahikardijo in nato bradikardijo. Takoj smo pričeli z intenzivnim nadomeščanjem tekočin (kristaloidi in koloidi – skupno 1500 ml), bolnica pa je prejela tudi metilprednizolon v odmerku dvakrat po 125 mg i.v., adrenalin titrirano v večkratnih odmerkih po 100 µg i.v. in clemastine dvakrat po 2 mg i.v. Ob tem je ves čas zadovoljivo spontano dihala, brez prisotnega bronhospazma, tako da intubacija ni bila potrebna. Po približno eni uri smo bolnico uspeli hemodinamsko zadovoljivo stabilizirati, tudi oteklina prstov in urtike so pričele izzvenevati. Operativni poseg smo odpovedali in bolnico premestili v enoto za pooperativno okrevanje. Od tam je bila po nadaljni uri in pol opazovanja premeščena v polintenzivno enoto na oddelek.

Naslednji dan je bila odpuščena domov z navodili za napotitev na nadaljnjo alergološko obravnavo.

Le-ta je bila kasneje opravljena na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Tam so z bolj usmerjeno anamnezo ugotovili, da je bolnica pred dvema letoma imela ravno tako kožne težave ob zdravljenju na Nevrološki kliniki. Takrat je od zdravil, ki jih sicer ne jemlje, dobivala Analgin (metamizol), in sicer sprva i.v., nato per os. Po tem so se pojavili izpuščaji, ob tem je imela tudi drisko. V zadnjem času je še opažala, da ima urtikarijo po obrazu in lasišču tudi po balzamih, ki so priloženi barvam za lase.

Rezultat kožnih testov za penicilin G je bil negativen, prav tako tudi za latex. Negativna sta bila tudi prick test in intradermalni test z razredčitvijo 1:10 za Dormicum. Prick test za Cefamezin 1 g je bil negativen, medtem ko se je pri intradermalnemu testu za Cefamezin pri razredčitvi 1:10 pojavila blaga rdečina, pri nerazredčenem pripravku pa je bila prisotna jasno pozitivna reakcija.

Opravili so še oralni provokacijski test z Aspirinom do maksimalnega odmerka 500 mg, ob čemer niso beležili simptomov ali znakov preobčutljivosti.

S-IgE za latex, peniciloil V, G in cefaklor so bili v celoti negativni.

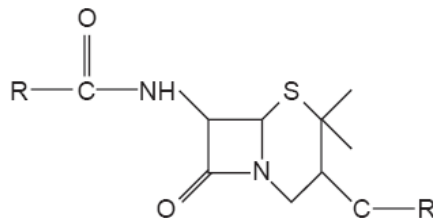
Z opravljenim testiranjem so potrdili, da je bil **cefazolin** vzročni alergen, ki je povzročil anafilaktično reakcijo pred začetkom splošne anestezije. Svetovali so izogibanje cefalosporinom in zaenkrat izogibanje tudi vsem beta-laktamom, medtem ko za uporabo drugih nebetalaktamskih antibiotikov ni zadržkov. Menili pa so, da bi bilo z dodatnim testiranjem potrebno preveriti še prenašanje penicilina in aminopenicilinov, vendar se bolnica na dodatno testiranje še ni oglasila.

## **Diskusija**

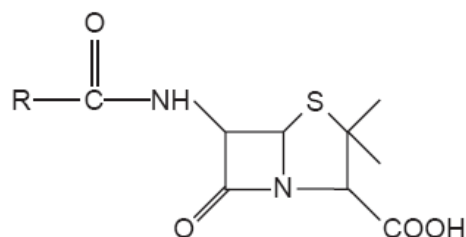
---

Poročajo, da je 15% anafilaktičnih reakcij med anestezijo povzročenih z antibiotiki (4). Čeprav ima le manjši delež bolnikov, ki v anamnezi navajajo alergijo na antibiotike, le-to dejansko tudi potrjeno, je anamneza v tem oziru zelo pomembna. Največji odstotek (kar 70%) anafilaktičnih reakcij na antibiotike nastane po penicilinih ali cefalosporinih (4). Ker imata ti dve skupini antibiotikov podobno strukturo, je med njima možna navzkrižna reaktivnost. Za navzkrižno reaktivnost pa ni pomemben beta

– laktamski obroč, pač pa predvsem stranska verige (*Slika 1* in *Slika 2*). Tako imajo cefalosporini prve generacije, med katere sodi tudi cefazolin, podobno stransko verigo kot penicilin in amoksisilin.



