

Anafilaksija: od genetike do terapije



Domus Medica,

24.3.2026

Mastociti brez zavor: zakaj gre včasih narobe? / Moderator: dr Vesel, dr Zidarn	
Peter Kopač	Uvod
Milica Zajc Forjan, Žiga Piletič	Anafilaksija po piku ose z katastrofalnim potekom: prikaz dveh primerov iz EIT
Peter Korošec	Genski in epigenetski dejavniki anafilaksije: od predispozicije do fenotipov
Mark Kačar	Aplikacija MASTHAVE za sledenje aktivnosti klonskih bolezni mastocitov v Sloveniji
Mojca Jensterle	Ali si pacient z anafilaksijo lahko zlomi kost?
SATELITSKO PREDAVANJE SWIXX Prof Siebenhaar	Mastocitoza
Anafilaksija v vsakdanjem življenju: od čebelnjaka do šole / Moderator: dr Berce, dr Košnik	
SATELITSKO PREDAVANJE ALK Prof Siebenhaar	Neffy® - intranazalni adrenalin in prve izkušnje v klinični praksi
Tea Močnik	Anafilaksija pri čebelarjih: edukacija, ukrepanje in dolgoročna preventiva
Sonja Posega Devetak	Adrenalin v šoli: Epipen pri otrocih – protokoli, odgovornosti in praksa
Mitja Košnik	Omalizumab pri anafilaksiji
Nina Frelj	Astma kot dejavnik tveganja za anafilaksijo: prepoznavanje in optimizacija zdravljenja
SATELITSKO PREDAVANJE Astra Zeneca Dr Edelbacher	Poslabšanje astme
Personalizirana anafilaksija: od triptaze do CCL2 / Moderator: dr Bajrovič, dr Eržen	
Vojko Berce	Napovedni dejavniki za izid oralnega provokacijskega testa na hrano pri otrocih
Matija Rijavec	Novosti v diagnostiki anafilaksije: vloga diaminooksidaze (DAO)
Urška Bidovec Stojkovič	Novo v diagnostiki anafilaksije: triptazni indeks in CCL2
Mojca Bizjak Šuran	S hladom izzvana anafilaksija
Nika Kotnik	“Empty mast cell” fenomen v praksi: prikaz primera

Urednik zbornika: Mark Kačar

Strokovni odbor: Tina Vesel Tajnšek, Mitja Košnik, Peter Kopač

Organizacijski odbor: Mihaela Zidarn, Peter Kopač

Izdajatelj: Alergološka in imunološka sekcija SZD

Leto izdaje: marec 2025

Sponzorji:



Anafilaksija: od akutnega šoka do personalizirane obravnave

Doc. Dr. Peter Kopač, dr. med.,

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Anafilaksija je huda, potencialno življenjsko ogrožajoča sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije hitro in lahko vodi v prizadetost dihal ali krvnega obtoka. Gre za akutni sindrom, ki nastane zaradi nenadnega sproščanja mediatorjev iz mastocitov in bazofilcev ter povzroči sistemsko vazodilatacijo, povečano žilno prepustnost in bronhospazem. Klinična slika je lahko zelo raznolika in vključuje prizadetost več organskih sistemov, najpogosteje kože, dihal, prebavil in kardiovaskularnega sistema.

Epidemiološke raziskave kažejo, da se anafilaksija pojavi pri približno 50–112 osebah na 100.000 prebivalcev letno, do 3 % populacije pa jo doživi vsaj enkrat v življenju. Kljub temu ostaja smrtnost relativno nizka in znaša približno 1–2 primera na milijon prebivalcev letno. Analize smrtnih primerov kažejo, da so najpogostejši sprožilci hrana, zdravila in piki kožekrilcev. Najpomembnejši dejavniki tveganja za smrtni potek pa vključujejo zamudo pri aplikaciji adrenalina, odsotnost adrenalina pri bolniku ter prisotnost pridruženih bolezni, predvsem astme in neprepoznane bolezni mastocitov.

V zadnjih letih so se pomembno spremenila diagnostična merila in razumevanje anafilaksije. Nova definicija poudarja, da gre za hitro nastajajočo sistemsko reakcijo, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo prizadetost dihal ali krvnega obtoka, tudi v odsotnosti kožnih simptomov. Tradicionalni diagnostični pristopi so pogosto zahtevali prisotnost urtikarije ali angioedema, vendar sodobne smernice poudarjajo, da se lahko hude reakcije pojavijo tudi brez kožne prizadetosti. Zato je ključnega pomena visoka stopnja kliničnega suma pri bolnikih z nenadno hipotenzijo ali respiratorno stisko po izpostavitvi verjetnemu alergenju. Ta sprememba v diagnostičnem razmišljanju spodbuja zgodnejše prepoznavanje in hitrejše zdravljenje anafilaksije. Temelj akutnega zdravljenja ostaja adrenalin, ki neposredno vpliva na ključne patofiziološke mehanizme anafilaksije. Adrenalin povzroči vazokonstrikcijo, izboljša srčni iztis, sprosti gladke mišice dihalnih

poti in zmanjša sproščanje mediatorjev iz mastocitov. Antihistaminiki in kortikosteroidi nimajo pomembnega učinka v prvih minutah reakcije in ne preprečijo šoka ali smrti, zato imajo vlogo predvsem kot dodatna terapija po stabilizaciji bolnika. Kljub jasnim priporočilom smernic številne raziskave kažejo, da se v klinični praksi adrenalin še vedno uporablja prepozno ali pa sploh ne.

Pomemben napredek na področju obravnave anafilaksije predstavlja tudi razvoj novih terapevtskih pristopov in preventivnih strategij. Med njimi izstopa razvoj novih oblik aplikacije adrenalina, vključno z intranazalnimi pripravki, ki lahko izboljšajo dostopnost in uporabo zdravila v skupnosti. Na področju preprečevanja pa postajajo vse pomembnejše biološke terapije, zlasti anti-IgE zdravljenje, ki lahko pri bolnikih z alergijo na hrano pomembno zmanjša tveganje za hude reakcije ob nenamerni izpostavitvi alergenju.

Sodobno razumevanje anafilaksije poudarja tudi, da anafilaksija ni enotna bolezen, temveč spekter različnih kliničnih fenotipov in patofizioloških mehanizmov. Poleg klasičnih IgE-posredovanih reakcij obstajajo tudi oblike, povezane z boleznimi mastocitov, kofaktorji ali neprepoznani mehanizmi. Prepoznavanje teh razlik je ključno za pravilno stratifikacijo tveganja in dolgoročno obravnavo bolnikov.

Na simpoziju o anafilaksiji bomo predstavili ključne vidike sodobne obravnave tega sindroma – od patofiziologije mastocitne aktivacije in genetskih dejavnikov do novih diagnostičnih pristopov in personaliziranega zdravljenja. Poseben poudarek bo namenjen prepoznavanju bolnikov z večjim tveganjem za hud potek ter organizacijskim in sistemskim izboljšavam, ki lahko zmanjšajo tveganje za smrtni izid.

Anafilaksija je redko smrtna, vendar so številni smrtni primeri predvidljivi in potencialno preprečljivi. Napredek v diagnostiki, boljše prepoznavanje bolnikov z visokim tveganjem ter izboljšanje organizacije zdravstvenega sistema lahko pomembno prispevajo k zmanjšanju tveganja za smrtni izid in k bolj varni obravnavi bolnikov z anafilaksijo.

Literatura:

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c.
2. Dribin TE, Muraro A, Camargo CA Jr, et al. Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report—a GA²LEN project. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;156(2):406-417.e6. doi:10.1016/j.jaci.2025.01.021.
3. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, et al. Anaphylaxis: a 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(2):124-176. doi:10.1016/j.anai.2023.09.015.
4. Lott C, Karageorgos V, Abelairas-Gomez C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025: special circumstances in resuscitation. *Resuscitation*. 2025;215(Suppl 1):110753. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110753.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377. doi:10.1111/all.15032.

**Ustavi anafilaksijo,
uporabi EURneffy® pršilo.**

Izberite EURneffy®

**Prvi in edini adrenalin
v obliki pršila za nos.¹**

Indikacije

Zdravilo EURneffy je indicirano za nujno zdravljenje alergijskih reakcij (anafilaksije) zaradi vbodov ali ugrizov insektov, hrane, zdravil in drugih alergenov, kot tudi idiopatske in s telesno aktivnostjo izzvane anafilaksije. Zdravljenje je indicirano za odrasle in otroke s telesno maso ≥ 30 kg.¹



Reference
1. EURneffy® Povzete glavni značilnosti zdravila, Avgust 2024.

Povzete glavni značilnosti zdravila



Anafilaksija po piku ose s katastrofalnim potekom: prikaz dveh primerov iz EIT

Milica Zajc Forjan, dr. med., spec.,

Center za intenzivno medicino, SB Novo mesto

Žiga Piletič, dr. med., spec.,

Oddelek za pneumologijo, SB Novo mesto

Anafilaksija je huda akutna sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se zaradi različne stopnje prizadetosti več organskih sistemov lahko kaže s širokim spektrom simptomov in znakov. V najhujšem primeru je ogroženo življenje zaradi respiratorne prizadetosti (oteklina in zapora zgornjih dihal, bronhospazem, povečana sekrecija v spodnjih dihalih), hemodinamske prizadetosti (hipovolemija, anafilaktični šok), prizadetosti srca (negativni inotropni učinek mediatorjev, koronarni vazospazem/tromboza, ishemija srčne mišice, maligne motnje srčnega ritma), nevrološke prizadetosti (motnja zavesti, krči, anoksična možganska poškodba) ali srčnega zastoja kot posledice zgoraj naštetih stanj.

V intenzivni enoti SB Novo mesto smo v letu 2025 zdravili 2 bolnika, ki sta utrpela hudo obliko anafilaksije.

Prvi primer:

58-letnega gospoda z arterijsko hipertenzijo in znano sistemsko reakcijo po piku ose je le-ta pičila v predel ust. Predhodno alergološko ni bil obravnavan, prejel pa je set za samopomoč, ki ga je ob tokratnem piku zaužil v celoti. Izrazito je otekel v obraz in se pred pričami zgrudil na tla. Ti so pričeli s temeljnimi postopki oživljanja. Ekipa NMP je prispela 8 minut po pričetku oživljanja, ugotovili so PEA. Dodatno so ga oživljali še 10-15 min do povrnitve spontanega krvnega obtoka in dihanja. Ob prihodu v urgentni center ga je anesteziolog intubiral. Sprejet je bil v Center za intenzivno medicino (CIM), bil sediran, mehansko ventiliran, potreboval je vazoaktivno podporo z noradrenalinom in hidracijo. Bil je obstruktiven. Več dni je potreboval klemastin in metilprednizolon zaradi

angioedema obraza in ust. Zapletlo se je z aspiracijsko pljučnico in visoko potrebo po kisiku. 5. dan hospitalizacije smo ga uspešno ekstubirali, nato se je razvil delirij, poskočile so vrednosti krvnega tlaka. Po premestitvi na hospitalni oddelek smo dokončali zdravljenje pljučnice, uspešno se je zrehabilitiral, uredili smo krvni tlak. Naknadno prispela triptaza je znašala 74,6. Konzultirali smo alergologe na UKPA Golnik in se dogovorili za nadaljno obravnavo v Alergološki enoti Klinike Golnik. Gospoda smo pred odpustom opremili z dvema peresnikoma adrenalina.

Drugi primer:

78-letni gospod z znano arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tip 2 na kombinirani terapiji, ki je po menjavi aortne zaklopke za biološko, je na dan sprejema delal v vinogradu. Med počitkom je čutil pik v področje pete desne noge, žuželke ni videl. Peta ga je bolela, srbelo ga ni, izpuščaja ni imel. Šel je v hišo, postal omotičen in notri izgubil zavest. Ovedel se je sam, pobrati se ni mogel, imel je krvavečo rano na glavi in krvavitev iz nosu. Ob prihodu reševalcev je bil priseben in pogovorljiv, RR 106/51 mmHg. Sprva je bil oskrbljen v urgentni kirurški ambulanti, kjer je zaradi rdečine na desni nogi in trupu prejel klemastin in parenteralno hidracijo, slabo mu je bilo in je bruhal. Obravnavo je nadaljeval v internistični ambulanti, kjer je prišlo do sicer asimptomatskega padca tlaka, težjega dihanja, blage obstrukcije. Prejel je adrenalin intramuskularno in metilprednizolon. Tekom obravnave je prišlo do razširivne QRS kompleksov in nekaj krajših obstojnih VT, tlak je ostal nizek. Sprejet je bil v Center za intenzivno medicino, potreboval je vazoaktivno podporo ter dodatek kisika v vdihanem zraku. UZ srca je pokazal močno znižan iztisni delež levega prekata, 25-30%, s segmentnimi motnjami krčljivosti, predvsem na področju apeksa. Prehodno so bile v EKG prisotne elevacije ST spojnice v sprednji in stranski steni, troponin je močno porasel, zato smo opravili urgentno koronarografijo. Le-ta je pokazala 95% zožitev anomalno potekajoče LCX, odgovorne za infarkt, ki je bila stentirana, ter 90% zožitev PLLV, kjer intervencija ni bila uspešna. Prejel je tudi levosimendan. Zapletlo se je s septični šokom, povzročenim s *Staphylococcus epidermidis*. Ponovno je prišlo do hemodinamskega kolapsa, respiratorne odpovedi, akutne ledvične odpovedi, paroksizmov atrijske fibrilacije in poslabšanja srčnega popuščanja. Bil je intubiran in 9 dni mehansko ventiliran. S TEE smo dvakrat izključili endokarditis. Po ekstubaciji smo ga rehabilitirali, optimizirali

terapijo srčnega popuščanja z znižanim iztisnim deležem ter arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni. Prejeli smo izvid triptaze, odvzete 3-4 ure po kolapsu doma, ki je znašala 38,7, povišani so bili specifični IgE za strup ose. Po 26 dneh hospitalizacije v CIMu in 9 dneh na kardiološkem oddelku je bil odpuščen samostojno pokreten in opremljen s setom za samopomoč in dvema peresnikoma adrenalina. Dogovorili smo se za obravnavo v Alergološki enoti klinike Golnik.

V prvem primeru je bila diagnoza jasna že od samega začetka in temu primerno so tudi hitro in usmerjeno ukrepali vsi sodelujoči pri oskrbi pacienta. Kljub srčnemu zastoju je bil končni rezultat zelo dober. Bi se pa lahko vsemu temu izognil, če bi bil gospod ob predhodnih sistemskih reakcijah po piku ose poučen o nujnosti nadaljne alergološke obravnave, na katero ali ni bil napoten ali pa se je ni udeležil.

V drugem primeru pa je šlo za nenavaden potek anafilaktične reakcije in odsotnost tipičnega izpuščaja in simptomatike, zaradi česar je bila diagnostika otežena in ukrepanje povezano s postopnim razvojem simptomov. Glede na potek dogodkov sklepamo, da je primarno prišlo do anafilaktične reakcije, STEMI pa je bil sekundaren, lahko zaradi kombinacije več dejavnikov – hipotenzije, vazospazma koronarnih arterij zaradi histamina ali adrenalina, rupture predhodno prisotnih plakov na koronarnih arterijah zaradi histamina. Ob pogovorih med udeleženi zdravniki, analizi dogajanja in pridobitvi vrednosti triptaze, celokupnih in specifičnih IgE smo gospoda lahko usmerili v ustrezno nadaljno obravnavo.

Genski in epigenetski dejavniki anafilaksije: od predispozicije do fenotipov

Prof. Peter Korošec,

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Na razvoj in resnost reakcije ob anafilaksiji vplivajo genetske različice. Aktivacijska različica p.D816V v genu KIT spodbuja proliferacijo mastocitov, ki se izraža kot klonalna mastocitna bolezen med katere spada tudi mastocitoza. Različico p.D816V v genu KIT zaznamo tudi pri bolnikih, ki nimajo povečanega števila mastocitov, oziroma sprememb v kostnem mozgu, a imajo kljub temu ponavljajoče se anafilaktične reakcije, kar napeljuje na predpostavko o preodzivnih mastocitih. Zaradi normalnega števila mastocitov ne izpolnjujejo pogojev za diagnozo mastocitoze, temveč za tako imenovani mastocitni aktivirajoči sindrom. Predpostavka, da so mastociti preodzivni, še ni bila dokazana.

