ALERGIJSKE REAKCIJE MED SPLOŠNO IN REGIONALNO ANESTEZIJO

ALERGOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD

SZAIM
Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Medicine (SSAIM)

Sestanek Alergološke sekcije SZD in Slovenskega združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino 17. novembra 2022 v Domus Medica Ljubljani (v živo in preko spleta) so omogočili:

Ewopharma

Swixx BioPharma
Macro Array Diagnostics GmbH
Chiesi
Berin Chemie

KAZALO

PRIMERJAVA DIAGNOSTIČNIH TESTOV ALERGIJE ZA ZDRAVILA PRI SPLOŠNI ANESTEZIJI: MIŠIČNI RELAKSANTI ...4

PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA NA KLORHEKSIDIN 10

ZANESLJIVOST ISAC MIKROMREŽE PRI UGOTAVLJANJU PREOBČUTLJIVOSTI ZA LATEKS....13

KLINIČNE ZNAČILNOSTI ALERGIJE ZA MAČKE....24

KONCENTRACIJA DAO V KRVI NE RAZLIKUJE SIMPTOMATSKIH BOLNIKOV Z VELIKO IN MAJHNO VERJETNOSTJO HIT 28

ANAFILAKSIJA V OPERACIJSKI DVORANI: PREPOZNAVA, DIFERENCIALNA DIAGNOZA, TERAPIJA....32

ANALIZA NAPOTITEV PACIENTOV V ALERGOLOŠKO ENOTO KLINIKE GOLNIK ZARADI SUMLJIVE ALERGIJSKE REAKCIJE MED OPERACIJO 35

SISTEMSKA MASTOCITOZA IN PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA 40

ZBRANI ALERGENI – KLORHEKSIDIN, ANTIBIOTIKI, KONTRASTNA SREDSTVA IN MIŠIČNI RELAKSANTI....43

PROTOKOL OBRAVNAVE PACIENTA S PERIOPERATIVNO ALERGIČNO REAKCIJO V PRAKSI....51

NAPOTITVE: KAJ PRIČAKUJE ALERGOLOG OD ANESTEZIOLOGA IN OBRATNO....54

PRIMERJAVA DIAGNOSTIČNIH TESTOV ALERGIJE ZA ZDRAVILA PRI SPLOŠNI ANESTEZIJI: MIŠIČNI RELAKSANTI

Elena Pelivanova, dr. med. [1], Luka Dejanović, mag. lab. biomed. [2], Živa Zidarn, štud. med. [3]. [1]Univerzitetni klinični center Maribor, [2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, [3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Perioperativne preobčutljivostne reakcije predstavljajo velik zdravstveni problem z resnimi posledicami. Razni viri navajajo različne incidence anafilaksije med splošno anastezijo. Jamma Li in sod., so jo ocenili, da pride do anafilaksije med 1/1250 in 1/20000 posegi, medtem ko so Spoerl, D. in sod., navedli podatek med 1/4000 in 1/25000. Anesteziologi so pravilno ugotovili vzrok anafilaksije v eni tretjini primerov. (1,2) 60% perioperativnih anafilaks je z IgE posredovanih, ostalih 40% pa ne-IgE. Med zdravili, ki se uporabljajo v splošni anesteziji so mišični relaksanti najbolj pogost vzrok perioperativne anafilaksije (angl. perioperative hypersenstivity – POH). Pacient, ki je alergičen na enega od mišičnih relaksantov, NMBA (angl. neuromuscular blocking agent), je lahko alergičen tudi na drug NMBA zaradi možne navkrižne reaktivnosti. V tem članku se bomo v nadaljevanju osredotočili predvsem na diagnostiko in ukrepanje pri z NMBA povzročenih reakcijah. Drugi pogosti vzroki alergijskih reakcijah v perioperativnem obdobju so še antibiotiki, klorheksidin, lateks, opiodi, hipnotiki in drugo (1).