*Slika 1. Struktura cefalosporina*



*Slika 2. Struktura penicilina*

Čeprav so anafilaktične reakcije na cefalosporine redke, saj je incidenca le do 0,1% (9), so te lahko tudi smrtne. Pogostejše so pri bolnikih, ki v anamnezi navajajo alergijo na penicilin, vendar to velja predvsem za cefalosporine prve generacije, ne pa tudi za cefalosporine višjih generacij (10). Pri bolnikih, ki navajajo alergijo na penicilin in imajo tudi pozitivne kožne teste na penicilin (teh je le 15%), obstaja večja verjetnost za navzkrižno reaktivnost s cefalosporini kot pri tistih, ki anamnestično sicer navajajo alergijo na penicilin, vendar imajo negativne kožne teste nanj (9). Kljub temu se je v zadnjem času omenjena navzkrižna reaktivnost zmanjšala na 2% (11). Če se želimo izogniti navzkrižni reaktivnosti pri

bolnikih, ki navajajo alergijo na penicilin, je najbolj varno, da uporabimo antibiotik, ki ni beta-laktamski (makrolidi, kinoloni, tetraciklini, sulfonamidi, vankomicin). Ta pristop priporočajo pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli hudo reakcijo na penicilin. Pri ostalih pa lahko uporabimo tudi cefalosporine (po možnosti višjih generacij), vendar moramo biti ob tem še posebej pozorni na morebitne reakcije in imeti na voljo vso opremo za zdravljenje anafilaksije (9). Nekatera priporočila pa pri bolnikih, ki v anamnezi navajajo alergijo na penicilin, svetujejo kožno testiranje na penicilin, preden se odločimo za aplikacijo cefalosporinov (12). Seveda je pri tem potrebno upoštevati dostopnost in možnost takšnega testiranja, še posebej v primeru nujnih stanj. Poleg tega se moramo zavedati, da kar nekaj bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico, v anamnezi navaja alergijo na penicilin. Teh je po tujih podatkih od 10% - 12,7% (13, 14). Glede na to, da je cefazolin glede na vrsto operativnih posegov in priporočila za perioperativno antibiotično profilakso najpogosteje predpisovan antibiotik, bi se ob upoštevanju teh priporočil močno povečalo število predoperativnih alergoloških testiranj.

V opisanem kliničnem primeru je bolnica sicer navajala alergijo na penicilin, vendar ni vedela, kakšno reakcijo nanj naj bi imela. Ker bi v primeru izredno hude reakcije verjetno bila o tem seznanjena (še posebej, ker je bila po izobrazbi medicinska sestra), smo predvidevali, da v preteklosti ni doživela hujše reakcije na penicilin. Znano je tudi dejstvo, da ima le 10–15 % bolnikov, ki navajajo alergijo na penicilin, dejansko tudi pozitivne kožne teste (9,14). Zato smo bili mnenja, da je aplikacija cefazolina za perioperativno antibiotično profilakso pri njej varna. Kot se je izkazalo, bi se morali odločiti za cefalosporin višje generacije ali pa za katerega od ne beta-laktamskih antibiotikov. Bolnica pri predoperativnem anesteziološkem pregledu tudi ni navedla ostalih alergičnih reakcij, ki jih je pred tem imela in so razvidne iz anamneze, ki jo je podala ob alergološkem testiranju. Čeprav bi mislili, da so atopiki bolj nagnjeni za pojav anafilaksije med anestezijo, pa pri njih obstaja le večja incidenca alergije na lateks, ne pa tudi anafilaktičnih reakcij na mišične relaksante in antibiotike (15).