Bolniki z avtosomsko dominantnim hiper-IgE sindromom, ki ga povzroča različica v genu *STAT3* imajo povišane vrednosti celokupnih in specifičnih IgE in kljub temu manjšo stopnjo pojavnosti anafilaksije. Ta klinični pojav lahko deloma razložimo z zmanjšano degranulacijo mastocitov (in/ali z inhibicijo žilne prepustnosti). Manjša žilna prepustnost je posledica odpornosti priležnih stikov celic z izraženo različico v genu *STAT3*.

Polimorfizmi, ki vplivajo na metabolizem mediatorjev sproščenih med anafilaksijo, lahko vplivajo tudi na resnost anafilaktične reakcije. Nivo aktivnosti PAF-AH obratno sovпада z resnostjo anafilaksije. Izguba funkcije povzročena z različico PAF-AH V279F je bila povezana z astmo toda ne z anafilaksijo. Posamezniki z genetskimi različicami v angiotenzinu, t.j. MM genotip povezan z nižanim nivojem angiotenzina, imajo višjo stopnjo pojavnosti alergije za strupe kože krlcev in hujše reakcije med

imunoterapijo s strupi kožekrilcev . Podobno imajo bolniki z alergijo za oreščke nižji nivo serumskega ACE in s tem povezan hujši edem žrela predvidoma zaradi znižanega metabolizma bradikina.

Poleg zgoraj omenjenih različic je opisanih veliko s T2 citokini povezanih genskih različic, kot so genski polimorfizmi v IL-4R α , IL-10 in IL-13. Slednji so lahko povezani z razvojem anafilaksije pri stiku z zdravili ali z lateksom. Vendar natančnejši analiza podatkov teh študij kažejo na to, da omenjeni polimorfizmi vplivajo na preobčutljivost oziroma senzibilizaciji na alergen in ne na efektorske mehanizme in na razvoj anafilaksije.

Triptaze so nevtralne serinske proteaze, ki jih proizvajajo izključno mastociti, ki so ključne tkivne efektorske celice pri z IgE posredovano anafilaktično reakcijo . Zrele triptaze se nahajajo v sekrecijskih zrnih mastocitov v obliki tetramerov, sestavljenih iz α - in ali β -izomernih oblik . Po aktivaciji in degranulaciji mastocitov sproščene triptaze prispevajo k simptomom takojšnje preobčutljivosti s proteolitičnim cepljenjem komponent zunajceličnega matriksa, fibrinogena in prek receptorjev aktiviranih s proteazo (PAR). Raziskovalci so z merjenjem padca osnovne telesne temperature v humaniziranem modelu miši pokazali, da nevtralizacija zrelih triptaz zmanjša z IgE posredovano anafilaksijo.

Genetika človeškega triptaznega lokusa je kompleksna- sestavljena je iz štirih paralognih genov (TPSG1: Triptaza- γ 1, TPSAB1: Triptaza- α/β 1 (β), TPSB2: Triptaza- β 2/3 in TPSD1: Triptaza- δ 1). Omenjeni lokus se nahaja znotraj gensko bogate regije na poziciji 16p13.3, ki je vroča točka genetske rekombinacije . Predvideva se, da so se številni triptazni genetski lokusi pri ljudeh razvili preko podvojitev in obratov tega lokusa . Dva bližnja gena, TPSAB1 in TPSB2, kodirata štiri glavne izooblike (izoforme) (β 1 (β), β 2, β 3 in α), ki naj bi predstavljale biološko ustrezno, topno triptazo. Izooblika α -triptaza naj bi bila kodirana samo na TPSAB1 lokusu. Visoka stopnja identičnosti med sekvencami, ki kodirajo izooblike α -triptaza in β -triptaza, ter prisotnost večih paralogov, na enem samem lokusu, otežuje detekcijo variacij števila kopij in je najverjetneje vzrok za onemogočeno detekcijo variacij števila kopij gena TPSAB1 z metodami kot so GWAS (ang. genome-wide association studies) ali kvantitativne mikromreže.

Predvidevajo, da k proteolitični aktivnost triptaz prispevajo predvsem zreli encimi v obliki tetramerov, ki se sprostijo po degranulaciji mastocitov, k bazalni ravni triptaze pa prispeva konstitutivna sekrecija pro-triptaz α in/ali β . Povišane vrednosti bazalne serumske triptaze so najpogosteje povezane s povečanim številom kopij zaporedij v genu *TPSAB1*, ki kodirajo α -triptazo, genetski lastnosti, znani kot dedna α -triptazemija (H α T). Študije zadnjih 5 let so pokazale na povezavo med H α T oziroma prisotnostjo α -triptaze in težjim potekom preobčutljivostnih reakcijami, ki jih povzročajo mastociti, predvsem pri bolnikih z mastocitozo, alergiji za strup kožekrilcev in idiopatski anafilaksiji. Prvi podatki se kažejo tudi glede alergij za zdravila in hrano.

Acetilacija histonov predstavlja epigenetski mehanizem, ki lahko vpliva na izražanje imunskih genov in igra lahko pomembno vlogo pri imunskih odzivih, povezanih z alergijskimi boleznimi in anafilaksijo. Z nadzorom dostopnosti kromatina acetilacija histonov pomaga aktivirati gene, ki so bistveni za imunske celice in proizvodnjo provnetnih mediatorjev. Okoljski dejavniki, kot so alergeni, onesnaženje in prehranske sestavine, lahko vplivajo na acetilacijo histonov, kar poslabša ali ublaži alergijsko vnetje. Prihodnje raziskave bodo morale dati prednost prepoznavanju specifičnih vzorcev acetilacije histonov in z njimi povezanih genskih omrežij pri alergijskih boleznih. Napredne tehnike, kot so multiomični pristopi – vključno s transkriptomiko in analizami posameznih celic – ponujajo močna orodja za poglobitev našega razumevanja, kako acetilacija histonov vpliva na izražanje imunskih genov. Te metode lahko tudi pojasnijo, kako genetske predispozicije in okoljski dejavniki medsebojno vplivajo na napredovanje bolezni in pojav anafilaksije. Longitudinalne študije so bistvene za raziskovanje dolgoročnih učinkov sprememb acetilacije histonov, vključno z njihovo stabilnostjo skozi čas in morebitnim dedovanjem skozi generacije.

MASTHAVE®

Vaša aplikacija za
mastocitozo

1

Zabeležite svojo zgodbo,
laboratorijske izvide in
zdravila

2

Najdite podporo in
motivacijo

3

Zabeležite svoje dnevne
simptome

4

Spremljajte svoje
simptome in rezultate

5

Poročilo pokažite
svojemu zdravniku



VEČ INFORMACIJ
masthave-app.com



Aplikacija za spremljanje simptomov sistemske mastocitoze MASTHAVE v Sloveniji

Asist. Mark Kačar, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Indolentna sistemska mastocitoza (ISM) je najpogostejša oblika nenapredovale sistemske mastocitoze pri odraslih in jo zaznamuje nenormalno kopičenje mastocitov v kostnem mozgu, koži ter drugih organih(1). Bolniki z ISM se vsakodnevno soočajo s širokim spektrom simptomov, ki nastanejo predvsem kot posledica sproščanja mediatorjev iz mastocitov – histamina, prostaglandinov in drugih vazoaktivnih snovi. Klinična slika vključuje kožne simptome (rdečica, srbenje), prebavne motnje (driska, trebušni krči, bruhanje), glavobol, motnje koncentracije, bolečine v kosteh in mišicah ter življenjsko ogrožajoče epizode anafilaksije (2). Ključna značilnost bremena bolezni je izrazita nepredvidljivost in subjektivnost simptomov, ki se med posameznimi bolniki močno razlikujejo in v času nihajo.

Kljub temu klinična praksa dolgo ni razpolagala z validiranimi, za bolezen specifičnimi orodji za merjenje izidov, o katerih poročajo bolniki (ang. “Patient-reported outcome measure” - PROM). Ta vrzel je oteževala natančno oceno bremena bolezni, sledenje in utemeljeno prilagajanje terapije. V zadnjih letih so bila razvita in validirana tri ključna standardizirana merilna orodja.

MC-QoL (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire) je prvi specifičen vprašalnik o kakovosti življenja za odrasle bolnike s kožno in indolentno sistemsko mastocitozo. Obsega 27 vprašanj, razporejenih v štiri domene: simptomi (utrujenost, prebavne motnje), čustva (strah pred anafilaksijo), socialno življenje in koža (srbenje). Retrospektivno obdobje vprašalnika zajema zadnja dva tedna, njegova zanesljivost in veljavnost pa sta bili potrjeni v več kliničnih študijah(3).

MAS (Mastocytosis Activity Score) je bil razvit za natančno dnevno merjenje aktivnosti bolezni in resnosti simptomov. Sestavlja ga 9 vprašanj v treh domenah: koža, prebavni trakt in splošni simptomi (utrujenost, glavobol, motnje koncentracije). Za

pridobitev klinično zanesljivega sedemdnevnega povprečja (MAS7) morajo bolniki vprašalnik izpolnjevati vsaj sedem zaporednih dni (4).

MCT (Mastocytosis Control Test) je bilo razvito za oceno celovitega nadzora nad boleznijo, ki ga obstoječa orodja niso učinkovito spremljala. Pet postavk z dvotedenskim retrospektivnim obdobjem zajema resnost simptomov, njihov nepredvidljiv vpliv na čustvovanje in vsakdanje delovanje ter uspešnost farmakološke kontrole. Z analizo ROC je bila določena mejna vrednost: rezultat ≥ 13 točk nakazuje dober nadzor nad boleznijo, nižji rezultati pa kažejo na nezadostno nadzorovano bolezen, ki morda zahteva prilagoditev zdravljenja (5).

Čeprav so ta tri orodja klinično izjemno uporabna, izpolnjevanje papirnih dnevnikov na dolgi rok predstavlja breme za bolnike in oviro za sistematično zbiranje podatkov v vsakodnevni klinični praksi. Aplikacija **MASTHAVE** vse tri vprašalnike združuje v enotno, digitalno platformo, zasnovano za vsakodnevno rabo. Ob namestitvi aplikacija zbere ključne izhodiščne informacije (diagnoza, zdravila, rezultati testov, demografski podatki). Nato prevzame vlogo inteligentnega dnevnika: bolniki dnevno beležijo simptome zadnjih 24 ur za izračun MAS, vsake štiri tedne pa so pozvani k izpolnitvi MCT in MC-QoL.

Aplikacija nudi več ključnih funkcionalnosti. Modul za vizualizacijo napredka samodejno pretvori zbrane podatke v grafe, ki prikazujejo korelacijo med simptomi in zaužitimi zdravili na intervalih sedmih ali več dni. Modul za generiranje kliničnih poročil omogoča izvoz PDF povzetkov ali njihovo varno deljenje z lečečim zdravnikom prek skenirane QR kode pri ambulantnem pregledu. Posebej nameščen modul za beleženje anafilaktičnih epizod beleži sprožilce in prejeta nujna zdravila, kar omogoča personalizacijo načrtov zdravljenja. Funkcija za upravljanje pregledov izračuna optimalno časovnico izpolnjevanja vprašalnikov pred ambulantnim obiskom in bolnika pravočasno opomni z nastavljenimi dnevnimi opomniki. Podatki bolnikov so varni; aplikacijo lahko uporabljajo anonimno ali ustvarijo profil za šifrirano shranjevanje podatkov v oblaku.

Sinteza orodij MC-QoL, MAS in MCT v okviru aplikacije MASTHAVE odpravlja breme ročnega dokumentiranja, opolnomoči bolnike k sistematičnemu samo-

opazovanju in klinikom zagotavlja strukturirano, na podatkih temelječo podlago za odločanje, kar dviga standard oskrbe bolnikov z indolentno sistemsko mastocitozo.

Reference

1. Valent P, Hartmann K, Hoermann G, Reiter A, Alvarez-Twose I, Brockow K, et al. Harmonization of Diagnostic Criteria in Mastocytosis for Use in Clinical Practice: WHO vs ICC vs AIM/ECNM. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2024 Dec;12(12):3250-3260.e5.
2. Pyatilova P, Akin C, Alvarez-Twose I, Arock M, Bonadonna P, Brockow K, et al. Refined Treatment Response Criteria for Indolent Systemic Mastocytosis Proposed by the ECNM-AIM Consortium. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022 Aug;10(8):2015–24.
3. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016 Feb 15;71(6):869–77.
4. Siebenhaar F, Sander B, Ho LHT, Ellrich A, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy*. 2018 Mar;73(7):1489–96.
5. Siebenhaar F, Sofi S, Neisinger S, Akin C, Pyatilova P, Grekowitz E, et al. The Mastocytosis Control Test: A Patient-Reported Outcome Measure Assessing Disease Control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2025 Mar;13(3):647-657.e3.

Anafilaksija pri čebelarjih: edukacija, ukrepanje in dolgoročna preventiva

Tea Močnik¹, Sabina Ličen², Nina Frelj¹, Mihaela Zidarn^{1,3}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²UP, Fakulteta za vede o zdravju Izola

³UL, Medicinska fakulteta

V Evropi vsako leto zaradi anafilaksije po pikih kožekrilcev umre približno 200 ljudi, pri čemer ima Slovenija eno najvišjih smrtnosti (>0,55 smrti na milijon prebivalcev)¹. Med letoma 2010 in 2019 je bilo na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, na Inštitutu za sodno medicino obravnavanih 15 primerov smrti zaradi anafilaksije, od katerih je bila skoraj polovica posledica pika kožekrilca². Čebelarji imajo zaradi pogoste izpostavljenosti pikom čebel povečano tveganje za razvoj senzibilizacije za čebelji strup in posledično za nastanek anafilaksije. Glede na mednarodne raziskave je pojav sistemskih reakcij po piku čebele pri čebelarjih bistveno pogostejši (14–32 %)³ v primerjavi s splošno populacijo (0,3–7,5 %)⁴. V Sloveniji, kjer ima čebelarstvo dolgo tradicijo, se z več kot 11.000 čebelarji uvrščamo med vodilne evropske države. V nedavni raziskavi je 23,7 % slovenskih čebelarjev poročalo, da so že doživeli sistemsko reakcijo po piku čebele⁵, kar predstavlja resno zdravstveno tveganje in poudarja pomen zagotavljanja njihove varnosti iz vidika javnega zdravja. Čebelarji svoje delo pogosto opravljajo na oddaljenih območjih, kjer nujna medicinska pomoč ni vedno zagotovljena takoj, zato sta pravočasno prepoznavanje simptomov anafilaksije in ustrezno ukrepanje ključnega pomena.

Ker se 40 % primerov smrtne anafilaksije pojavi ob prvi sistemski reakciji po piku kožekrilca⁶, je ključnega pomena, da se preventivni ukrepi razširijo tudi na osebe brez predhodne anamneze alergije za strup. Zamuda pri zdravljenju anafilaksije z adrenalinom povečuje tveganje za smrt⁷. Pri visokorizičnih osebah, kot so čebelarji, ki še niso doživeli anafilaksije, obstaja kritična vrzel, saj je predpisovanje samoinjektorjev adrenalina običajno omejeno na tiste z že potrjeno diagnozo. Za te osebe bi pravočasna in pravilna uporaba samoinjektorja ob prvi reakciji lahko rešila življenje, vendar težave

predstavljata omejena dostopnost samoinjektorjev in pomanjkanje izobraževalnih programov, posebej prilagojenih potrebam čebelarjev.