TESTI, KI JIH UPORABLJAMO V ALERGOLOGIJI ZA DIAGNOSTICIRANJE VZROKA PERIOPERATIVNIH ANAFILAKS

1. Anamneza in anestezijski zapisnik
2. Kožni testi: vbodni (angl. prick) in intradermalni
3. Specifična IgE protitelesa
4. Triptaza
5. Test aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test* – BAT)
6. Provokacijski testi

PRIMERJAVA DIAGNOSTIČNIH TESTOV ZA UGOTAVLJANJE ALERGIJSKE REAKCIJE ZA MIŠIČNE REALAKSANTE

Kožni testi za mišične relaksante so relativno enostavni za izvedbo. Pri izvedbi in vivo diagnostičnih testov moramo biti previdni. To še posebno velja za bolnike, ki so imeli težjo alergijsko reakcijo. Najprej opravimo kožne vbodne teste in v primeru, da so le ti negativni nadaljujemo z intradermalnimi testi. Če so vbodni testi pozitivni, intradermalnih ne izvajamo. Predvsem intradermalni kožni testi lahko sprožijo sistemsko reakcijo. Košni testi omogočajo takojšen rezultat, v 15 minutah. Testiramo lahko vse mišične relaksante, ki se uporabljajo v anesteziji. Velika večina študij, pa tudi naše izkušnje, govorijo o dobri napovedni kožnih testov za testiranje mišičnih relaksantov. Zato se v diagnostiki preobčutljivosti za mišične relaksante najbolj zanašamo prav na kožne teste. Dejanska napovedna vrednost kožnih za mišične relaksante sicer ni bila dokončno opredeljena, ker se pri pozitivnih kožnih testih z zdravili, praviloma ne izvajajo provokacijski testi.

SIgE za mišične relaksante so enostavni za odvzem. Tudi tukaj izvide prejmemo hitro, načeloma naslednji dan. Vendar lahko z njimi redkokdaj opredelimo perioperativno anafilakcijo. Pri nas jih izvajamo samo za sukcinilholin. Nekateri centri poročajo o dobri diagnostični vrednosti sIgE za morfin in folkodin v diagnostiki POH zaradi NMBA (2). Morfin in folkodin namreč vsebujeta podobno amonijevo skupino kot NMBA. Na kliniki Golnik smo opravili raziskavo, v katero smo vključili 83 bolnikov, obravnavanih zaradi perioperativne anafilakse v časovnem obdobju od leta 2017 do leta 2021. Pri 80 bolnikih smo določili sIgE sukcinilholin, ki so bili pri 77 bolnikih negativnih in pri 3 bolnikih pozitivni. Eden izmed teh pozitivnih testov, je bil pravilno pozitiven, glede na to, da je bil pozitiven tudi kožni test in BAT. Za druga dva iz sedanjih podatkov ni mogoče sklepati na pravilnost testa, saj pri teh dveh bolnikih ni bil opravljen kožni test in BAT. Dokazali pa smo, da je bil pri enem verjetni povzročitelj klorheksidin, pri drugem pa rokuronij.

BAT za mišične relaksante. BAT je enako varen test kot določitev sIgE, ker za izvedbo potrebujemo samo odvzem krvi, test se izvede in vitro. Pri določanju BAT za mišične relaksante velja, da je test bolj relevanten kot določitev sIgE in manj relevanten kot kožni testi. To je dokazala večina študij. BAT in kožni testi za NMBA so večinoma koherentni, in so bolj povedni pri IgE mehanizmu. Razne študije so za posamezne NMBA izračunale različne specifičnosti in občutljivosti. BAT določimo za mešanico mišičnih relaksantov in posebej za določene mišične relaksante. Več o BAT testu je opisano v nadaljevanju.

Li in sodelavci so na podlagi klinične slike anafilaksije v roku 15 minut po aplikaciji NMBA in izključitvi drugih možnih vzrokov anafilaksije potrdili NMBA anafilaksijo pri 61 bolnikih Pri devetih od 61 bolnikov vzroka niso potrdili s kožnimi testi in sIgE. Pri sedmih od teh devetih bolnikov je bil pozitiven BAT (2).

V študiji J. Leysen in sod. so obravnavali 72 bolnikov s težko anafilaksijo, ki se je začela tekom indukcije v anestezijo. Vsi bolniki so bili izpostavljeni rokuroniju. Vsi bolniki so imeli opravljeno kožne teste, določitev sIgE in BAT za rokuronij. 59 bolnikov je imelo pozitivnih 1 od 3 testov. Od tega je imelo 47 pacientov pozitivne sIgE, 44 pozitivne kožne teste in 34 pozitiven BAT. Za standard potrditve alergije so vzeli, da morata biti pozitivna vsaj dva od omenjenih testov ter tako alergijo na rokuronij potrdili pri 41 bolnikih. Izmed teh 41 bolnikov, so bili kožni testi negativni le pri enem, sIgE pri sedmih (17%) in BAT pri osmih (20%) bolnikih. Iz teh podatkov so izračunali naslednje vrednosti: pozitivna napovedna vrednost kožnih testov je bila 98%, za za BAT 97% in za sIgE 83%, negativna napovedna vrednost za kožno testiranje 96%, za BAT 75% in za sIgE 72%. Za kožne teste so izračunali še občutljivost, ki je znašala 98% in specifičnost 96% (3).Glede na te rezultate, testiranja ob pozitivnem kožnem testu ni smiselno potrjevati s sIgE in BAT. V študiji J. Leysen in sod. so prišli do zaključka, da je BAT smiselno opravljati ob pozitivnih sIgE in jih tako potrditi.