Če med anestezijo posumimo, da gre za anafilaktično reakcijo, jo moramo najprej tudi potrditi. Podobni klinični znaki lahko nastanejo zaradi številnih drugih vzrokov, ki so med operacijo oziroma anestezijo običajno zelo pogosti in bolj verjetni. Anafilaktično reakcijo potrdimo z določanjem koncentracije triptaze v serumu bolnika, ki jo odvzamemo ob samem dogodku in 1-2 uri zatem (16) in je v primeru

anafilaksije pomembno zvišana. V opisanem primeru koncentracije triptaze nismo določali, saj se je anafilaktična reakcija pojavila že pred uvodom v anestezijo in je bila praktično edini možen vzrok opisanih simptomov in znakov. Glede na to, da je bolnica pred tem dobila le midazolam in cefazolin, smo bili tudi z veliko verjetnostjo prepričani, da je bil sprožilni dejavnik cefazolin. Drugače bi bilo, če bi se reakcija pojavila kasneje, ko bi bolnica prejela tudi anestetik, analgetik in mišični relaksant.

Vsekakor pa v nadaljno obravnavo bolnika, ki je med anestezijo doživel anafilaktično reakcijo, sodi napotitev na alergološko testiranje. Le na ta način se namreč lahko potrdi, kateri je bil sprožilni dejavnik, kar je pomembno za naslednje anestezije, ki jih bo morda bolnik potreboval. Kot zanimivost naj omenim rezultate danske študije, kjer so poskušali ugotoviti, ali anesteziologi v primeru preobčutljivostnih reakcij med anestezijo pravilno predvidevajo, katero zdravilo naj bi sprožilo reakcijo (17). 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. Namen alergološkega testiranja pa ni samo ugotoviti sprožilnega dejavnika, pač pa tudi, katera zdravila lahko pri bolniku varno uporabljamo. Da alergolog lahko izbere ustrezne teste, mora imeti na voljo podrobne informacije, kako je reakcija med anestezijo potekala. Pomembni so podatki o tem, katera zdravila oz. pripravke je bolnik prejel, kakšni so bili odmerki in kakšen je bil časovni potek reakcije glede na aplikacijo določenih zdravil. Zato je pri tem nadvse pomembno dobro sodelovanje med anesteziologom in alergologom. Največ informacij se lahko razbere z anesteziološkega lista oz. zapisnika anestezije, saj so na njem zabeleženi odmerki in čas aplikacije vseh anestetikov in drugih zdravil, ki jih je bolnik med anestezijo prejel. Iz časovnega poteka hemodinamskih parametrov je lahko razviden odnos med aplikacijo določenega zdravila in učinkom na ožilje, običajno pa zabeležimo tudi vse posebnosti, ki se zgodijo med anestezijo. Seveda pa mora biti anesteziološki list natančno in pravilno izpolnjen. Ker v odpustnici običajno potek med anestezijo ni opisan, bi bilo zato najbolje, da bi v primeru napotitve na alergološko testiranje odpustnici priložili kopijo anesteziološkega lista. V prej omenjeni analizi, ki so jo opravili na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, so ugotovili, da je med 71 bolniki, ki so jih testirali zaradi domnevne alergije med splošno anestezijo, le 6 bolnikov imelo anestezijski zapisnik, 12 bolnikov je s seboj

prineslo odpustnico, 15 bolnikov je bilo opremljenih s podatkom, kaj želijo, da bi testirali, pri 38 pa so testiranje opravili na podlagi anamneze (1). Če bi alergolog dobil bolj natančen opis poteka anestezije in podatke o uporabljenih zdravilih, bi verjetno v več primerih lahko bolj prilagodil izbor ustreznih testiranj.

Prav tako kot samo testiranje pa je pomembna tudi povratna informacija oz. rezultati alergološkega testiranja. V izvidu alergološkega testiranja mora biti jasno navedeno, kateri je bil sprožilni dejavnik anafilaktične reakcije, navedeni pa morajo biti tudi anestetiki in druga zdravila, ki jih bolnik lahko namesto tega varno prejme. Prav tako mora biti bolnik poučen o tem, da je potrebno v primeru bodočih anestezij opozoriti na to, da je v preteklosti že doživel anafilaktično reakcijo in predložiti rezultate alergološkega testiranja.

## **Zaključek**

---

Anafilaktična reakcija med anestezijo je resen in lahko tudi smrten zaplet, ki ga zaradi številnih dejavnikov, ki so prisotni med operacijo in anestezijo in lahko povzročijo podobno klinično sliko, včasih težko spoznamo. Pri predoperativnem pregledu bolnika moramo bolnika skrbno povprašati po vseh morebitnih alergijah, upoštevati pa moramo tudi morebitne navzkrižne reaktivnosti. Anafilaksijo potrdimo z zvišano koncentracijo triptaze v serumu, ki ga odvezamo ob samem dogodku in 1-2 uri zatem, za ugotovitev sprožilnega dejavnika pa je kasneje potrebna 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. Edelbaher N, Mušič E. Hypersensitivity occurring during anaesthesia - analysis of test results in hospitalized patients. V: Kern I (ur.). Book of abstracts: 4th Slovenian Pneumology and

Allergology Congress 2008, Portorož, September 14-16, 2008. Golnik: University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, 2008. Str. 90.