Tveganje za anafilaksijo pri čebelarjih je mogoče vsaj delno zmanjšati z izobraževalnimi intervencijami, ki neposredno spodbujajo izvajanje preventivnih ukrepov, krepijo sposobnost prepoznavanja simptomov in znakov ter izboljšujejo pripravljenost čebelarjev za hitro ukrepanje v primeru sistemske preobčutljivostne reakcije. Uspešno obvladovanje problema zahteva sistematičen pristop, ki vključuje razvoj in izvajanje ciljno usmerjenih zdravstveno-vzgojnih programov, ki združujejo teoretično izobraževanje in praktično usposabljanje. Pomembno je, da so programi prilagojeni specifičnim potrebam skupine in okolju, v katerem delujejo, ter da vključujejo enostavne, dostopne strategije, ki jih je mogoče redno posodabljati⁸.

Uspeh preventivnih ukrepov je odvisen tudi od koordinacije med različnimi izvajalci zdravstveno-vzgojnih intervencij, spremljanja napredka in ocenjevanja znanja udeležencev, pri čemer ima zdravstveno osebje ključno vlogo zaradi širokega spektra strokovnega znanja in izkušenj. Raziskave kažejo, da izobraževanje, ozaveščenost in strukturiran pristop izboljšujejo samozavest in pripravljenost za ukrepanje^{9,10,11}, kar pomembno prispeva k zmanjševanju tveganja in preprečevanju morebitnih dodatnih zapletov ob anafilaksiji.

Celovit pristop k preventivi in izobraževanju čebelarjev ne izboljšuje le posameznikove varnosti, ampak prispeva tudi k boljši splošni javnozdravstveni zaščiti čebelarske in lokalne skupnosti. Redno posodabljanje znanja in praktičnih veščin lahko pomembno prispeva k zmanjševanju tveganja anafilaksije in omogoča varnejše delovno okolje za čebelarje.

Reference:

1. Feás X, Vidal C, Remesar S. What we know about sting-related deaths? Human fatalities caused by hornet, wasp and bee stings in Europe (1994–2016). *Biology*. 2022;11:282. doi: 10.3390/biology11020282

2. Rijavec M, Inkret J, Bidovec-Stojković U, Carli T, Frelih N, Kučec A, et al. Fatal Hymenoptera venom-triggered anaphylaxis in patients with unrecognized clonal mast cell disorder—is mastocytosis to blame? *Int J Mol Sci*. 2023;24:16368. doi: 10.3390/ijms242216368

3. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:343-7. doi: 10.1097/01.all.0000173783.42906.95
4. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:330-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5
5. Carli T, Locatelli I, Košnik M, Kuček A. The prevalence of self-reported systemic allergic reaction to Hymenoptera venom in beekeepers worldwide: a systematic literature review and meta-analysis. *Zdr Varst*. 2024;63:152-9. doi: 10.2478/sjph-2024-0020
6. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3):180-205. doi: [10.18176/jiaci.0310](https://doi.org/10.18176/jiaci.0310)
7. Chooniedass R, Temple B, Becker A. Epinephrine use for anaphylaxis: too seldom, too late—current practices and guidelines in health care. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):108-10. doi: [10.1016/j.anai.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.06.004)
8. McKenzie JF, Neiger BL, Thackeray R. *Planning, implementing and evaluating health promotion programs*. Burlington (MA): Jones & Bartlett Learning; 2022.
9. Devetak I, Devetak SP, Vesel T. Future teachers' attitudes and knowledge regarding the management of potential students' life-threatening allergic reactions in Slovenian schools. *Slovenian J Public Health*. 2018;57(3):124-32.
10. Schoeben LS, Mohr N, Bubak C, Schmieder A, Schaarschmidt ML. Effects of a 90-min educational intervention for patients with insect venom allergy: a prospective controlled pilot study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:22. doi: 10.1186/s13223-021-00524-7
11. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy*. 2015;70:227-35. doi: 10.1111/all.12548

**NA NOVO OPREDELI
USPEH ZDRAVLJENJA**
alergijskega rinitisa, ki
ga povzroča pršica v
hišnem prahu.

POMAGA BOLNIKOM Z
ZMERNIM DO HUDIM AR
ZARADI PRŠICE V HIŠNEM
PRAHU V ODLOČILNIH
TRENUTKIH OBRAVNAVE^{1,2,3,4}

Standardizirani alergenski ekstrakti pršic
v hišnem prahu v obliki tablet[illegible][illegible]

SAHIB ZA STREŠNINO JAVNOST
Pred predložiteljcem, prosimo, prevlecite zeleno Poročilo, glavni značilnosti zbiranja

Document number: MCH 19-02.25, ACTA 001

Adrenalin v šoli: Epipen pri otrocih – protokoli, odgovornosti in praksa

Sonja Posega Devetak,

Splošna bolnišnica Izola, Oddelek za pediatrijo (alergološka ambulanta)

UVOD

Čimprejšnja intramuskularna aplikacija adrenalina je ključna v terapiji anafilaksije, zapoznela aplikacija zdravila se namreč povezuje z večjim tveganjem za smrtni izid (1, 2). Anafilaksija je pri otrocih redko smrtna, vendar se glede na razpoložljive podatke od 17 do 28 % smrti zaradi anafilaksije pri otrocih v šolskem obdobju zgodi, ko je otrok v šoli (3, 4). Najpogostejši vzrok anafilaksije pri otrocih je alergija na hrano, katere pogostnost pomembno narašča in je glede na zadnje raziskave v Veliki Britaniji in v ZDA prisotna pri 8 do 10 % šolskih otrok (5-7). V ZDA se pričakuje 19 primerov anafilaksije na 100.000 šolskih otrok na leto, od tega 25 % pri otrocih brez predhodno znane alergije, ki zato nimajo predpisanega lastnega avto-injektorja adrenalina (AIA) (2, 6, 7). Kljub temu, je stalna razpoložljivost AIA v šolah in stalno strokovno izobraževanje šolskega osebja, da zna in se počuti kompetentno uporabiti AIA v urgentni situaciji z zakonom omogočena in financirana le v posameznih državah po svetu (1).

V prispevku so povzeta zadnja priporočila GA²LENa (The Global Allergy and Asthma European Network) in prikazani primeri zakonodajnih rešitev stalne razpoložljivosti adrenalina v šolah v drugih državah (Velika Britanija, Francija, ZDA), najpogostejše ovire in predlogi za olajšanje implementacije predlaganih rešitev v vsakdanjo prakso ter trenutno stanje v Sloveniji.

STALNA RAZPOLOŽLJIVOST AVTO-INJEKTORJEV ADRENALINA V ŠOLAH PO SVETU

MEDNARODNE SMERNICE

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) je nazadnje obnovila smernice za anafilaksijo leta 2021, brez navajanja posebnih priporočil glede stalne razpoložljivosti AIA v šolah (8).

Istega leta Wasserman S. (2) s skupino mednarodno priznanih strokovnjakov objavi praktične usmeritve za ukrepanje ob alergijskih reakcijah na hrano v šoli s priporočili o stalnem strokovnem izobraževanju šolskega osebja z namenom zgodnje prepoznavne in ukrepanja ob anafilaksiji, o uporabi adrenalina ob postavljenem sumu na anafilaksijo in o stalni razpoložljivosti AIA za splošno uporabo v šoli. Svetujejo nadomestitev navodila, da imajo učenci z znanim tveganjem za anafilaksijo svoje AIA hranjene v šolah, z navodilom o vzpostavitvi zalog stalno razpoložljivih AIA za splošno uporabo v šoli. Otroku predpisan AIA svetujejo, da se uporabi v primeru anafilaksije na poti v ali iz šole ter na aktivnostih, ki se odvijajo izven prostorov šole, ob predhodni seznaitvi otroka in njegovih staršev, da mora imeti svoj AIA s seboj.

Leta 2024 GA²LEN in Food Allergy Network (ANAcare), ki vključujeta približno 40 raziskovalnih in kliničnih centrov specializiranih v alergijska obolenja ter EFA (The European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations) objavijo mednarodna priporočila glede ukrepov, ki bi jih morala večina držav razvitega sveta takoj realizirati za zagotavljanje pravice do varnega šolanja tudi otrokom z alergijo na hrano (1). Ob primerjanju literature in obstoječih smernic je mogoče ugotoviti pomembne razlike med državami v omogočanju stalne razpoložljivosti AIA v šolah in tudi razlike v zakonodajni podpori šolskemu osebju pri uporabi AIA v primeru anafilaksije v šoli. Ugotavljajo, da večina držav nima izdelane posebne državne strategije o stalni razpoložljivosti AIA v šoli oz. da ukrepe težko implementirajo v šolsko rutino. Izpostavljajo potrebo po večji konzistentnosti zakonodaje glede adrenalina v šoli (1).

V večini držav, se pričakuje, da šolsko osebje ob prepoznanih znakih anafilaksije kontaktira službo nujne medicinske pomoči in da med čakanjem na zdravnika, po potrebi aplicira adrenalin z AIA, v nekaterih državah pa šolskemu osebju (z izjemo šolskim medicinskim sestram) aplikacija zdravil sploh ni dovoljena (1).

Do leta 2024 je bila stalna razpoložljivost AIA v šolah v Evropi zakonsko opredeljena le v Veliki Britaniji, Franciji, Švici, na Portugalskem in v Italiji (le v pokrajini

Veneto) ter izven Evrope v Avstraliji, Kanadi in ZDA. V določenih državah je v šolah dovoljeno shranjevati le učencu lasten AIA, v drugih imajo stalno razpoložljive AIA za splošno uporabo (angl. stock AAI), kar je lahko po zakonu obvezno ali pa le omogočeno na željo šole. Zaželeno je, da zakon natančno opredeljuje število AIA na šolo, plačnika, shranjevanje, uporabo AIA z znanim lastnikom pri drugemu učencu v primeru urgentne situacije, zagotavljanje dostopnosti do AIA na izletih, praznovanjih ipd. Priporočeno je, da imajo šole napisan jasen protokol uporabe stalno razpoložljivega AIA (1).

VELIKA BRITANIJA – predstavitev angleškega modela

Zakonodaja: Glede na zakonski akt o otrocih in družini iz leta 2014 so šole v Angliji zakonsko obvezane, da na podlagi individualiziranih zdravniških potrdil z načrtom medicinske obravnave, v šolah omogočajo ustrezne prilagoditve za otroke z zdravstvenimi težavami. Leta 2017 je bil sprejet amandma o spremembi Predpisa o uporabi zdravil v humani medicini, ki šolam v Angliji omogoča nakup AIA brez recepta, vendar samo za otroke z znanim tveganjem za anafilaksijo, ki svojega AIA takrat nimajo na razpolago, vendar ima šola zanje zdravniško potrdilo in pisno dovoljenje staršev za takojšnjo uporabo AIA iz šolske zaloge v primeru anafilaksije. Amandma velja za vse osnovne in srednje šole, vendar je neobvezujoč (3).

Ministrstvo za zdravje je na podlagi amandmaja izdalo vodnik s principi dobre prakse, ki naj bi ga pri kreiranju lastnih strategij upoštevale vse šole v Angliji. Šola, ki se odloči nabaviti AIA, mora pripraviti ustrezen protokol uporabe AIA v šoli, z navodili glede nabave, skladiščenja, zavrženja neuporabnih ali porabljenih AIA, nalog skrbnikov AIA in ustrezne dokumentacije. Nakup se izvede v lekarni s posebnim obrazcem podpisanim s strani ravnatelja. Priporočeno je, da šola nabavlja vedno enak AIA v izogib zmede pri usposabljanju in uporabi, ter da upošteva doziranje glede na starost (pod 6 let: 150 µg, med 6 in 12 let: 300 µg, nad 12 let: 300 ali 500 µg); AIA morajo biti shranjeni v kompletu prve pomoči, skupaj z navodili za uporabo, na priročnem, centralno lokaliziranem mestu, izven dosega otrok, ne smejo biti zaklenjeni ali več kot 5 minut oddaljeni od mest, kjer je večja verjetnost anafilaksij (jedilnica, igrišče); dostopni morajo biti tudi ob dogodkih, ki odstopajo od šolske rutine (izleti, praznovanja). Za nadzor nad ustreznim številom AIA in datumom uporabe sta zadolžena vsaj dva zaposlena. Dokumentacija mora zajemati register učencev, ki imajo predpisan AIA s podatki o alergenu, vrsti in dozi

otroku lastnega AIA ter arhiv pisnih soglasij staršev za uporabo AIA s fotografijo otroka za vizualno preverjanje ob aplikaciji zdravila (3).

Še vedno velja priporočilo, da mora šolski otrok višjih razredov, ki sta mu praviloma predpisana dva AIA imeti ves čas oba pri sebi. Če se zahteva, da imajo otrokov lastni AIA stalno na razpolago v šoli, da ga ne bi pozabil doma, mora imeti otrok na razpolago dodatne AIA za na poti v šolo in domov in za doma, kar pomeni predpisovanje treh ali štirih AIA na enega otroka (3, 9).

Če gre za znake suspektne za anafilaksijo pri otroku brez znane alergije, mora šolsko osebje kontaktirati službo nujne medicinske pomoči in se posvetovati glede nadaljnjih ukrepov (3).

Obveznosti in odgovornost šolskega osebja: Šolsko osebje se lahko prostovoljno odloči in ne more biti prisiljeno v aplikacijo adrenalina. Pričakuje pa se, da vse osebje prepozna znake alergijske reakcije, da je seznanjeno s potrebo po čimprejšnji aplikaciji adrenalina, da vsi poznajo mesto shranjevanja AIA in osebe odgovorne za aplikacijo adrenalina. Če se šole odločijo vključiti v program zagotavljanja stalno razpoložljivega AIA, jim morajo lokalne oblasti zagotoviti stalna strokovna izobraževanja in ustrezno kritje odgovornosti in odškodnine vezano na uporabo AIA (3).

Ekonomski vidik stalne razpoložljivosti AIA v šolah: V Angliji je imelo v šolskem letu 2023/24 63 % šolskih otrok, ki so nosilci AIA, predpisane vsaj tri AIA in 60 % vsaj štiri. Turner PJ in sod.(9) so v začetku leta 2026 objavili študijo, ki primerja strošek predpisovanja večjega števila AIA od priporočenih dveh na otroka (npr. dva stalno hranjena v šoli, 1-2 za uporabo na poti in doma) s stroškom štirih stalno razpoložljivih AIA na šolo, v vseh angleških šolah. Ocena stroška zagotavljanja več kot dveh AIA na šolskega otroka, je v letu 2023/24 znašala več kot 9 milijonov £, za 4 »rezervne« AIA v vsaki šoli v Angliji pa bi znašal 4,5 milijone £, kar predstavlja prihranek vsaj 4,6 milijone £ oz. 25 % celotne vsote porabljene za AIA v Angliji na leto (18,3 milijone. £)(9).

Poročilo REACT o stanju v angleških šolah leta 2024 in Benedictov zakon: Kljub amandmaju iz leta 2017, leta 2024, glede na poročilo REACT(10), v približno polovici angleških šol še vedno ni stalno razpoložljivega AIA, kjer ga imajo pa pogosto ni jasno, kdo AIA v primeru urgence lahko uporabi in kje je shranjen, kar lahko privede do usodnih

zamud v aplikaciji adrenalina. Glede na nacionalni register smrti otrok so pri 76 % otrok, ki so umrli zaradi alergijske reakcije ugotovili dejavnik na katerega bi bilo možno vplivati, vključno z zamudo v aplikaciji adrenalina. Starši 5-letnega Benedicta Blyght, ki je leta 2021 v šoli umrl zaradi anafilaksije, so leta 2023 po zgledu »Sabrininega zakona« v Kanadi in »Elijevega zakona« v New Yorku, na Ministrstvo za izobraževanje vložili zahtevo za sprejem »Benedictovega zakona«, na podlagi katerega bi bilo za vse šole v Angliji obvezno, da imajo s strani države financiran stalno razpoložljiv AIA, da skrbijo za izobraževanja šolskega osebja v prepoznavi anafilaksije in ukrepih prve pomoči ter, da imajo dogovorjeno splošno strategijo ukrepanja v zvezi z alergijami v šoli. Mrliški oglednik je namreč v njegovem primeru zaključil, da šolsko osebje ni bilo dovolj usposobljeno za ustrezno ukrepanje ob anafilaksiji, da v šoli niso imeli stalno razpoložljivega AIA in da šola ni imela načrta za ukrepanje ob anafilaksiji, ki bi lahko preprečil dečkovo smrt (10).