Provokacijski testi za NMBA: provokacijski testi za zdravila, ki se uporabljajo v anesteziji, niso vedno izvedljivi, najpogosteje zaradi lastnosti anestezioloških zdravil. Za izvedbo provokacije z zdravili, ki bolnika uspavajo ali relaksirajo, potrebujemo visoko usposobljeno osebje in opremo (4). Izvajajo jih v redkih centrih, kjer diagnostiko POH vodi anesteziolog alergolog. Na kliniki Golnik opravljamo provokacijske teste z antibiotiki, hipnotiki, opiodi, ne pa z mišičnimi relaksanti. Bolniki imajo pred tem opravljeno ostale možne/dostopne teste za načrtovano zdravilo za provokacijo (kožni testi, BAT, sIgE). V študiji (Marie-Line et.al) je opisano, da provokacijsko testiranje v veliki večini primerov bolnikov, ki imajo negativne kožne teste in BAT za določeno zdravilo ne bi pomembno pripomoglo k diagnozi/določitvi jasnega sprožilca. In sicer, opisujejo, da bi v primeru neopravljenega provokacijskega testiranja zgrešili 1/150 bolnikov testiranih za anestetike, za opioide 1/129 bolnikov, za NMBA pa 1/34 bolnikov (4).

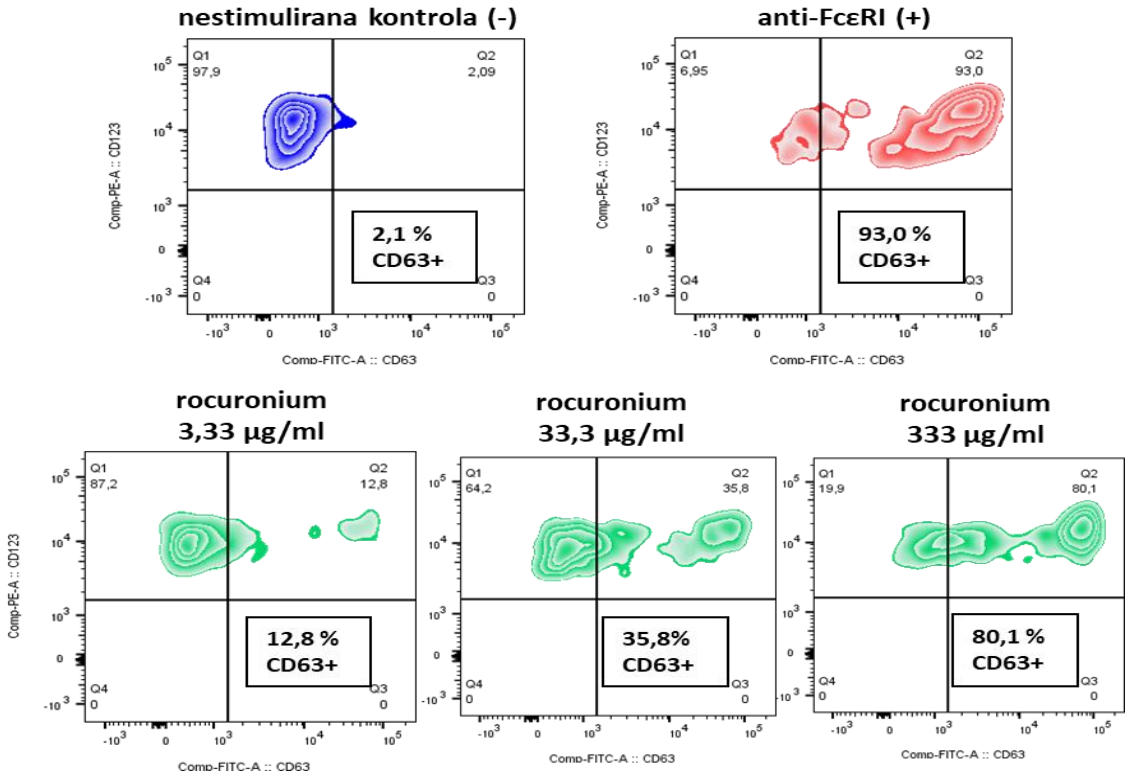
VREDNOTENJE REZULTATOV TESTA AKTIVACIJE BAZOFILCEV – MIŠIČNI RELAKSANTI

- **Test aktivacije bazofilcev (BAT)**

BAT je celični test, ki meri sposobnost degranulacije bazofilcev po stimulaciji z alergenom. Za izvedbo testa potrebujemo vzorec sveže polne krvi. Kri stimuliramo z različnimi koncentracijami alergena. Pri testu za pozitivno kontrolo uporabljamo protitelo anti-FcεRI, za negativno kontrolo pa stimulacijski pufer brez dodanega alergena (5, 6).

Praktično izvedbo BAT pričnemo s pripravo kontrol in redčin alergenov, nato vzorcem dodamo polno kri. Sledi inkubacija v topli kopeli 15 min (37 °C), v tem koraku poteče morebitna aktivacija bazofilcev. Reakcijo ustavimo v hladni kopeli (4 °C) in dodamo mešanico protiteles. Inkubaciji v hladni kopeli sledi liza eritrocitov in spiranje celic. Na koncu celice fiksiramo in analiziramo na pretočnem citometru.