2. Whittington T, Fisher M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
3. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240-62.
4. Harper NJ et al. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64: 199-211.
5. Dewachter P. Perioperative Anaphylaxis. *Drug Hypersensitivity* 2007; 204-215.
6. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
7. Mušič E. Diagnostika preobčutljivosti pred splošno alergijo. 11.tečaj FEEA. Ljubljana: SZAIM, SZD, 2003.
8. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA et al. Perioperative Anaphylaxis. *Med Clin N Am* 2010; 94: 761-89.
9. Madaan A, Li JTC. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 463-76.
10. 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.
11. Shepherd GM. Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 611-33.
12. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
13. 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.
14. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 445-61.
15. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br j Anaesth* 2001; 87: 549-58.
16. 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.
17. 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.



# Predlog obravnave perioperativne anafilaksije v Sloveniji

Mihaela Zidarn<sup>1</sup>, Polona Mušič<sup>3</sup>, Tina Vesel<sup>2</sup>, Mira Šilar<sup>1</sup>, Mitja Košnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergologijo, Golnik

<sup>2</sup> Služba za alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo, Univerzitetna pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

<sup>3</sup>KO za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok, UKC Ljubljana

Anafilaksija je akutna huda sistemska reakcija. Klinična slika anafilaksije je raznolika. Značilna je hipotenzija in/ali dušenje (edem grla ali brohospazem). Pogosto, vendar ne vedno, je pridružena kožna simptomatika (urtikarija, eritem, angioedem). Tradicionalno se je ime anafilaksija uporabljalo za IgE posredovane reakcije. Za ostale preobčutljivostne reakcije, ki imajo enako klinično sliko, vendar jih ne posreduje mehanizem IgE, pa je bil v rabi izraz anafilaktoidne reakcije. Glede na to, da v času dogodka ni možno ugotoviti, ali gre za IgE posredovano reakcijo ali za anafilaktoidno reakcijo, uporabljamo v tem sestavku samo ime perioperativna anafilaksija za vse preobčutljivostne reakcije, ki se zgodijo v perioperativnem obdobju.

Med zapletom pri anesteziji, ki je sumljiv za anafilaksijo, je takoj po začetni stabilizaciji bolnika primerno odvzeti vzorec krvi za določitev triptaze. Optimalni čas za odvzem vzorca je od 15 do 120 minut po reakciji. Normalna koncentracija triptaze ne izključi anafilaksije.

Kri se odvzame po strokovnih priporočilih v epruveto brez dodatkov (rdeč zamašek) ali v epruveto K<sub>3</sub> EDTA za hematološke preiskave (lila zamašek). Hkrati z odvzeto krvjo se izpolni in pošlje modra napotnica za laboratorijske preiskave na Kliniki Golnik. Napotnice se dobijo ali naročijo v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Golnik (telefon 04 25 69 430). Celotna kri se lahko pošlje takoj

(tudi po pošti), direktno v omenjeni laboratorij (sprejem od ponedeljka-petka, od 08.00-16.00 ure) ali dostavi v Alergološko ambulanto na Zaloški 29, Ljubljana. Pred ambulanto je hladilnik, v katerega se odloži vzorec. Dostop do hladilnika je mogoč od 06.30–19.00 ure, od ponedeljka do petka. Vzorec bodo v ambulanti centrifugirali in serum poslali v laboratorij.

V primeru odvzema krvi v soboto ali nedeljo, je potrebno vzorec centrifugirati in sicer tako, da se takoj po odvzemu kri pusti na sobni temperaturi približno 30 minut, da se ohladi. Potem se centrifugira 10 minut ob 2500 obratih. Odpipetira se serum ali plazma in shrani v hladilniku na 4°C do pet dni. Če se v tem času testiranje ne izvede, je potrebno vzorec zamrzniti na - 20°C

Čas, ki je potekel od reakcije do odvzema vzorca, je potrebno zabeležiti. Za potrditev bazalne vrednosti triptaze in sledenje dinamike se priporoča ponoven odzem krvi v 48 urah od reakcije. Odzem vzorca za opredelitev bazalne vrednosti se lahko opravi tudi ob pregledu pri alergologu.