FRANCIJA

Zakonodaja: V Franciji so sprejeli zakon za zagotavljanje varnosti otrok z alergijami v šoli leta 2003 in ga osvežili leta 2021 s poudarkom na Zdravniškemu potrdilu z načrtom zdravstvene oskrbe. Septembra 2019 so z državno uredbo odredili stalno razpoložljivost AIA v višjih razredih osnovnih šol in v srednjih šolah ter redna izobraževanja šolskega osebja o prepoznavi znakov anafilaksije in pravilni rabi AIA (11).

Ovire pri implementaciji uredbe o stalni razpoložljivosti AIA v šolah: Pouessel in sod. (11) so primerjali uspešnost implementacije ukrepov v šolah francoske regije Nord-Pas-de-Calais (4.060.000 prebivalstva, od tega 360.000 otrok v višjih razredih OŠ) leta 2019 in leta 2023. V letu 2019 je imelo stalno razpoložljiv AIA 47 % šol, ki so se odzvale raziskavi, leta 2023 pa 72 %, kar pomeni 25 % porast ($p < 0,001$). Glede na delež šol, ki se je raziskavi odzvalo leta 2019 in 2023 (69 in 57 %), sicer dopuščajo možnost, da je odstotek šol s stalno razpoložljivostjo AIA precenjen. Kot glavne ovire za stalno razpoložljivost AIA v šolah so izpostavili: 1. težave z AIA (cena, problem nadomeščanja zaradi kratkih rokov uporabnosti), 2. težave s kadrom (pomanjkanje šolskih medicinskih sester, vztrajanje preslabe informiranosti šolskega osebja o anafilaksiji in o zakonski zaščiti oseb, ki nudijo prvo pomoč v urgentni situaciji), ter 3. težave s kritjem pravne in odškodninske odgovornosti šolskega osebja, če uporabi AIA (11).

V letu 2019 so bila organizirana izobraževanja o anafilaksiji in uporabi AIA v 24 % šol, leta 2023 pa v 77 % (53 % porast). 20 % šol, ki izobraževanj ni organizirala navaja kot oviro miselni vzorec zaposlenih, da prepoznava anafilaksije in uporaba AIA v šoli ni njihova odgovornost (43 %), organizacijske probleme (37 %) in strah zaposlenih, da bodo ukrepali narobe (24 %) (11).

Predlogi izboljšav: V raziskavi zaključujejo, da bi bilo nujno povečati število v šolah stalno zaposlenih medicinskih sester, ukrepati glede cene in dostopnosti AIA, uvesti stalna strokovna izobraževanja šolskega osebja iz anafilaksije in iz pravne zaščite zaposlenih, ki se vključijo v obravnavo otroka z anafilaksijo v šoli (11).

ZDA

Zakonodaja: Zakonski akt iz leta 2013 spodbuja vse ameriške zvezne države k podprtju in financiranju državnih zakonov, ki od šol zahtevajo stalno razpoložljivost AIA. Obvezno in s strani države financirano stalno razpoložljivost AIA v šolah je zaenkrat uvedlo 11 od 50 zveznih držav, v ostalih državah ostaja upoštevanje priporočila o stalni razpoložljivosti AIA prostovoljno in se razlikuje od okrožja do okrožja, oz. celo od šole do šole (12).

V dopolnjenih priporočilih Ameriškega združenja za alergologijo, astmo in imunologijo (AAAAI) o anafilaksiji iz leta 2023 (13) priporočajo stalno razpoložljivost AIA za uporabo pri vsakemu, ki doživi anafilaksijo v prostorih šole ter ustrezno izobraževanje osebja. Osnova za zagotavljanje varnosti otrokom z alergijo na hrano v šolah sta zloženka CDC iz leta 2013 ter smernice ameriškega združenja za pediatrijo iz leta 2025 za zdravnike na primarni ravni, ki skrbijo za optimizacijo obravnave otrok z alergijo na hrano v šoli (12).

Ovire pri implementaciji uvedbe stalne razpoložljivosti AIA v šolah: Poročilo AAAAI iz leta 2023 kot glavne ovire navaja: zaskrbljenost glede odškodninske odgovornosti, ceno in motnje v distribuciji AIA, pomanjkanje šolskih medicinskih sester, sprejemanje odgovornosti za ukrepanje ob anafilaksiji s strani ne-medicinskega šolskega osebja in njihovo izobraževanje, problem izdaje recepta za AIA brez znanega lastnika, nezadostna podpora šolske administracije, nerazpoložljivost načrtov medicinske oskrbe, težave s strani družin otrok z alergijo (14).

PRIPOROČILA GLEDE UPORABE ADRENALINA V ŠOLAH V SLOVENIJI

Zakonodaja in praksa: V Sloveniji zaenkrat ni posebne zakonske podlage, ki bi omogočala stalno razpoložljivost AIA v šolah. Šolsko osebje je enako kot vsi državljani Slovenije, po Zakonu o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, dolžno bolnemu v nujnem primeru po svojih močeh in sposobnostih nuditi prvo pomoč in mu omogočiti nujno medicinsko pomoč. Aplikacija adrenalina z avto-injektorjem je v skladu s slovenskimi in smernicami EAACI priporočena takoj ob pojavu simptomov anafilaksije, kot prva pomoč, pred prihodom zdravniške ekipe. Glede na zadnje slovenske Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo iz leta 2014 (15) se v Sloveniji otrokom z večjim tveganjem za anafilaksijo predpiše dva AIA z navodilom, da sta oba AIA vedno ob otroku. Svojcem in zaposlenim v šolah svetujemo, da se udeležijo izobraževanja o ukrepih ob anafilaksiji, ki jih po regijah organiziramo pediatri alergologi. Ob predpisu AIA se otroku izda tudi pisno individualizirano navodilo za uporabo AIA in Izkaznico otroka z anafilaksijo, ki sta v obliki obrazca vsem dostopna na spletni strani Društva za pomoč otrokom z imunskimi boleznimi (www.imuno.si). Na tej strani je opisan tudi idealen model skrbi za alergičnega otroka z navedbo odgovornosti njegovih skrbnikov (starši, šolsko osebje, zdravstveno osebje). Decembra 2015 je bila napisana tudi nacionalna »STRATEGIJA ZA VARNOST otrok z alergijskimi boleznimi v organiziranem varstvu 2016–2020«, ki bi, po predhodni uskladitvi s pristojnimi institucijami, lahko služila kot izhodišče za sprejem oziroma dopolnitev zakonodaje. Dosedanji poskusi predstavitev strategije na pristojnih ministrstvih niso bili uspešni. V sodelovanju s Pedagoško fakulteto Univerze v Ljubljani je bilo v šolskem letu 2020/21 razpisano stalno strokovno spopolnjevanje o anafilaksiji v šoli preko kataloga KATIS (program nadaljnega izobraževanja in usposabljanja strokovnih delavcev v vzgoji in izobraževanju Ministrstva za vzgojo in izobraževanje), vendar število prijav ni bilo zadostno za organizacijo izobraževanja.

Ker slabo razvite učiteljeve kompetence o ukrepanju pri alergijah učencev lahko pomenijo veliko težavo pri zagotavljanju varnosti otrok v šolah, je bil raziskan odnos in znanje prihodnjih učiteljev – študentov 1. in 4. letnika Pedagoške fakultete Univerze v Ljubljani (n=572) do ukrepanja ob potencialno življenje ogrožajočih alergijskih reakcijah učencev (16). Študenti so pokazali pozitiven odnos do učenja o zdravstvenih temah, ki

se nanašajo na šolske otroke in povprečno razumevanje ukrepov ob alergijski reakciji. Le 43,5 % jih je že slišalo za AIA in 47,6 % od teh bi AIA v urgentni situaciji tudi uporabilo, čeprav se jih le 3,3 % počuti kompetentne pomagati otroku z anafilaksijo. Najpogosteje izražene skrbi v zvezi z uporabo AIA so bile, da bi otroka lahko poškodovali z iglo (55,7 %), stranski učinki adrenalina (36,9 %) in pravne posledice (27,5 %). V letu 2015/16 je bilo uvedeno redno, vsakoletno izobraževanje o alergijah na hrano in ukrepanju v primeru anafilaksije za študente gospodinjstva Pedagoške fakultete Univerze v Ljubljani, ki po zaključku študija kot učitelji gospodinjstva običajno tudi načrtujejo šolsko prehrano.

V sklopu ESERE (European Science Education Research Association) je bila ustanovljena interesna skupina mednarodnih strokovnjakov s področja raziskovanja na naravoslovnem izobraževanju, ESERA SIG 4 Science|Environment|Health, v kateri ima tudi Slovenija predstavnika, ki med drugim skuša v študij prihodnjih vzgojiteljev in učiteljev v Evropi vključiti specifična izobraževanja o zdravstvenih temah otrok z namenom razvoja ustreznih kompetenc učiteljev o ukrepanju v specifičnih situacijah povezanih z zdravjem otrok, vključno z ukrepi pri anafilaksiji, saj problem pomanjkljivega znanja in občutka nekompetentnosti učiteljev na področju anafilaksije ni prepoznan le v Sloveniji, temveč v večini evropskih držav (17, 18).

ZAKLJUČEK

Večina smernic in zaključkov raziskav na temo anafilaksije in adrenalina v šolskem okolju se ni pomembno spremenila v zadnjih 20 letih, ugotavlja pa se pomembne razlike v realizaciji priporočil v praksi (1,2,19,20). Upoštevanje priporočil za preprečevanje alergijskih reakcij, ustrezna zakonodaja glede razpoložljivosti in uporabe adrenalina v šolah in stalno strokovno izobraževanje šolskega osebja se izkazujejo kot ključni elementi za zmanjševanje tveganja za anafilaksijo v šoli in izboljšanje kvalitete življenja šolskih otrok z alergijami in njihovih skrbnikov. Glede na izsledke mednarodnih raziskav se izkazuje, da se z implementacijo ustrezne zakonodaje pomembno poveča dostopnost do adrenalina v šolah, seznanjenost osebja z načrti za ukrepanje v primeru urgentne situacije, ozaveščenost šolskega osebja glede ukrepov ob znakih anafilaksije in efektivnost aplikacije adrenalina (1). Ker je pri uporabi AIA v šolah tudi glede na našo raziskavo (16) ena od pomembnih ovir za uporabo AIA s strani učiteljev strah pred možnostjo poškodbe otroka ob vbodu z iglo bo, poleg že priporočenega, v prihodnje

vredno razmisliti tudi o novostih na področju načina aplikacije adrenalina, npr. intranazalnih aplikatorjih, ki se že izkazujejo kot učinkoviti in še enostavnejši za uporabo od AIA (21).

LITERATURA

1. Deschildre A, Alvaro-Lozano M, Muraro A, et al. Towards a common approach for managing food allergy and serious allergic reactions (anaphylaxis) at school. GA²LEN and EFA consensus statement. Clin Transl Allergy. 2024; e 70013. <https://doi.org/10.1002/clt2.70013>
2. Waserman S, Cruickshank H, Hildebrand KJ et al. Prevention and management of allergic reactions to food in child care centers and schools: Practice guidelines. J Allergy Clin Immunol 2021; 147:1561-78.
3. Flynn Kathryn. Guidance on the use of adrenaline auto-injectors in schools. https://www.assets.publishing.service.gov.uk/media/5a829e3940f0b6230269bcf4/Adrenaline_auto_injectors_in_schools.pdf
4. Sicherer SH, Mahr T. Management of food allergy in the school setting. Pediatrics 2010; 126(6):1232-9.
5. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, and Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 1169-76),
6. Piletta-Zanin A, Scherl A, Ortelli D, et al. Food-related allergic reactions in a school setting with a strict management plan. Pediatr Allergy Immunol 2025; 36:e70172. <https://doi.org/10.1111/pai.70172>
7. Sicherer SH, O'Leary S, Pistiner M et al. Management of food allergy in schools: clinical T. Vreport. Pediatrics 2025;156(6):e2025073168
8. Muraro A, Worm M, Alviani C et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 updates). Allergy 2022; 77:357-377.
9. Turner PJ, Bright A, Michaelis LJ, et al. Economic modelling of providing »spare« adrenaline autoinjectors to all schools to improve the management of anaphylaxis. Arch Dis Child 2026;111:245-252.
10. Benedict Blythe Foundation. REACT: is the education sector protecting pupils with allergies, and what more can be done. 2024. https://www.benedictblythe.com/wp-content/uploads/2024/03/BBF_React_v4.pdf

11. Pouessel G, Dehay M, Delomez B, et al. Implementation and barriers to stock adrenaline auto-injectors in French secondary schools. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34:e14000. <https://doi.org/10.1111/pai.14000>
12. Volerman A, Brindley C, Amerson N et al. A national review of state laws for stock epinephrine in schools. *J Sch Health* 2022. 92(2):209-222.
13. Golden DBK, Wang J, Wasserman S et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;1-53; In. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.015>
14. Russell AF, Bingemann TA, Cooke AT et al. The need for required stock epinephrine in all schools: a work group of the AAAI adverse reactions to foods committee. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(4):1068-1082.
15. Vesel T, Koren Jeverica A, Emeršič E et al. Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo. *Zdrav Vestn* 2014;83:425-35.
16. Devetak I, Posega Devetak S, Vesel T. Future teachers' attitudes and knowledge regarding the management of the potential students' life-threatening allergic reactions in Slovenian schools. *Zdr Varst.* 2018; 57(3):124-132.
17. Devetak I, Posega Devetak S, Vesel Tajnšek T. Developing pre-service teachers' competencies of the management of students' allergies in the school environment. In: E. Mc Loughlin E et al. (eds), *Bridging research and practice in science education*, Springer 2019; 6: 357-372.
18. Zeyer A, Álvaro N, Arnold J, Bauer D, Devetak I, Posega-Devetak S, Gavidia V, Kremer K, Mayoral O, Vesel T, Keselman A. Prediction and adaption in science environment health. In: Levrini O, et al. ur. *Engaging with contemporary challenges through science education research: selected papers from the ESERA 2019 conference*. Cham: Springer; 2021; 19–30.
19. McIntyre CL, Sheetz AH, Carrol CR et al. Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings. *Pediatrics* 2005; 116 (5):1134-1140.
20. Muraro A, Clark A, Beyrer K et al. The management of Allergic child at school: EAACI/ GA²LEN Task force on the allergic child at school. *Allergy* 2010; 65:681-9.
21. Carballo-Fazanes A, Chigo-Vigo P, Rodriguez_Nunez A et al. Administration of adrenaline by trainee teachers in a simulated anaphylactic reaction: intramuscular versus intranasal use. *Allergol Immunopathol(Madr)* 2026; 54(1):58-63.

Central and Southern European Allergy and Asthma Alliance (CSEA³) Annual Congress

Warsaw, Poland 7-9 May 2026

[Online Participation Available](#)

*“Bridging Knowledge, Improving Lives:
Allergy & Asthma in Central & Southern Europe”*



Dear Esteemed Colleagues,

We invite you to the upcoming CSEA³ Annual Congress 2026, to be held in Warsaw, Poland.

The hybrid event offers both on-site and online attendance.

The Congress provides a platform for scientific exchange, collaboration, and networking among experts, clinicians, and researchers from Central and Southern Europe and from around the world.

The scientific programme will present the latest advances in allergology, asthma, and immunology, including groundbreaking clinical and translational research aimed at improving patient care.