Aktivacijo bazofilcev merimo s pretočno citometrijo (slika 1). Selekcijo bazofilcev od ostalih celic izvedemo z uporabo protiteles anti-CD123 in anti-HLA-DR, kjer so bazofilci celice $CD123^{+}/HLA\text{-}DR^{-}$. V testu uporabljamo še protitelo anti-CD63, ki nam označi aktivirane bazofilce. Označevalec CD63 se nahaja na notranji membrani lizosomskih granul in se izpostavi na površini celice po aktivaciji, ko se membrana znotrajceličnih granul zlije z membrano celice (5,6). Ob analizi najprej določimo bazalni odziv celic. Odstotek celic, ki izražajo označevalec CD63 je končen rezultat testa.



Slika 1: Primer analize testa BAT – rokurinij. Odziv celic na stimulacijo z najvišjo koncentracijo alergena (80,1 % CD63+) je primerljiv z odzivom na pozitivno kontrolo (93,0 % CD63+).

- **Referenčne vrednosti in BAT – mišični relaksanti**

V našem laboratoriju opravljamo BAT za 7 učinkovin mišičnih relaksantov (NMBA): mivakurij, atrakurij, suksametonij, vekuronij, rokuronij, cis-atrakurij in pankuronij. Pri vseh omenjenih testih iz najvišje koncentracije alergena in nestimulirane kontrole izračunamo:

$$\mathbf{SI} - \text{stimulacijski indeks} = \frac{\%\ \text{CD63+ celic alergen}}{\%\ \text{CD63+ celic nestimulirana kontrola}}$$ → **kriterij a**

Referenčna vrednost za pozitiven test je SI > 2. V literaturi najdemo še 2 možna načina vrednotenja rezultatov testa BAT – NMBA:

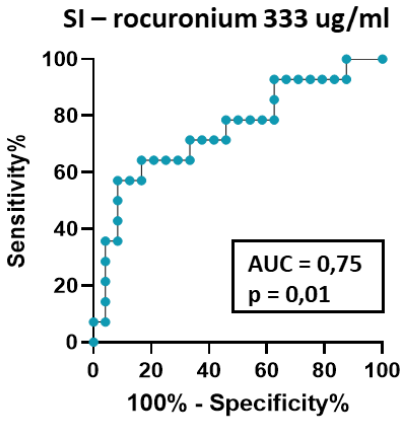
- SI > 2 in % CD63+ celic > 5. Ta kriterij uporablja tudi komercialno dostopen komplet reagentov za izvedbo testa BAT FlowCAST (Bühlmann Laboratories AG, Švica) → **kriterij b**
- % CD63 alergen - % CD63 bazalni odziv > 3,5-5 % (različno glede na literaturo) → **kriterij c**