V primeru suma na mastocitozo se odvzame dodatni vzorec 1-2 tedna po reakciji.

V primeru smrtnega izhoda je smiselno vzeti vzorec krvi za triptazo iz femoralne arterije ali vene pred koncem oživljanja. Posmrtne vzorce je smiselno odvzeti še do 48 ur po potrditvi smrti.

Določitve triptaze se izvajajo vsak dan in izvid se izda takoj po opravljenem testu. Pošlje se naročniku. V nujnih primerih se lahko lečečemu zdravniku rezultat sporoči tudi po telefonu.

Vsak bolnik s sumom na perioperativno anafilaksijo potrebuje diagnostično obravnavo za opredelitev vzročnega dejavnika in za iskanje morebitne navzkrižne reaktivnosti.

Anesteziolog poleg izpolnjene kartice anestezioloških posebnosti pripravi tudi podroben pisni opis reakcije. V dokumentacijo pa sodi še kopija anesteziološkega zapisnika, ki mora biti natančno in čitljivo izpolnjen, zapisnika iz "recoverya" in terapevtski list pred in po posegu.

Bolnika je potrebno obvestiti o reakciji med anestezijo, pojasniti naravo reakcije in opozoriti na nujnost dodatne diagnostike.

Reakcijo je potrebno prijaviti na center za farmakovigilanco.

Bolnika je potrebno napotiti v alergološki center z izkušnjami v obravnavi

perioperativne anafilaksije. Za alergološko obravnavo je pomembna dobra dokumentacija. Iskanje vzroka anafilaksije brez podatka o prejetih zdravilih in o tem, kdaj med anestezijo so se pojavili simptomi ter kakšni so bili, nima smisla. Časovna opredelitev reakcije glede na perioperativne dogodke je ključna pri identifikaciji možnega vzročnega dejavnika. Včasih je potrebno kontaktirati napotnega anesteziologa, zato je smiselno, da anesteziolog, ki je obravnaval bolnika med reakcijo, navede tudi svoje kontaktne podatke. Pomembno je upoštevati možnost reakcije v povezavi s kirurškim posegom ali z anestezijo.

Kožne teste alergije je smiselno izvajati 4-6 tednov po reakciji. Če bolnik nujno potrebuje operativni poseg pred tem, je možno teste opraviti tudi prej, vendar je v tem primeru občutljivost testov alergije lahko manjša. Če so testi negativni, je za dokončno opredelitev potrebno diagnostiko ponoviti po 4-6 tednih.

S časom diagnostična vrednost testov upada, zato jo je smiselno začeti čim prej po reakciji.

Kadar so kožni testi negativni ali jih ni možno izvajati (npr. za nesteroidne antirevmatike - NSAR), se opravijo provokacijski testi. Damo isto zdravilo na enak način kot je bilo aplicirano med anestezijo (per os, iv, sc ali im). Provokacijskih testov z mišičnimi relaksanti - MR ne delamo.

### **Rezultati alergološke diagnostike**

Alergološka diagnoza perioperativne anafilaksije temelji na pozitivnih kožnih testih, rezultatih laboratorijskih preiskav in skladnosti izvidov s klinično sliko in potekom anestezije.

Alergološki izvid naj bo poslan anesteziologu, ki je bolnika obravnaval. V alergološkem izvidu je potrebno navesti teste, ki so bili opravljeni ter interpretirati rezultate testov. V kolikor se ugotovi vzorčni alergen je potrebno navesti možne navzkrižne reaktivnosti in podati nasvet glede uporabe sorodnih zdravil v primeru potrebe po ponovni anesteziji. Kopijo izvida je potrebno poslati tudi v regionalni center za farmakovigilanco in izbranemu zdravniku. Bolnik naj prejme "kartico o alergiji za zdravila".

V primeru težavne interpretacije testov je smiselni timski posvet alergologov in anesteziologov, ki imajo izkušnje pri obravnavi perioperativne anafilaksije.