The Congress will feature an outstanding faculty, including: Ioana Agache (Romania), Sharon Chinthrajah (US), Athanasios Damialis (Greece), Ester del Duca (Italy), Dejan Dokic (North Macedonia), Radosław Gawlik (Poland), Tari Haahtela (Finland), Peter Howarth (UK), Marek Jutel (Poland), Vera Mahler (Germany), Anna Nowak-Węgrzyn (US), Luis Pérez de Llano (Spain), Werner Pichler (Switzerland), Celeste Porsbjerg (Denmark), Sejal Saglani (UK), Whitney Stevens (US), Sven Seys (Belgium), Joana Vitte (France), Tonya Winders (US).

Debate Arena – an interactive forum featuring discussions with leading experts on food allergy, severe asthma, allergen immunotherapy, diagnostics, and many other topics.

We warmly invite you to contribute to this important regional and global initiative.

The official language is English.

Event Chairs:

Marek Jutel
Ioana Agache
Dejan Djokić
Radosław Gawlik



CSEA³



WWW.CSEA3.EU/annual-congress-2026

Omalizumab pri spontani anafilaksiji

Mitja Košnik,

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

Spontana anafilaksija je redka, vendar potencialno življenjsko ogrožajoča motnja, za katero so značilne ponavljajoče se epizode sistemske mastocitne aktivacije brez prepoznavnega alergena, ki bi jih sprožal (1). Pri 10–15 % bolnikov z anafilaksijo sprožilnega alergena ni mogoče najti. Pri delu bolnikov je v ozadju klonalna mastocitna bolezen (2). Za preprečevanje simptomov spontane anafilaksije lahko uporabljamo antagoniste mediatorjev mastocitov, kot so antihistaminiki H1 in antilevkotrieni ter zdravila, ki zmanjšujejo sposobnost aktivacije mastocitov, kot so glukokortikoidi.

Omalizumab je monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na prosta protitelesa IgE v plazmi in tako zmanjša njihovo serumsko koncentracijo. Posledično se zmanjša število receptorjev za IgE na mastocitih in bazofilcih. S tem postanejo mastociti in bazofilci manj reaktivni. (3) Omalizumab se že 20 let uporablja kot standardna terapija težke alergijske astme in 10 let za zdravljenje težjih oblik spontane urtikarije. Pokazalo se je, da je učinkovit tudi pri preprečevanju anafilaktičnih epizod pri bolnikih na imunoterapiji s strupi kožekrilcev ali hrano. (4,5) Kljub temu je dokazna raven še vedno omejena, saj randomizirane kontrolirane raziskave niso pokazale statistično značilne razlike v primerjavi s placebom, čeprav so nakazale trend v prid zdravljenju. (6) Neželeni učinki omalizumaba so redki in vključujejo utrujenost, kašelj, zardevanje, dispnejo, vročino, glavobol, slabost, bolečine v trebuhu, krvavitve, srbenje in potenje.

Namen naše analize je oceniti učinkovitost zdravljenja z omalizumabom pri bolnikih s spontanimi epizodami anafilaksije v naši klinični kohorti ter rezultate primerjati s podatki iz objavljene literature.

Metode

Retrospektivno smo analizirali skupino bolnikov s ponavljajočimi se epizodami spontane anafilaksije, ki so bili zdravljeni z omalizumabom. Analiza je temeljila na kliničnih podatkih ambulantne dokumentacije.

Učinkovitost zdravljenja smo ocenjevali glede na pojav novih epizod anafilaksije po uvedbi omalizumaba. Popoln odgovor smo opredelili kot odsotnost epizod mastocitne aktivacije, delni odgovor kot izrazito zmanjšanje pogostosti anafilaksij, ali pa pogoste epizode blažjih sistemskih reakcij.

Protokol raziskave in uporabo omalizumaba zunaj odobrenih indikacij je odobrila Republiška komisija za medicinsko etiko (KME 59/08/15).

Rezultati

V analizo je bilo vključenih 17 bolnikov (15 žensk). Mediana starosti ob zadnjem pregledu je bila približno 40 let, razpon pa od 24 do 74 let. 12 jih je imelo v anamnezi epizode s hipotenzijo, 5 pa z urtikarijo in dispnejo. Osem bolnikov je anafilaksijo dobilo v času prebolevanja okužb, 9 bolnikov pa ni prepoznalo sprožilnega dejavnika. Pri 12 bolnikih smo imeli rezultat triptaze med reakcijo, ki je pokazala pomembno dinamiko, pri ostalih pa med reakcijo triptaza ni bila določena. Štiri bolnice so imele povišan bazalni nivo triptaze, vse so imele prisotno aktivirajočo c-KIT različico, ena poleg tega še HaT. Aktivirajočo različico KIT p.D816V smo sicer ugotovili pri sedmih bolnikih. Štiri bolnice so imele hkrati kronično urtikarijo.

Zdravljenje smo začeli z odmerkom 300 mg/ 4 tedne. Če ni bilo reakcij, smo intervale med odmerki podaljševali, trenutno je odmerjanje takšno:

Odmerek	Število bolnikov
300 ug/4 tedne	2
300 ug/5 tedne	1
300 ug/6 tedne	8
300 ug/8 tedne	1
225 ug/6 tedne	6
150 ug/4 tedne	2
150 ug/10 tedne	1
ukinjeno	1

SKUPAJ	17
--------	----

Mediana trajanja spremljanja po uvedbi zdravljenja z omalizumabom je bila približno tri leta (razpon 0,4-10 let).

Po uvedbi omalizumaba nihče od bolnikov ni imel več anafilaksije. 9 bolnikov je imelo nekaj blažjih reakcij s simptomi mastocitne aktivacije, na primer urtikarijo ob okužbi, srbež, ali slabosti z bruhanjem, pri 8 pa je bil nadzor nad mastocitno aktivacijo popoln. Ena bolnica je 1x uporabila EpiPEN. Enako dober je bil klinični odziv bil tudi pri bolnikih z različico KIT p.D816V.

Razprava

Do danes je bilo objavljenih več poročil o primerih uspešnega zdravljenja spontane anafilaksije z odmerkom 300 mg omalizumaba na 4 tedne. (7) Vendar pa randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija omalizumaba za zdravljenje idiopatske anafilaksije ni pokazala statistično značilne razlike v pojavnosti dogodkov med skupino s placebom in zdravljeno skupino. (6) Ta študija ima nekaj omejitev: vključevala je le 16 bolnikov, v aktivni skupini pa so bili 3 zgodnji odstopi. Poleg tega je bil izid število dogodkov in ne njihova resnost, študija pa je bila načrtovana za zaznavanje vsaj štirikratnega zmanjšanja števila dogodkov.

Omalizumab je koristen pri preprečevanju anafilaksije zaradi znanega alergena, na primer pri intraoperativni anafilaksiji pri bolniku z alergijo na etilen oksid ali pri alergiji na arašide. (8,9)

Pri nekaterih posameznikih so ponavljajoče epizode anafilaksije manifestacija osnovne klonalne bolezni mastocitov (cMCD), kot sta mastocitoza in klonalni sindrom aktivacije mastocitov (cMCAS). (10) Prisotnost variante KIT p.D816V v periferni krvi predstavlja manjši diagnostični kriterij za sistemsko mastocitozo.

V naši kohorti je bila pogostost HaT primerljiva s pogostostjo 4–6 % v splošni populaciji. (11) Po drugi strani pa je bila varianta KIT p.D816V ugotovljena pri četrtini bolnikov, kar je primerljivo s pogostostjo pri bolnikih z najhujšo anafilaksijo, sproženo s strupom žuželk iz reda Hymenoptera (11).

Razlog za večjo pogostost cMCD v naši kohorti bolnikov s spontano anafilaksijo je lahko posledica dejstva, da so imeli naši bolniki zelo hude simptome oziroma več epizod, ki so zahtevale zdravljenje z adrenalinom na urgentnem oddelku, po drugi strani pa ugotovitev c-KIT različice zniža prag za uvedbo zdravljenja z omalizumabom.

Naša raziskava ima nekaj omejitev, predvsem to, da gre za retrospektivno raziskavo z odprtim dizajnom in majhnim številom bolnikov. Po drugi strani pa so prednosti naše raziskave daljše obdobje spremljanja pri treh bolnikih ter celovita laboratorijska obravnava, vključno z določanjem genetskih dejavnikov, ki predisponirajo k anafilaksiji.

Zaključek

Naša klinična serija kaže, da je omalizumab učinkovit pri preprečevanju ponavljajočih se epizod spontane anafilaksije. Pri večini bolnikov je po uvedbi zdravljenja prišlo do popolne odprave anafilaktičnih epizod, čeprav so se pri nekaterih še naprej pojavljali blagi simptomi mastocitne aktivacije.

Učinkovitost zdravljenja je bila opažena tudi pri bolnikih z mutacijo KIT p.D816V, kar kaže, da prisotnost klonalne mastocitne bolezni ne izključuje dobrega kliničnega odziva na omalizumab.

Naši rezultati so skladni z večino dosedanjih objav in dodatno podpirajo uporabo omalizumaba kot pomembne terapijske možnosti pri bolnikih s spontano anafilaksijo.

Literatura

1. Ben-Shoshan M, Cem A, Cook VE, Khalaf R, Freigeh G. Idiopathic Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Dec;13(12):3165-3178.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2025.08.019.
2. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. Blood. 2007;110(7):2331–3.
3. Kaminsky LW, Aukstuolis K, Petroni DH, Al-Shaikhly T. Use of omalizumab for management of idiopathic anaphylaxis: A systematic review and retrospective case series. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Oct;127(4):481-487.

4. Stretz E, Oppel EM, R  wer HC, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy*. 2017 Dec;47(12):1631-1639.
5. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):873-881.
6. Carter MC, Maric I, Brittain EH, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of omalizumab for idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):1004-1010.e2.
7. Kaminsky LW, Spergel JM, Rank MA. Omalizumab for idiopathic anaphylaxis: a retrospective case series and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2):220–225.
8. Bil   MB, Corsi A, Brianzoni MF, Garritani MS, Antonicelli L. Efficacy of a single dose of omalizumab for the prevention of ethylene oxide intraoperative anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Aug;121(2):249-250.
9. Arasi S, Cafarotti A, Galletta F, Panetta V, Riccardi C, Calandrelli V, Fierro V, Dahdah L, Artesani MC, Valluzzi RL, Pecora V, Tallarico V, Dinardo G, Lo Scalzo L, Fiocchi A. Omalizumab reduces anaphylactic reactions and allows food introduction in food-allergic in children with severe asthma: An observational study. *Allergy*. 2025 Apr;80(4):1074-1085.
10. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(7):693-705.
11.   selb J, Rijavec M, Kopa   P, Lyons JJ, Koro  sec P. H  t is associated with increased risk for severe Hymenoptera venom-triggered anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Mar;151(3):804-805.

PRECIZNO ZAVIRANJE IL-5,
CILJNO ZDRAVLJENJE VNETHI TIPA 2^{1,2,*}

TEŽKA
ASTMA**

KRONIČNI
RINOSINUZITIS
Z NOSNIMI POLIPI
(CRSwNP)

EOZINOFILNA
GRANULOMATOZA
S POLIANGITISOM
(EGPA)

HIPEREOZINOFILNI
SINDROM
(HES)



*Zdravilo NUCALA (mepolizumab) je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo, hipereozinofilni sindrom (HES), eozinofilno granulomatozo s poliangitisom (EGPA) in kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (CRSwNP).²

Odmerjanje zdravila mepolizumab: pri težki eozinofilni astmi je priporočen odmerek za odrasle in mladostnike nad 12 let 100 mg sc enkrat na 4 tedne, pri otrocih od 6 do 11 let 40 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje CRSwNP je priporočen odmerek za odrasle 100 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje EGPA pri odraslih in mladostnikih nad 12 let je priporočen odmerek 300 mg sc enkrat na 4 tedne, pri otrocih in mladostnikih, od 6 do 11 let in ≥40 kg, je priporočen odmerek 200 mg sc enkrat na 4 tedne, če tehtajo <40 kg je priporočen odmerek 100 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje HES pri odraslih je priporočen odmerek 300 mg sc enkrat na 4 tedne.²

**Za bolnike s težko, trdovratno eozinofilno astmo²

Okrajšave: CRSwNP, kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi; EGPA, eozinofilna granulomatoza s poliangitisom; HES, hipereozinofilni sindrom; IL-5, interlevkin 5; sc, subkutano.

Reference:

1. Marra, A M et al. "Eosinophil-associated diseases: the Allergist's and Clinical Immunologist's perspective." European annals of allergy and clinical immunology vol. 56,5 (2024): 195-209. doi:10.23822/EurAnnACI1764-1489.339

2. Nucala SmPC 02/2026.



Nucala® je zaščitena blagovna znamka skupine družb GlaxoSmithKline. GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK. ©2026 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc. Slike in profili bolnikov so le v ilustrativne namene.

Te informacije o zdravilu na recept so namenjene izključno strokovni javnosti. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Berlin-Chemie/A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugače kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

SI-NUC-3-2026_MFLOW, datum priprave informacije marec 2026



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Dodatne informacije so na voljo pri:
BERLIN-CHEMIE/A.MENARINI DISTRIBUTION LJUBLJANA D.O.O.
DOLENJSKA CESTA 242C, 1000 LJUBLJANA, telefon 01 300 21 60

Astma kot dejavnik tveganja za anafilaksijo: prepoznavanje in optimizacija zdravljenja

Nina Frelih, dr. med.,

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Anafilaksija predstavlja akutno, sistemsko in potencialno smrtno preobčutljivostno reakcijo, ki se manifestira s hitrim nastopom. Čeprav je klinična slika anafilaksije izrazito heterogena, ključni dejavnik za fatalne izide pogosto predstavlja prizadetost spodnjih dihal. Astma kot kronična vnetna bolezen dihal ni zgolj pogosta komorbidnost pri alergikih, temveč osrednji dejavnik za razvoj hude, refraktarne ali smrtne anafilaksije (1, 2).

Epidemiološke analize registrov fatalne anafilaksije konsistentno kažejo, da je astma prisotna pri velikem deležu bolnikov s smrtnim izidom anafilaksije. Podatki kažejo, da je suboptimalni nadzor astme neposredno povezan s povečano incidenco fatalnih dogodkov, zlasti pri populaciji s pridruženo alergijo za hrano (3). Pri teh bolnikih respiratorna odpoved pogosto prevladuje nad kardiovaskularnim kolapsom kot primarni mehanizem smrti (4). V analizi registra fatalne anafilaksije v Združenem kraljestvu je bila astma prisotna pri približno 70–75 % bolnikov s fatalno anafilaksijo zaradi alergije za hrano, pri čemer je bila v večini primerov astma slabo nadzorovana in/ali neustrezno zdravljena (3,5).

Patofiziološka povezava med astmo in anafilaksijo temelji na sinergističnem delovanju imunoloških mehanizmov. Anafilaktična reakcija je IgE posredovana preobčutljivostna reakcija tipa I, pri kateri kompleks alergena in specifičnega IgE na površini mastocitov in bazofilcev vodi do aktivacije teh celic ter njihove množične degranulacije. V sistemski krvni obtok pride do sproščanja številnih mediatorjev, kot so histamin, levkotrieni, prostaglandini in faktor aktivacije trombocitov (PAF). Ti povzročajo vazodilatacijo, povečano žilno permeabilnost ter kontrakcijo gladkih mišic dihalnih poti (1,6). Pri bolnikih z astmo je dihalni epitelij že v osnovi prizadet zaradi kroničnega vnetja in bronhialne hiperreaktivnosti, zato lahko sproščeni mediatorji anafilaksije povzročijo

izrazit bronhospazem in hitro poslabšanje dihalne funkcije. Posledično se lahko razvije huda respiratorna insuficienca in bronho-obstrukcija, ki je eden od mehanizmov življenjsko ogrožajočega poteka anafilaksije (1,6).