Referenčna vrednost za pozitiven test BAT – NMBA torej ni enotno opredeljena, zato se je smiselno vprašati, če je kateri od navedenih kriterijev boljši od ostalih in primerjati podatke iz literature.
Ebo in sod. so v svoji validaciji BAT – rokuronij, vključili 14 bolnikov, ki so doživeli anafilaktično reakcijo ob indukciji anestezije (angl. perioperative hypersensitivity - POH) in so imeli pozitivne kožne teste (KT) za rokurinij (ROCU). V kontrolno skupino so vključili 8 preiskovancev, ki so ROCU prejeli brez zapletov in so imeli negativne KT. 2 Bolnika se nista odzvala na pozitivno kontrolo pri BAT in zato nista bila vključena v študijo. Glede na rezultate BAT med bolniki in kontrolami so postavili mejo za pozitiven test pri > 4 % CD63% po kriteriju c. Poudarili so tudi pomen izbire optimalne koncentracije zdravila za izvedbo testa, ki ga je treba določiti za vsako učinkovino posebej. Ob tako postavljeni meji za pozitiven test je BAT podal 91,7% občutljivost in 100% specifičnost (7). Podobno raziskavo so objavili Uyttebroek in sod., vendar so proučevali atrakurij (ATRA). Vključili so 8 bolnikov, ki so doživeli POH po prejetju ATRA in so imeli pozitivne KT ali intradermalne teste. V kontrolno skupino so vključili 7 posameznikov, ki so doživeli POH, a niso prejeli NMBA. Mejo za pozitiven test so postavili pri > 5 % CD63+ po kriteriju c in izračunali 63% občutljivost (95% IZ: 25-91 %) ter 100% specifičnost (95% IZ: 59-100 %) (8).
Petrisor in sod. so v svoji študiji obravnavali vse 3 kriterije. Vključili so 12 bolnikov, ki so doživeli POH in so imeli pozitivne KT za ATRA ter kontrolno skupino 15 preiskovancev, ki so anestezijo z uporabo ATRA preživeli brez zapletov. Imeli so tudi negativne KT za ATRA. Najprej so mejo za pozitiven test BAT postavili pri SI > 1,85, kar je podalo 83,33% občutljivost (95% IZ: 51,59-97,91%) in 73,33% specifičnost (95% IZ: 44,90-92,21%). Tako postavljena meja je bila boljša od kriterija b in c, ki sta podala slabše diagnostične parametre BAT (9). Tudi Jamma in sod. so proučevali kriterija b in c. Osredotočili so se na proučevanje preobčutljivosti za ROCU. Imeli so največjo skupino bolnikov (N = 61), kjer so vsi preiskovanci doživeli POH, niso pa vsi imeli pozitivnih KT (51/61 poz. KT). V kontrolno skupino so vključili 50 preiskovancev, ki so doživeli POH, a razlog ni bil NMBA kar so potrdili tudi z negativnimi KT. Optimalno mejo za pozitiven test BAT so postavili pri SI > 1,45 in CD63+ > 4,45 %, kar je podalo 77% občutljivost in 76% specifičnost (2).

- **Analiza podatkov s Klinike Golnik**

Podobno analizo smo izvedli tudi z našimi podatki. Analizirali smo vse BAT – NMBA, ki smo jih izvajali v laboratoriju med letoma 2017 in 2021. Izvedli smo 83 preiskav BAT – NMBA, ki smo jih ustrezno klinično anotirali. Največji skupini pacientov smo opravili BAT – ROCU (N = 65), kjer je 46 pacientov doživelo POH. Vsi pacienti v tej skupini so imeli opravljen tudi KT (ROCU).

Določili smo skupino 14 bolnikov, ki so POH doživeli takoj ob administraciji NMBA. 8 bolnikov je imelo tudi pozitiven KT, vsi pa so bili na osnovi anamneze in klinične slike s strani alergologa opredeljeni kot POH po NMBA (»culprit« = NMBA). Vsi ostali pacienti, ki s strani alergologa niso bili opredeljeni kot POH po NMBA so predstavljali kontrolno skupino (N = 24). Mejo za pozitiven test po kriteriju a smo postavili pri SI > 2,03, kar je podalo 57,14% občutljivost (95% IZ: 32,59-78,62 %) in 91,67% specifičnost (95% IZ: 74,15-98,52 %) (slika 2). Ob uporabi kriterija b smo dobili slabše diagnostične parametre (53,85% občutljivost in 87,50% specifičnost).



Slika 2: Krivulja ROC na podlagi SI med skupino bolnikov (N = 14) in kontrolno skupino (N = 24), ki sta bili opredeljeni na podlagi testiranj opravljenih na Kliniki Golnik med 2017 in 2021.

Na naših podatkih kriterija c ni bilo mogoče praktično aplicirati, saj bazalni odziv pri analizi večinoma med 2,0-2,5 % CD63+, kar pomeni da bi ob upoštevanju kriterija c za rezultat večkrat dobili negativne vrednosti, ki niso logične in jih ni mogoče ustrezno statistično obdelati.

DILEME, S KATERIMI SE ALERGOLOGI SREČUJEMO TEKOM DIAGNOSTIKE ALERGIJSKIH REAKCIJ ZA MIŠIČNE RELAKSANTE

Pri postavitvi diagnoze moramo vedno upoštevati klinično sliko reakcije in opravljene teste.
Načeloma za vsa zdravila velja, da ga v primeru pozitivnega testa (KT, sIgE ali BAT) v bodoče odsvetujemo. Vsekakor pa zdravilo odsvetujemo, če je provokacijski test pozitiven.
Kadar potrdimo, da je bil vzrok anafilaksije najverjetneje NMBA, iščemo ustrezno alternativo za naslednji operativni poseg. Pri tem opravimo kožne teste in določimo BAT z vsemi dostopnimi alternativnimi mišičnimi relaksanti. Za uporabo pri naslednji anesteziji predlagamo NMBA z negativnim kožnim testom in BAT. Izjemoma s tem pristopom ne najdemo čisto negativnega mišičnega relaksanta. V teh primerih lahko predlagamo uporabo NMBA, ki najredkeje povzroča anafilaksijo in je v testih najmanj prepričljivo pozitiven. Pri tem se za zdaj bolj opremo na rezultate kožnih testov. Anesteziologu lahko predlagamo še uporabo testnega odmerka pred polnim odmerkom.
Pri testu BAT lahko testiramo tudi mešanico NMBA. Testiranje z uporabo mešanice je manj občutljivo in nam ob pozitivnem rezultatu ne poda specifičnega rezultata glede posamičnega NMBA, zato je idealno, da testiramo NMBA, ki je bil uporabljen. Ravno tako je za iskanje alternative bolj smiselno testiranje s posamičnimi NMBA. Če za BAT test uporabimo mešanico NMBA, zmanjšamo stroške testiranja. Ta pristop je smiselen, če nimamo podatka o tem kateri NMBA je bil uporabljen med anestezijo.

ZAKLJUČEK

Vrednotenje rezultatov BAT pri alergenih, ki niso proteinski (predvsem zdravilne učinkovine in nekatere kemikalije) ni enostavno, saj mehanizmi reakcije niso vedno samo IgE-posredovani. Tudi v iz literature ni enotnega mnenja o najboljšem načinu za postavitve referenčnih vrednosti za BAT- NMBA. Naši podatki so podali najboljše diagnostične parametre z uporabo kriterija SI > 2. Poudariti je treba, da skupine v naši analizi niso bile postavljene optimalno. Potrditveni test oz. zlati standard za potrjevanje preobčutljivostne reakcije je provokacijski test, ki ga pri naših preiskovancih nismo izvajali. Tudi v ostalih študijah ni omenjen, saj je njegova izvedba zelo tvegana in težko opravičljiva. Če bi skupine izbrali na podlagi provokacijskega testa, bi lahko bili rezultati naše analize drugačni.

V klinični praksi moramo upoštevati, da je diagnostična uporabnost BAT – NMBA zaradi nižje občutljivosti omejena, specifičnost testa pa je visoka. Ob pozitivnem rezultatu ponovna uporaba enakega NMBA pri naslednji operaciji nikakor ni priporočljiva, bolje je iskati alternative. Negativen rezultat testa pa v celoti ne izključuje možnosti za ponovni pojav POH.

Glede na dosedanje podatke se zdi smiselno diagnostiko POH začeti s kožnimi testi. Pri jasni klinični sliki, pozitivnih kožnih testih z NMBA in negativnih testih z ostalimi uporabljenimi zdravili in učinkovinami, lahko z veliko verjetnostjo potrdimo NMBA anafilaksijo. Če so kožni testi negativni, diagnostiko dopolnimo z določitvijo sIgE in BAT. Pri potrjeni NMBA anafilaksiji iščemo alternativni NMBA. V ta namen testiramo vse razpoložljive NMBA s kožnimi testi in BATom.