Raziskave kažejo, da se anafilaksija pri bolnikih z astmo kaže dominantno z respiratornimi simptomi, medtem, ko so kožne manifestacije lahko minimalne ali celo odsotne (3,4). Analize nacionalnih podatkov iz Združenega kraljestva izpostavljajo, da se število hospitalizacij zaradi anafilaksije povečuje, številno smrtnih dogodkov pa ostaja relativno stabilno, kar gre pripisati boljši prepoznavi in hitrejšemu ukrepanju, vendar astma ostaja najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja za hudo obliko reakcije (5). Najvišjo stopnjo ogroženosti imajo bolniki s slabo kontrolo bolezni, pogostimi poslabšanji ali zmanjšano pljučno funkcijo, kar je najpogosteje povezano z nizko adherenco k inhalatornim glukokortikoidom, v registrih pa izstopata skupini mladostnikov in mladih odraslih, pri katerih je delež fatalnih primerov najvišji zaradi nizke adherence za zdravljenje (2 - 4).

Prepoznavanje bolnikov z večjim tveganjem za hudo anafilaksijo je zato pomemben del klinične obravnave bolnikov z alergijskimi boleznimi. Pri bolnikih z astmo je treba redno ocenjevati stopnjo kontrole bolezni, pljučno funkcijo in prisotnost morebitnih sprožilcev alergijskih reakcij. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z anamnezo anafilaksije ali alergije za hrano. Ustrezna kontrola astme, predvsem z uporabo inhalacijskih kortikosteroidov, lahko pomembno zmanjša tveganje za hude respiratorne zaplete v primeru anafilaktične reakcije (2).

Pomemben vidik preprečevanja hudih zapletov anafilaksije je tudi ustrezno izobraževanje bolnikov. Bolniki z večjim tveganjem morajo biti poučeni o prepoznavanju zgodnjih simptomov anafilaksije ter o pravilni in pravočasni uporabi avtoinjektorja adrenalina, ki je temelj zdravljenja. Mednarodne smernice EAACI in WAO poudarjajo, da morajo bolniki z astmo in anamnezo anafilaksije ali alergije za hrano imeti vedno pri sebi avtoinjektor adrenalina (2,6). Zamik pri aplikaciji avtoinjektorja adrenalina je dokazano eden najpomembnejših dejavnikov za smrtni izid pri astmatikih (3).

Astma predstavlja pomemben dejavnik tveganja za hud potek anafilaksije, predvsem kadar je bolezen slabo nadzorovana. Celostna obravnava bolnikov z

alergijskimi boleznimi mora zato vključevati sistematično oceno kontrole astme, prepoznavanje ogroženih bolnikov ter ustrezno preventivno in terapevtsko ukrepanje. Optimizacija protivnetnega zdravljenja astme in pravočasna uporaba adrenalina sta ključna za zmanjševanje smrtnosti (2,5,6).

Reference

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):587-93.
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb;77(2):357-77.
3. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1169-78.
4. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, Hodes RM, Roberts G, Warner JO, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015 Nov;45(11):1621-36.
5. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):956-63.
6. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472.

Napovedni dejavniki za izid oralnega provokacijskega testa na hrano pri otrocih

Vojko Berce,

Klinika za pediatrijo, UKC Maribor

1. Uvod

Alergija na hrano je pomemben javnozdravstveni problem pri otrocih in mladostnikih, s prevalenco približno 5–10 %. Poleg neposrednega vpliva na zdravje in rast pomembno zmanjšuje kakovost življenja zaradi tveganja in strahu pred anafilaksijo in oviranja otrok in njihovih staršev pri vsakodnevnih socialnih dejavnostih, pogosto pa vodi tudi v neselektivne in preobširne diete.

V Evropi sta kravje mleko in kokošje jajce najpogostejša alergena pri dojenčkih in malčkih. Z naraščajočo starostjo postajata pogostejši alergiji na arašide in oreščke. Pomemben delež otrok, alergičnih na kravje mleko, arašide ali oreščke, doživi hude reakcije, vključno z anafilaksijo. Skupno alergija na hrano predstavlja približno dve tretjini vseh primerov anafilaksije v otroštvu.

Poročanje alergije na hrano s strani staršev pogosto preceni dejansko prevalenco. Neskladje dodatno poveča pogosta zaznava klinično ne-relevantne senzibilizacije, zlasti pri merjenju specifičnih IgE (sIgE) v serumu, ki jih ima do 30% vseh otrok.

Zaradi navedenega Evropska akademija za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI) priporoča oralni provokacijski test (OPT) kot zlati standard pri diagnosticiranju alergije na hrano pri otrocih, zlasti kadar je diagnoza negotova ali kadar se klinična anamneza ne ujema z rezultati alergoloških testov.

Čeprav je OPT ključen za diagnozo, je časovno zahteven, terja natančen medicinski nadzor in lahko povzroči pomemben stres zaradi potencialnega tveganja hudih reakcij. Namen naše študije je bil zato bolje opredeliti indikacije in kontraindikacije za OFC, zmanjšati število nepotrebnih postopkov in minimizirati z njimi povezana tveganja. V ta namen smo želeli opredeliti morebitne epidemiološke, klinične

in laboratorijske značilnosti otrok s sumom na alergijo na hrano, ki napovedujejo izid OPT.

2. Metode

Izvedli smo retrospektivno študijo, ki je vključila vseh 148 otrok in mladostnikov (starih 6 mesecev do 18 let), pri katerih smo med 30. junijem 2019 in 30. junijem 2024 v naši ustanovi opravili OPT in so izpolnjevali vključitvena merila. Pri bolnikih, pri katerih smo izvajali OPT na več živil ali večkrat na isto živilo, smo v analizo vključili samo prvi provokacijski test.

Vključili smo samo otroke z anamnezo takojšnje alergijske reakcije (v minutah do nekaj urah po zaužitju), kot so urtikarija, angioedem in anafilaksija. Stopnjo izvirne reakcije smo ocenili po Ringu in Messmerju – bodisi retrospektivno na podlagi (hetero)anamneze ali iz medicinske dokumentacije, v kolikor so bili otroci ob izvorni reakcijo obravnavani v naši ustanovi. Vključili smo tudi otroke z jasno anamnezo takojšnjih reakcij kljub negativnim rezultatom alergoloških testov.

OPT nismo izvajali pri otrocih z anamnezo anafilaksije in hkrati zelo povišanimi vrednostmi slgE (≥ 15 U/mL za kravje mleko, ≥ 7 U/mL za kokošje jajce in ≥ 14 U/mL za arašide). Komorbidne alergijske bolezni, vključno z astmo, alergijskim rinitisom in atopijskim dermatitisom, niso bile izključitveni kriterij in smo jih zabeležili za statistično analizo.

Pri vseh udeležencih smo opravili meritev serumskih slgE in kožne vbodne teste (KVT). Mejna vrednost slgE za senzibilizacijo je bila 0,35 IU/mL oz. urtika za ≥ 3 mm večja od negativne kontrole. Pri arašidih smo določili tudi slgE za komponento Ara h 2. Kadar smo opravili več testiranj smo upoštevali samo najnovejše rezultate pred OPT.

OPT smo izvajali kot odprt test v bolnišničnem okolju v skladu s PRACTALL smernicami ameriške in evropske akademije za alergologijo in imunologijo (EAACI in AAAAI). Začetni odmerki so bili: 1 g kokošnjega jajca, 1 mL kravjega ali sojinega mleka, 0,25 g pšenične moke ali 0,125 g arašidov (oziroma arašidovega masla) ali oreščkov. Odmerke smo povečevali trikratno vsakih 30 minut, dokler ni prišlo do reakcije ali dokler

otrok ni dosegel starosti primerne porcije. Najmanjši končni odmerki so vključevali: 100 mL mleka, pol jajca, 25 g pšenične moke, 16 celih arašidov ali 4–8 večjih oreščkov. Po zaključenem OPT so bili vsi otroci opazovani vsaj dve uri.

Primarni izid je bil pojav alergijske reakcije med OPT, ocenjen po Ringu in Messmerju. Reakcijo smo opredelili kot anafilaksijo, kadar je izpolnjevala kriterije vsaj za stopnjo II (Tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija stopnje alergijske reakcije po Ringu in Messmerju.

Stopnja	Koža	Prebavila	Dihala	Srčno-žilni sistem
I	Rdečica; srbenje; urtikarija; angioedem	brez simptomov	brez simptomov	brez simptomov
II	kot pri stopnji I + vsaj eno od naslednjega	slabost; bruhanje; abdominalni krči	hripavost; dispneja	tahikardija ($\uparrow \geq 20/\text{min}$); hipotenzija ($\downarrow$ sistoličnega tlaka ≥ 20 mmHg); aritmija
III	kot pri stopnji I + vsaj eno od naslednjega	—	edem grla (stridor); bronhospazem; cianoza	šok
IV	kot pri stopnji I + vsaj eno od naslednjega	—	zastoj dihanja	zastoj krvnega obtoka

3. Rezultati

3.1. Epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti

Skupno je OPT opravilo 148 otrok, med njimi 47 (31,8 %) deklic. Starost udeležencev je bila med 6 meseci in 17 leti, z mediano 51 mesecev. OPT smo najpogosteje izvajali z arašidi ($n = 51$; 34,5 %), sledili so kravje mleko ($n = 37$; 25,0 %), kokošje jajce ($n = 27$; 18,2 %), drevesni oreščki ($n = 20$; 13,5 %) ter drugi alergeni ($n = 13$; 8,8 %).

3.2. Izid oralnega provokacijskega testa

OPT je bil pozitiven pri 44 udeležencih (29,7 %). Med temi je 17 otrok (38,6 %) razvilo generalizirano kožno reakcijo (stopnja I), 19 (43,2 %) blago sistemsko reakcijo (stopnja II), 8 (18,2 %) pa hudo sistemsko reakcijo (stopnja III). Reakcij stopnje IV nismo zabeležili.

Povezave med izidom OPT in epidemiološkimi, kliničnimi ter laboratorijskimi parametri so povzete v Tabeli 2.

Z ROC analizo smo določili optimalno mejno vrednost slgE 0,73 IU/mL, ki je imela občutljivost 81,8 % in specifičnost 48,1 % za napoved pozitivnega OPT. Površina pod krivuljo (AUC) je bila 0,71 (95 % CI: 0,60–0,79; $p < 0,01$). Za komponento Ara h2 je bila optimalna mejna vrednost slgE 0.31 IU/mL, z občutljivostjo 95.5% in specifičnostjo 70.0% za napoved pozitivnega OPT, AUC 0.87, 95% CI: 0.76–0.99, $p < 0.01$).

Za kožni vbodni test je bila optimalna mejna vrednost premera urtike 3,5 mm (nad negativno kontrolo), z občutljivostjo 78,6 % in specifičnostjo 65,5 %. AUC za SPT je bila 0,74 (95 % CI: 0,63–0,86; $p < 0,01$).

Tabela 2. Povezava epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti z izidom oralnega provokacijskega testa na hrano pri otrocih.

Kvalitativna značilnost [n (%)] ¹	Pozitiven OPT n = 44 (29,7)	Negativen n = 104 (70,3)	p vrednost
Ženski spol (n=47)	9 (19,2)	38 (80,8)	0,08
Komorbidnosti ¹ (n=108)	39 (36,1)	69 (63,9)	<0,01
Polisenzibilizacija ² (n=112)	37 (33,0)	75 (67,0)	0,14
Stopnja izvirne reakcije ³			0,34
– I (n=74)	21 (28,4)	53 (71,6)	
– II (n=49)	13 (26,5)	36 (73,5)	
– III (n=24)	9 (37,5)	15 (62,5)	
– IV (n=1)	1 (100)	0	
Alergen ⁴			0,09
– arašidi (n=51)	22 (43,1)	29 (66,9)	
– oreščki (n=25)	5 (20,0)	15 (80,0)	
– kravje mleko (n=37)	7 (18,9)	30 (81,1)	
– kokošje jajce (n=27)	8 (29,6)	19 (70,4)	
Kvantitativna značilnost [mediana]			
Starost ob izvorni reakciji (mesece) ⁵	16	20	0,92
Starost ob OPT (mesece)	68,5	45,5	0,03
Interval od reakcije do OPT (mesece)	30,5	17	0,02
sIgE (IU/mL)	3,6	0,8	<0,01
KVT urtika (mm) ⁶	6	0	<0,01

¹ astma, atopijski dermatitis, alergijski rinitis

² polisenzibilizacija - pozitiven test na več kot eno živilo.

³ pri več reakcijah je bila upoštevana najnovejša.

⁴ 13 udeležencev z drugimi alergeni ni vključenih v to primerjavo.

⁵ pri več reakcijah je bila upoštevana najnovejša.

⁶ premer urtike pri kožnem vbodnem testu (KVT): urtika na živilo minus negativna kontrola

3.3.Oralni provokacijski test in anafilaksija

Med udeleženci s pozitivnim OPT, ki so med testom imeli anafilaksijo ($\geq$ stopnja II, $n = 27$, 61,4% vseh OPT) je bila mediana starosti otrok ob izvorni reakciji 16 mesecev, pri tistih z manj hudimi reakcijami pa 18 mesecev ($p = 0,30$). Mediana starosti ob OPT je bila 78 mesecev pri otrocih z anafilaksijo in 61 mesecev pri otrocih z manj hudimi reakcijami ($p = 0,43$).

Mediana sIgE pri otrocih z anafilaksijo med OPT je bila 3,66 IU/mL, pri tistih z manj hudimi reakcijami pa 3,53 IU/mL ($p = 0,99$). Mediana premera urtike pri KVT je bila 5 mm pri otrocih z anafilaksijo in 8 mm pri tistih z manj hudimi reakcijami ($p = 0,28$).

Pri bolnikih, ki so med OFC z arašidom razvili anafilaksijo, je bila mediana sIgE na Ara h2 1,68 IU/mL v primerjavi z 3,20 IU/mL pri bolnikih s pozitivnim OPT, vendar brez anafilaksije ($p = 0,41$).

Nismo ugotovili statistično pomembne povezave med težo reakcije med OFC in spolom ($p = 0,45$), komorbidnostmi ($p = 0,63$), polisenzibilizacijo ($p = 0,09$) ali vrsto alergena ($p = 0,69$). Prav tako ni bilo korelacije med težo prvotne alergijske reakcije in težo reakcije med OFC ($p = 0,07$; $p = 0,64$).

4. Razprava

V tej študiji smo ugotovili, da imajo otroci s komorbidnimi alergijskimi boleznimi—zlasti z astmo in atopijskim dermatitisom—ter otroci z višjimi vrednostmi sIgE in/ali večjim premerom urtike pri KVT značilno večjo verjetnost pozitivnega OPT. Nasprotno pa nobeden od teh dejavnikov ni bil povezan s težo alergijskih reakcij med OPT, vključno s tveganjem za anafilaksijo.

Zanimivo je, da nismo potrdili povezave med težo izvirne alergijske reakcije in verjetnostjo pozitivnega OPT oz. težo reakcije med OPT. Ta ugotovitev v skladu s

trenutnimi priporočili Ameriške akademije za alergijo, astmo in imunologijo (AAAAI) ter Evropske akademije za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI), ki težo predhodnih reakcij obravnavata kot pomemben element ocene tveganja pred OPT. Naši rezultati se razlikujejo tudi od ugotovitev, ki so jih predstavili Jacob in sod., ki so poročali o večji verjetnosti pozitivnega OPT pri otrocih s predhodno anafilaksijo ob izvorni reakciji. Njihova bistveno nižja stopnja pozitivnih OPT (12,3 %) v primerjavi z našo (29,7 %) verjetno odraža strožje kontraindikacije za OFC in manjši delež otrok s predhodno anafilaksijo v njihovi kohorti. V naši študiji je približno polovica udeležencev v anamnezi imela anafilaksijo (stopnja II ali višja).