VIRI

1. Spoerl D, Nigolian H, Czartnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or “Innate Hypersensitivity”? International Journal of Molecular Sciences. 2017 Jun. doi:10.3390/ijms18061223
2. Li J, Best OG, Rose MA, Green SL, Fulton RB, Fernando SL. Integrating basophil activation tests into evaluation of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. Br J Anaesth. 2019 Jul;123(1):e135-e143. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.024. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954238.
3. Leysen J, Bridts C.H., De Clerck L.S. et al. Allergy to rocuronium: from clinical suspicion to correct diagnosis. 2011 Feb. DOI :10.1111/j.1398-9995.2011.02569.x
4. Van der Poorten M, Vlaeminck N, Van Pee J, et al. Drug provocation tests with hypnotics, opioids, and neuromuscular blocking agents in the diagnosis of suspected perioperative hypersensitivity. British Journal of Anaesthesia, 2022. doi: 10.1016/j.bja.2022.07.039
5. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, Rouzaire P, Ebo DG, Sabato V, Sanz ML, Pecaric-Petkovic T, Patil SU, Hausmann OV, Shreffler WG, Korosec P, Knol EF. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. Allergy. 2015 Nov;70(11):1393-405. doi: 10.1111/all.12698. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26198455.
6. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. Br J Anaesth. 2019 Jul;123(1):e117-e125. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.002. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30915999.
7. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. Allergy. 2006 Aug;61(8):935-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01094.x. PMID: 16867045.
8. Uyttebroek AP, Sabato V, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Flowcytometric diagnosis of atracurium-induced anaphylaxis. Allergy. 2014 Oct;69(10):1324-32. doi: 10.1111/all.12468. Epub 2014 Aug 1. PMID: 24961660.
9. Petrișor, C. , Sfichi, M. , Gherman, N. , Hagău, M. C. a. . The Performance of Flowcytometry-Assisted Basophil Activation Tests in the Diagnosis of Drug-Induced Immediate- Type Hypersensitivity Reactions. In: Saxena, S. K. , editor. Proof and Concepts in Rapid Diagnostic Tests and Technologies [Internet]. London: IntechOpen; 2016 [cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/51498 doi: 10.5772/64178

PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA NA KLORHEKSIDIN

Mark Kačar, dr. med. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Preobčutljivostne reakcije so potencialno smortonosen perioperativen zaplet, a so k sreči relativno redke s pojavnostjo okoli ene reakcije na 6500 posegov.(1) Lahko so pogojene s specifičnimi telesi IgE ali pa tudi ne (t.i. p-i koncept; učinek farmacevtskega sredstva neposredno na imunski receptor). Ko je prizadetih več organskih sistemov, govorimo o anafilaksiji, ki predstavlja bolezenski spekter, katerega najresnejši izid je anafilaktični šok s povezano smrtnostjo. Jakost anafilaktične reakcije je odvisna od količine, poti in hitrosti vnosa sprožilca v telo, kot tudi kofaktorjev (zdravila in bolezenska stanja, ki nižajo prag degranulacije mastocitov). Eden najmočnejših napovednih dejavnikov za hudo anafilaksijo je prisotnost mutacije cKIT D816V in z njo povezane klonske bolezni mastocitov, kot sta monoklonski sindrom aktivacije mastocitov ter sistemska mastocitoza.(2)

Klorheksidin je ena najpogosteje uporabljenih antimikrobnih učinkovin v medicini in kozmetiki, predvsem na račun širokega spektra delovanja in varnosti v splošni in posebnih populacijah, kot so nosečnice, doječe matere in starostniki.(3)

Je majhna pozitivno nabita molekula, ki deluje bakteriostatično v nizkih oz. bakteriolitično v visokih odmerkih, najdemo pa ga v razkužilih za kožo in sluznice, v medicinskih pripomočkih (prevlečeni CVK), v pastilah in sprejih ter raznih kozmetičnih izdelkih.