Prav tako nismo potrdili ugotovitev Mustafe in sod., da so OPT z arašidi pogostejše pozitivni (v primerjavi z drugimi alergeni), niti njihovega opažanja, da so reakcije pri OPT pri mlajših otrocih pogostejše; v naši kohorti so bili otroci s pozitivnim OPT v povprečju starejši od tistih z negativnim izidom, kar verjetno morda odraža odlaganje OPT pri otrocih z večjim sumom na alergijo. Naši rezultati se delno ujemajo z ugotovitvami Kennedyja in sod., ki so poročali o manj hudih reakcijah pri OPT pri dojenčkih in malčkih v primerjavi s starejšimi otroki.

Ugotovili smo, da sta tako sIgE kot SPT močna napovednika pozitivnega izida OFC, ne pa tudi teže reakcije ob pojavu le-te. Optimalni prag sIgE 0,73 IU/mL za napoved pozitivnega OPT, ki smo ga določili z ROC analizo ima dobro občutljivost (81,8 %), vendar omejeno specifičnost (48,1 %). Podobno velja tudi za KVT z optimalno mejno velikostjo urtike 3,5 mm. V naši kohorti so se KVT izkazali za enako zanesljive v primerjavi s sigE pri napovedovanju izida OPT, kar se ujema z Mehl in sod., ki priporočajo uporabo obeh testov pred OPT.

Visok delež anafilaksij v naši študiji je mogoče delno pojasniti z nizkim pragom za postavitev diagnoze, saj smo anafilaksijo opredelili že ob kriterijih za stopnjo II po Ringu in Messmerju, tudi brez pomembnejših težav s strani dihal ali obtočil, kar ni skladno z novjšimi klasifikacijami, kot je npr. razvrstitev Svetovne alergološke organizacije (WAO).

Študija ima več omejitev, predvsem zaradi retrospektivne zasnove. Klasifikacija stopnje izvornih reakcij je temeljila pretežno na anamnezi staršev. Starši so vsaj delno sodelovali tudi pri odločitvi o izvedbi OPT, kar lahko vpliva na selekcijo bolnikov. Poleg

tega relativno majhen vzorec omejuje možnost stratificiranja po posameznih alergenih, zato ugotovitev ne moremo posplošiti na vse alergene.

5. Zaključek

Oralni provokacijski test ostaja zlati standard za diagnosticiranje alergije na hrano pri otrocih. Priporočljivo ga je izvajati v bolnišničnem okolju, zlasti pri otrocih, ki imajo poleg suma na alergijo na hrano tudi komorbidnosti, kot sta astma, alergijski rinitis ali atopijski dermatitis, ter jasno pozitivne alergološke teste. Za namen napovedovanja izvida OPT so rezultati kožnih vbodnih testov primerljivi z določanjem sIgE, a že nizko pozitivne vrednosti napovedujejo možnost pozitivnega izida. Tudi zato je priporočljivo pred OPT opraviti oba testa. Pri izvajanju OPT je potrebna velika previdnost, saj niti teža izvirne alergijske reakcije niti vrednosti alergoloških testov ne napovedujejo teže morebitne reakcije med provokacijo.

6. Literatura

1. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78:3057–76.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:41–58.
3. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8:2736–46.
4. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:1128–37.
5. Sampson HA, Arasi S, Bahnson HT, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. AAAAI–EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges—2024 update. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024;35:e14276.

6. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;309:466–9.
7. Jacob JG, Fernando SL, Nickolls C, Li J. Oral food challenge outcomes in children and adolescents: A 5-year experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2023;59:822–6.
8. Mustafa SS, Bress J, Capucilli P, Tuong LA, Sanchez-Tejera D, Patrawala S, et al. Outcomes of oral food challenges in a real-world setting. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:655–60.
9. Kennedy K, Alfaro MKC, Spergel ZC, Dorris SL, Spergel JM, Capucilli P, et al. Reaction severity during OFC increases with age in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2021;127:562–7.
10. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004;114:144-9.
11. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: WAO Joint Statement. *World Allergy Organ. J*. 2024;17:100876.

PURETHAL® 1 viala – 1 koncentracija

Subkutana Imunoterapija

Priporočeno odmerjanje

RUSH* v 3 korakih do vzdrževalnega odmerka



* Za odrasle bolnike z rinitisom ali rinokonjunktivitisom, ki ga povzroča pelod, razen Parietarie.

Shema odmerjanja za pelode + pršice



Terapijo je potrebno izvajati 3 do 5 let.

- 1 viala s 3ml
- Zadostuje za približno 6 mesecev
- Odmerjanje s samo eno koncentracijo
- Hitro doseganje terapevtske doze



Novosti v diagnostiki anafilaksije: vloga diaminooksidaze (DAO)

Matija Rijavec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Klonalne bolezni mastocitov kot dejavnik tveganja za hudo anafilaksijo

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana oziroma sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije hitro (v minutah) in lahko hkrati prizadene dihalo (dispneja, bronhospazem, stridor), srčno-žilni sistem (hipotenzija, sinkopa, kolaps) ter pogosto tudi kožo in sluznice (srbež, urtikarija, angioedem). Najpogosteje jo sprožijo majhne količine alergena, predvsem določena hrana, zdravila ali piki žuželk. V patofiziologiji je ključno nenadno sproščanje mediatorjev iz efektorskih celic (mastocitov in bazofilcev). Med mediatorji ima osrednjo vlogo histaminki prispeva k vazodilataciji, povečani prepustnosti ožilja, bronhokonstrikciji in tipični klinični sliki anafilaksije.

Klonalne bolezni mastocitov (angl. clonal mast cell disorder, CMD) so med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za hude anafilaktične reakcije, še posebej po pikih žuželk (zlasti kožekrilcev). Za CMD je značilno prekomerno kopičenje, proliferacija in aktivacija nenormalnih mastocitov v različnih organih. Posledično se ob sprožitcu lahko sprosti velika količina mediatorjev, kar se klinično izrazi tudi kot huda sistemska reakcija, anafilaksija. Pogost vzrok CMD so aktivirajoče različice receptorja KIT (CD117), najpogosteje p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT*. Ta sprememba vodi v trajnejšo aktivacijo signalnih poti v mastocitih, s tem pa v večje število/aktivnost mastocitov in večjo nagnjenost k sproščanju mediatorjev. Prekomerno in nekontrolirano sproščanje različnih mediatorjev iz mastocitov, lahko privede do raznolikih kliničnih težav, med drugimi tudi do hude sistemske alergijske reakcije, anafilaksije.

Pri bolnikih z mastocitozo je anafilaksija pogosto povezana s piki kožekrilcev, vendar se lahko pojavi tudi idiopatska anafilaksija ter anafilaksija po hrani ali zdravilih. Določitev različice *KIT* p.D816V v krvi je v pomoč pri identifikaciji in pravilni obravnavi bolnikov, ob značilnem, hudem kliničnem poteku anafilaksije ne glede na vrednosti

bazalne triptaze v serumu, torej tudi pri normalnih vrednostih bazalne triptaze. Nedavne raziskave so potrdile na pomen dokazovanja različice *KIT* p.D816V v krvi pri bolnikih z anafilaksijo kot presejalnega testa za odkrivanje prikrite CMD.

Kljub številnim dokazom, ki povezujejo hudo anafilaksijo s prisotnostjo različice *KIT* p.D816V, mehanizem, na kakšnem način CMD oz. prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* prispeva k anafilaksiji oz. vpliva na njeno težo, še ni dobro poznan. Kako razširitev klona celic *KIT* D816V+ vpliva na težo anafilaksije, zahteva nadaljnje raziskave, saj je aktivacija mastocitov in sproščanje mediatorjev v okviru anafilaksije odvisna od več dejavnikov, vključno s številom spremenjenih mastocitov in stopnjo njihove celične aktivacije, ki temelji na intrinzičnih lastnostih mastocitov, povezanih s *KIT* p.D816V. Predhodne študije so pokazale, da rekombinantni človeški faktor matičnih celic (ligand *KIT*) spodbuja funkcionalno aktivacijo mastocitov *in vivo*, medtem ko usmerjeno zaviranje *KIT* zmanjšuje število mastocitov in njihovo reaktivnost. To podpira koncept, da *KIT*-odvisne lastnosti mastocitov pomembno vplivajo na potek reakcije. Boljše razumevanje funkcionalnega vedenja celic *KIT* D816V+ je zato ključno za razumevanje anafilaksije in njeno dolgoročno obravnavo.

Diaminooksidaza (DAO) med anafilaksijo

Čeprav je osnovno zdravljenje anafilaksije usmerjeno predvsem v takojšnjo uporabo adrenalina, nam razumevanje presnove histamina odpira dodatna diagnostična in morda prihodnja terapijska izhodišča. Pri tem ima pomembno vlogo diaminooksidaza (DAO), ki je eden od dveh ključnih encimov v človeku za razgradnjo histamina (drugi je histamin-N-metiltransferaza). Največ se izraža v epiteliju tankega črevesa, pa tudi v posteljici, ledvicah in jetrih. V celicah je shranjena v veziklih in se ob ustrezni stimulaciji lahko sprosti v krvni obtok. V fizioloških razmerah DAO pomaga preprečevati kopičenje histamina in s tem zmanjšuje "histaminske" simptome. Ko je aktivnost DAO zmanjšana, se histamin slabše razgrajuje, kar je povezano s histaminsko intoleranco (HIT). Vendar pa je vloga DAO v akutni anafilaksiji dolgo ostala slabo dokumentirana.

Pri ljudeh so bili v preteklosti opisi o masivnem sproščanju DAO med anafilaksijo predvsem pri bolnikih z mastocitozo. Novejši podatki dodatno kažejo, da je izrazito

zvišanje DAO med akutno anafilaktično reakcijo tesno povezano s CMD. V nedavni raziskavi smo prvič jasno pokazali, da je izrazito (masivno) sproščanje DAO med anafilaksijo omejeno predvsem na bolnike s klonalnimi boleznimi mastocitov. Vsi bolniki s CMD so imeli v krvi dokazljivo *KIT* p.D816V, doživeli so hudo anafilaksijo po piku kožekrilcev, ob tem pa so lahko imeli normalne vrednosti bazalne triptaze v serumu. Različico *KIT* p.D816V smo dokazovali z visoko občutljivo metodo qPCR. Dokaz, da je tako izrazito sproščanje DAO med anafilaksijo omejeno predvsem na bolnike s klonalnimi boleznimi mastocitov, medtem ko je porast pri bolnikih brez zaznane različice praviloma bistveno manjši ali zmeren, funkcionalno podpira že opisano povezavo med različico *KIT* p.D816V in težjim potekom anafilaksije. Pomembno je, da so lahko posamezniki s klonalno boleznijo mastocitov klinično prikriti, saj imajo lahko normalne vrednosti bazalne triptaze, zato so dodatni biomarkerji ključni za boljšo prepoznavo ogroženih. Zanimivo je, da je bila kljub zelo visokim koncentracijam DAO sposobnost razgradnje histamina v akutni plazmi/serumu okrnjena, kar nakazuje na kompleksne, še ne povsem pojasnjene mehanizme uravnavanja metabolizma histamina med anafilaksijo.

Zaključek

Ti izsledki kažejo, da je izrazito (masivno) sproščanje DAO med hudo anafilaksijo omejeno na klonalne bolezni mastocitov, in ponujajo možen funkcionalni dokaz za predhodno opisano povezavo med *KIT* p.D816V in težjo anafilaksijo. Merjenje DAO med anafilaktično reakcijo (po možnosti v primerjavi z bazalno vrednostjo), bi lahko služilo kot koristen presejalni test za odkrivanje prikritih klonalnih bolezni mastocitov.

Literatura

Rijavec M, Kogovšek Ž, Inkret J, Kopač P, Košnik M, Korošec P. Markedly Increased Diamine Oxidase During Acute Anaphylaxis Is Associated With an Underlying Clonal Mast Cell Disorder. Clin Exp Allergy. 2026. doi: 10.1111/cea.70227.

Novo v diagnostiki anafilaksije: triptazni indeks in CCL2

Urška Bidovec Stojkovič,

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko,
Klinika Golnik

Anafilaksija je potencialno življenjsko ogrožajoča, hitro napredujoča sistemska preobčutljivostna reakcija, ki jo lahko sprožijo že majhne količine alergenov, kot so strupi žuželk, hrana ali zdravila. Ključni patofiziološki mehanizem vključuje aktivacijo mastocitov in bazofilcev ter sproščanje različnih mediatorjev, kot so histamin, triptaza, prostaglandini, levkotrieni ter številni citokini in kemokini. Aktivirani mastociti sproščajo tako preformirane mediatorje iz granul kot tudi novo sintetizirane mediatorje, ki pomembno prispevajo k razvoju sistemskih simptomov anafilaksije.

Med laboratorijskimi biomarkerji anafilaksije ima najpomembnejšo vlogo serumska triptaza. Triptaza je serinska proteaza, ki je značilna predvsem za mastocite in v manjši meri za bazofilce. Shranjena je v sekretornih granulah mastocitov in se ob njihovi aktivaciji sprosti v krvni obtok. Zaradi relativno daljšega razpolovnega časa v primerjavi z drugimi mediatorji alergijske reakcije predstavlja triptaza pomemben laboratorijski pokazatelj sistemske mastocitne aktivacije.

Pri anafilaktični reakciji koncentracija triptaze v serumu običajno naraste v prvih urah po začetku simptomov in nato postopoma upada. Zato je priporočljivo merjenje akutne vrednosti triptaze v prvih nekaj urah po začetku reakcije ter dodatno določanje bazalne vrednosti triptaze po popolni umiritvi simptomov (ne prej kot v 24h po anafilaktični reakciji). Bazalna triptaza odraža sproščanje pro-triptaze iz mastocitov in je relativno stabilna pri posamezniku, vendar nanjo lahko vplivajo različni dejavniki, vključno z genetskimi značilnostmi, številom mastocitov in prisotnostjo določenih bolezni.

Pri interpretaciji rezultatov je pomembno upoštevati tako absolutne kot relativne spremembe koncentracije triptaze. V ta namen se uporablja t. i. triptazna formula oziroma pravilo »20 % + 2«. Po tem kriteriju je aktivacija mastocitov potrjena, kadar

akutna koncentracija triptaze doseže ali preseže vrednost, ki ustreza povečanju za vsaj 20 % glede na bazalno koncentracijo, povečano za dodatna 2 ng/mL (akutna triptaza $\geq 1,2 \times$ bazalna triptaza + 2 ng/mL). Ta pristop omogoča bolj občutljivo zaznavanje mastocitne aktivacije tudi pri bolnikih z nizkimi absolutnimi vrednostmi triptaze in je danes sprejet diagnostični kriterij za potrditev anafilaksije.

Do danes izvedene raziskave so pokazale zelo različno uspešnost uporabe triptazne formule za izračun anafilaktične reakcije:

Anafilaksija po hrani (npr. arašid): V prospektivni študiji provokacij z arašidom pri odraslih je bila uporabnost triptaze potrjena, vendar je bila diagnostična občutljivost relativno nizka. Anafilaktična reakcija je bila potrjena v cca 30 %.

Perioperativna preobčutljivost pri otrocih: V multicentrični analizi otrok je formula identificirala mastocitno aktivacijo le pri približno 31,9 % primerov suma perioperativne preobčutljivosti; avtorji so predlagali novo pediatrično formulo (akutna > bazalna + 0,71), ki je imela višjo občutljivost ob ohranjeni visoki specifičnosti. To je neposreden primer, kjer uporaba standardne triptazne formule ni potrdila pričakovane učinkovitosti v specifični populaciji .

Perioperativna anafilaksija pri odraslih: V belgijskem referenčnem centru je bila mastocitna aktivacija po triptazni formuli dokazljiva pri približno 77 % primerov, kjer sta bili na voljo akutna in bazalna triptaza—kar nakazuje, da pri približno 23 % klinično obravnavanih primerih kriterij ni bil izpolnjen.

Študija o bazalni variabilnosti triptaze je pokazala, da lahko pri osebah z višjo bazalno triptazo (npr. HaT ali indolentna sistemska mastocitoza) standardni kriterij 20 % + 2 slabše loči fiziološko/bazalno nihanje od prave akutne aktivacije; avtorji so predlagali razmerje približno 1,685 (akutna/bazalna) kot prag, ki izboljša specifičnost brez izgube občutljivosti v teh skupinah.

Poleg naštetega ima triptaza kot diagnostični marker določene omejitve. Povišanje koncentracije triptaze ni prisotno pri vseh bolnikih z anafilaksijo, zlasti pri reakcijah, povezanih s hrano ali nekaterimi zdravili. Raziskave so pokazale, da lahko pri pomembnem deležu bolnikov koncentracija triptaze ostane v referenčnem območju kljub izraziti klinični sliki anafilaksije.

Kljub pomembni diagnostični vlogi triptaze obstaja potreba po dodatnih biomarkerjih, ki bi izboljšali laboratorijsko diagnostiko anafilaksije. Med potencialnimi dodatnimi biomarkerji se kot obetaven kandidat pojavlja kemokin CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2), znan tudi kot MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1).

CCL2 je pomemben mediator vnetnega odziva, ki sodeluje pri kemotaktičnem privabljanju monocitov, T-limfocitov, mastocitov in drugih imunskih celic na mesto vnetja. Mastociti ob aktivaciji sproščajo številne citokine in kemokine, vključno s CCL2, ki lahko dodatno amplificirajo vnetni odziv in prispevajo k razvoju sistemskih simptomov anafilaksije.

Eksperimentalne in klinične raziskave so pokazale, da se koncentracije CCL2 v serumu med akutno anafilaktično reakcijo lahko pomembno povečajo. Triptaza odraža predvsem aktivacijo mastocitov, CCL2 pa je pokazatelj širšega vnetnega in kemotaktičnega odziva, zato bi lahko kombinirano/zaporedno merjenje obeh mediatorjev izboljšalo občutljivost laboratorijske diagnostike anafilaksije.

Reference

- 1) Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1099-1104.
- 2) Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):192-199.
- 3) Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215-225.
- 4) Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis. *Allergy*. 2019;74(6):1157-1161.
- 5) Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *HemaSphere*. 2021;5(11):e646.
- 6) Lyons JJ, Greiner G, Hoermann G, Metcalfe DD. Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of mast cell diseases and reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1210-1217.

- 7) Valent P, et al. The normal range of baseline tryptase should be 1 to 15 ng/mL and covers healthy individuals with hereditary alpha tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):987-995.
- 8) Vlaeminck N, van der Poorten M-L, Madsen CN, et al. Paediatric perioperative hypersensitivity: the performance of the current consensus formula and the effect of uneventful anaesthesia on serum tryptase. *BJA Open.* 2024;9:100199.
- 9) Brown SGA, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total mast cell tryptase in anaphylaxis. *Allergy.* 2017;72(5):799-806.
- 10) Dua S, Dowey J, Foley L, Islam S, King Y, Ewan P, Clark AT. Diagnostic value of tryptase in food allergic reactions: a prospective study of 160 adult peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1692-1698.e1.
- 11) Mateja A, Wang Q, Chovanec J, Kim J, Wilson KJ, Schwartz LB, et al. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):1010-1017.e10.
- 12) Waters AM, Park HJ, Weskamp AL, Mateja A, Kachur ME, Lyons JJ, et al. Elevated basal serum tryptase: disease distribution and variability in a regional health system. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):2424-2435.e5.

EAACI Spring Meeting 2026



Prevention as Treatment: A New Paradigm

 **27–29 March 2026** |  **Belgrade, Serbia**

- 3-day **international meeting** for clinicians, researchers & allied health professionals
- Cutting-edge science on **prevention across allergy & clinical immunology**
- Key topics: asthma, paediatrics, dermatology, food allergy, immunotherapy, microbiome & early-life interventions
- **Interactive format:** plenaries, case discussions, workshops & abstract sessions
- Learn from leading EAACI experts and **expand** your professional network
- Dedicated activities for **Junior Members**



Scan the code to access
more information!

EAACI Spring Meeting 2026

Prevention as Treatment: A New Paradigm

27-29 MARCH 2026 • BELGRADE, SERBIA



Anafilaksija na hlad

Mojca Bizjak Šuran, Univerzitetna klinika Golnik

Anafilaksija na hlad (AH; angl. *cold-induced anaphylaxis*) je resna, potencialno življenje ogrožajoča sistemska reakcija, ki se pojavlja pri deležu bolnikov z urtikarijo na hlad (UH; angl. *cold urticaria*). UH je oblika kronične izzvane urtikarije, pri kateri se pojavljajo s hladom izzvane urtike, angioedem ali oboje hkrati.^{1,2} Čeprav je UH v klinični praksi razmeroma enostavno prepoznavna, je AH še vedno slabše raziskana in pogosto spregledana. K temu verjetno prispevajo: (1) relativno nizka pojavnost UH v splošni populaciji (ocenjena na 0,05 %³), (2) heterogenost klinične slike, (3) neenotnost uporabljenih kliničnih definicij AH, (4) dejstvo, da se najtežje reakcije pogosto pojavijo izven zdravstvenega okolja (npr. med kopanjem/plavanjem v odprtih vodah), ter (5) omejitve diagnostike, saj provokacijskega testiranja z ohladitvijo celega telesa iz etičnih razlogov ne izvajamo. Diagnoza AH se večinoma opira na anamnezo.

Bolniki z UH se med seboj pomembno razlikujejo po: (1) kliničnih reakcijah, (2) relevantnih hladnih dražljajih ter (3) rezultatih standardnih lokalnih stimulacijskih testov (SLST). Klinični spekter vključuje lokalizirane in generalizirane urtike, kožni angioedem, reaktivnost ustne sluznice, orofaringealno/laringealno simptomatiko ter sistemske (kardiovaskularne, respiratorne, gastrointestinalne) manifestacije. Hladni dražljaji, ki lahko sprožijo težave, so raznoliki: hladen zrak in veter, stik s hladnimi površinami, stik s hladnimi tekočinami, prehod iz hladnega zunanjskega okolja v toplo notranjost ter zaužitje hladne hrane ali pijače.⁴

UH delimo na tipično in atipično obliko. Pri tipični UH so SLST s kocko ledu in/ali termoelektrično napravo TempTest® (elektroda 4–44 °C) na podlahti pozitivni. Pri testu s kocko ledu določimo prag kontaktnega stimulacijskega časa (CSTT), ki predstavlja najkrajši čas izpostavitve, ki še izzove nastanek urtike. TempTest® pa omogoča določitev praga kritične temperature (CTT), ki predstavlja najvišjo temperaturo, ki še izzove nastanek urtike. Pri atipični UH s standardnima metodama ne moremo izzvati reakcij na podlahti.^{5,6}

Za klinično prakso je ključno prepoznavanje bolnikov s tveganjem za AH, še preden ta prvič nastopi. V mednarodni raziskavi COLD-CE smo AH opredelili kot akutno,

s hladom izzvano prizadetost kože in/ali vidnih sluznic ter vsaj eno od sistemskih manifestacij: prizadetost kardiovaskularnega sistema, prizadetost dihal (pri bolnikih brez astme) ali gastrointestinalne simptome.² V tej raziskavi je bila AH prisotna pri 37 % (151/412) bolnikov s tipično UH,² medtem ko je sistematični pregled z metaanalizo pokazal 21 % prevalenco AH pri UH na splošno, kar potrjuje, da ne gre za redek pojav.⁷ Pri interpretaciji simptomov je potrebna previdnost: dispneja pri bolniku z astmo je lahko posledica poslabšanja astme zaradi hladnega zraka, gastrointestinalno nelagodje po hladni pijači pa posledica neposrednega hlajenja sluznice in ne nujno AH.⁵ Zato definicija anafilaksije s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov⁸ pri AH ni vedno uporabna.

Novejši podatki kažejo, da obstaja povezava med krajšim CSTT, višjim CTT in večjim premerom urtike izzvane s SLST, kar pomeni, da bolniki, ki reagirajo že po kratki izpostavitvi, pogosto reagirajo tudi pri manj intenzivnem hladu (tj. pri višjih TempTest® temperaturah) in imajo izrazitejške kožne reakcije.⁴ Čeprav so neskladja med obema metodama relativno redka, ima kombinirana uporaba diagnostično vrednost: v analizi COLD-CE je bilo 80,8 % bolnikov pozitivnih na obeh testih, 16,7 % le na kocko ledu in 2,5 % le na TempTest®, kar podpira priporočilo, da ob prepričljivi anamnezi negativen posamezen test ne izključuje tipične UH.⁴

Posebej pomemben klinični označevalec težje bolezni so orofaringealni in/ali laringealni simptomi po zaužitju hladne hrane ali pijače, ki so bili v COLD-CE opredeljeni kot mukozni angioedem orofarinksa (MAO) – občutek otekanja jezika, žrela ali grla. MAO je poročalo 32,1 % bolnikov s tipično UH in je bil statistično značilno povezan z generaliziranimi urtikami, kožnim angioedemom ter sistemskimi simptomi (kardiovaskularnimi, respiratornimi in gastrointestinalnimi). Bolniki z MAO so imeli tudi večje število klinično relevantnih hladnih sprožilcev, krajši CSTT, višji CTT ter večjo prizadetost kakovosti življenja.⁴ Ti podatki utrjujejo stališče, da je MAO eden najpomembnejših kliničnih “alarmantnih” znakov za povečano tveganje AH in ga moramo pri anamnezi rutinsko aktivno iskati.

Patofiziologija UH in AH ni pojasnjena.⁵ Raziskave so pokazale sproščanje histamina med provokacijskimi testi, kar podpira osrednjo vlogo mastocitov in verjetno tudi bazofilcev.⁹⁻¹¹ Serumski transfer je nakazal sodelovanje humoralnih dejavnikov. Med

možnimi mehanizmi se omenjajo IgE-posredovana prepoznavna hladno spremenjenih avtoalergenov, nastanek imunskih kompleksov ter temperaturno občutljivi ionski kanali (npr. TRPM8).⁵

Pomembno vprašanje je, ali lahko laboratorijske preiskave pomagajo pri oceni tveganja za AH. V naši kohorti 92 odraslih bolnikov z UH smo ugotovili povišane bazalne vrednosti triptaze (>11,4 ng/mL) pri 9,8 % bolnikov. Pojasnjene so bile s prisotnostjo različice *KIT* p.D816V (UH 6,6 %; AH 6,3 %) in/ali dedno α -triptazemijo (UH 10,9 %; AH 15,2 %). Prevalenca HaT in *KIT* p.D816V je bila višja kot v splošni populaciji. Poleg tega so imeli bolniki z AH statistično značilno višje vrednosti celokupnega IgE kot bolniki brez AH, kar nakazuje potencialni biomarker tveganja.¹²

Zdravljenje UH temelji na izogibanju relevantnim hladnim dražljajem in uporabi H₁-antihistaminikov druge generacije; pri izrazitejših oblikah je lahko učinkovit tudi omalizumab. Pri bolnikih z AH je indiciran intramuskularni adrenalin. Analiza COLD-CE je pokazala, da ga je prejelo le 8 % bolnikov z AH, recept za samoinjektor adrenalina pa 37 % bolnikov z AH.¹³

Varna obravnava zahteva strukturirano anamnezo (z aktivnim preverjanjem MAO in drugih sistemskih manifestacij), ustrezno izvedbo SLST (optimalno z obema metodama) ter prepoznavo visoko tveganih fenotipov. Ti bolniki morajo biti poučeni o ukrepih ob AH in imeti samoinjektor adrenalina. Pomemben premik v obravnavi predstavlja dejstvo, da posodobljena priporočila o anafilaksiji (2023 practice parameter update¹⁴) končno izpostavljajo UH kot stanje, pri katerem je lahko potreben samoinjektor adrenalina. Ključno ostaja izobraževanje zdravstvenega osebja, bolnikov in splošne javnosti o UH in AH ter spodbujanje bazičnih in kliničnih raziskav.

Literatura:

1. Bizjak M, Rutkowski K, Asero R. Risk of Anaphylaxis Associated with Cold Urticaria. *Current Treatment Options in Allergy*. 2024;11:167-75.
2. Bizjak M, Kosnik M, Dinevski D, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. *Allergy*. 2022;77:2185-99.
3. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76:1077-94.

4. Bizjak M, Fomina D, Peter J, et al. Mucosal angioedema involving the oropharynx signals severe cold urticaria: COLD-CE study insights. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2026;40:e65-e70.
5. Bizjak M. Cold Urticaria: From Wheals to Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2025;17.
6. Ahsan DM, Elieh-Ali-Komi D, Pereira MP, et al. Subtypes of Atypical Cold Urticaria and Recommendations for Their Diagnostic Workup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13:2370-80 e2.
7. Prosty C, Gabrielli S, Le M, et al. Prevalence, Management, and Anaphylaxis Risk of Cold Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:586-96 e4.
8. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357-77.
9. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med*. 1976;294:687-90.
10. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55:394-402.
11. Juhlin L, Shelley WB. Role of mast cell and basophil in cold urticaria with associated systemic reactions. *JAMA*. 1961;177:371-7.
12. Bizjak M, Korosec P, Kosnik M, et al. Cold-induced anaphylaxis: new insights into clinical and genetic characteristics. *Front Immunol*. 2025;16:1558284.
13. Bizjak M, Kosnik M, Dinevski D, et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients. *Allergy*. 2022;77:2224-29.
14. Golden DBK, Wang J, Waserman S, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132:124-76.

Post anafilaktična anergija mastocitov (PAMA): prikaz primera

Nika Kotnik; Nina Frelih; Ana Koren; Luka Dejanovič; Peter Kopač, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Post anafilaktična anergija mastocitov (PAMA) je prehodno obdobje po hudi anafilaksiji, v katerem so mastociti manj odzivni, kar lahko vodi do lažno negativnih zgodnjih kožnih testov in začasne klinične tolerance do alergenov, ki je povzročil reakcijo.

Klinični primer: 71-letna ženska je imela ponavljajočo se hudo perioperativno anafilaksijo. Med indukcijo anestezije za nujno operacijo 17.12. 2024 (fentanil, propofol, lidokain, rokuronij, cefazolin) je razvila hudo hipotenzijo, bronhospazem in kardiovaskularno odpoved, ki je zahtevala oživljanje in adrenalin; serumska triptaza je presegla 100 µg/L.

Naslednji dan je nujna operacija z uporabo fentanila, rokuronija in midazolama potekala brez zapletov. Vendar je 9.1. 2025 ponovna izpostavljenost rokuroniju med načrtovano operacijo tumorja ponovno sprožila hudo anafilaksijo z bronhospazmom in kardiovaskularno odpoved; triptaza je ponovno presegla 100 µg/L.

Pet dni po zadnji reakciji so bili kožni in intradermalni testi na propofol, fentanil, cefazolin, rokuronij in lidokain negativni. Specifični IgE na klorheksidin, etilen oksid, lateks in α-gal so bili negativni. Izhodiščna vrednost triptaze je bila 6,9 µg/l, testiranje mutacije KIT D816V pa je bilo negativno.

Test aktivacije bazofilcev (BAT) pa je pokazal močan pozitiven odziv na rokuronij. Teden dni kasneje je ponovni kožni test pokazal pozitiven odziv na rokuronij in vekuronij. Rokuronij je bilo edino zdravilo, ki je bilo uporabljeno pri vseh posegih. Provokacijski testi s fentanilom in propofolom so bili negativni, pacientka pa je kasneje brez težav prenašala anestezijo brez rokuronija.

Ta klinični primer pokaže kako lahko PAMA povzroči prehodno toleranco alergenov on lažno negativne kožne teste peri operativni anafilaksi. Zgodnji BAT je uspešno identificiral krivca med tem refraktarnim obdobjem, kar poudarja njegovo vrednost, ko kožni testi kmalu po anafilaksiji morda niso zanesljivi.