Njegova razširjena uporaba botruje tudi relativno pogosti sensitizaciji, ki lahko nastopi po vnosu prek prebavnega trakta, dihal, kože ali parenteralno. Kljub pogostosti sensitizacije pa je prava prevalenca preobčutljivosti za klorheksidin neznana, verjetno pa narašča. Tako je klorheksidin tretji najpogostejši sprožilec perioperativne anafilaksije in predstavlja 7.7% - 9.6%, prevalenca pa je odvisna od lokalnih praks in izpostavljenosti posameznikov klorheksidinu v različnih zdravstvenih sistemih. (4,5)

Največja študija perioperativne anafilaksije dosedaj, »6th National Audit Project« britanskega Royal College of Anaesthetists (NAP6) je identificirala klorheksidin kot sprožilec perioperativne anafilaksije v kar 9%, večina reakcij je bila med moškimi in med urološkimi posegi.(6) Najbolj presenetljivo dognanje iz te študije pa je, da je anesteziolog na klorheksidin kot sprožilec posumil v le 28% teh reakcij, kar le potrjuje, da je klorheksidin pravi »skriti alergen«. Tudi pri bolnikih s potrjeno preobčutljivostjo na klorheksidin pa pride do nenamerne ponovne izpostavitve klorheksidinu v skoraj 1/3 primerov, kot so poročali v največji taki študiji z Danske.(4)

Anafilaksija za klorheksidin je najpogostejša pri uroloških posegih in operacijah, verjetno na račun uporabe lubrikantov, ki vsebujejo klorheksidin in/ali lokalni anestetik. Poleg tega o preobčutljivosti za klorheksidin najpogosteje poročajo še med kardiološkimi in ortopedskimi posegi.(4)

Najbolj burne preobčutljivostne reakcije so posledica neposrednega intravenskega vnosa klorheksidina v obliki prevlečenih centralnih venskih katetrov in perifernih kanil; če sprožilec ni hitro

identificiran in odstranjen, se lahko razvije izredno trdovratna anafilaksija, neodzivna za terapijo. Pri večini poročanih primerov anafilaksije za klorheksidin je bil bolnik perioperativno izpostavljen klorheksidinu prek več načinov vnosa (npr. transkutano, transmukozno, intravensko).

Preobčutljivost za klorheksidin je pogojena s protitelesi tipa IgE (torej gre za »pravo« alergijo), zato diagnostično pridejo v poštev in vitro (določanje specifičnih IgE, test aktivacije bazofilcev) ter in vivo preiskave (kožni vbodni, intradermalni testi), ker pa noben od testov ni 100% specifičen, je priporočljivo rezultate interpretirati v kontekstu klinične slike. Tudi ciljana anamneza nam lahko poda pomembne dodatne informacije; pacienti pogosto navajajo blažje reakcije v preteklosti, če jih po le-teh povprašamo. Občutljivost testov lahko povečamo s kombinirano uporabo dveh ali več testov. Optimalni čas za meritev sIgE je 1-4 mesece po reakciji; kožni testi prav tako izzvenijo s časom, če se bolnik (namerno ali nenamerno) izogiba alergenu.(7)

Med leti 2017 in 2021 je bilo v Alergološko enoto UKPA Golnik napotenih 120 posameznikov (od tega 72 žensk) s sumom na perioperativno anafilaksijo. Povprečna starost preiskovancev je bila 49.2 let (min 18 let, maks 82 let), povprečni diagnostični zamik 2 leti in en mesec, več kot polovica (57.5%) preiskovancev je bila pregledana v manj kot letu po reakciji (maksimalni zamik 27 let).
Med obravnavo perioperativne anafilaksije smo postavili diagnozo preobčutljivosti za klorheksidin pri 12.5% (n=15) preiskovancih. Perioperativna preobčutljivostna reakcija je najpogosteje nastopila ob indukciji (71.5%), redkeje med (21.5%,) ali po zaključenem posegu (8%). Kazala se je s hemodinamsko nestabilnostjo (73.3%), kožno (60.0 %) in/ali respiratorno simptomatiko (46.7%), v kar 53.3% sta bila prizadeta vsaj dva organska sistema.

Odvzem triptaze tekom reakcije je bil opravljen pri desetih posameznikih, bazalni nivo triptaze pa je bil določen pri vseh preiskovancih. Klinično pomemben porast triptaze (porast za 20% + 2ng/ml) smo beležili pri vseh posameznikih, razen enem, za katerega se je kasneje izkazalo, da je nosilec mutacije gena KIT p.D816V. Rezultati kvantitativnega PCR za to mutacijo so bili na voljo pri osmih preiskovancih, od tega smo mutacijo potrdili pri treh (37.5%), kar je veliko višja frekvenca, kot bi jo pričakovali v splošni populaciji – tudi, če bi testirali vseh 15 posameznikov in bi odkrili 3 nosilce mutacije KIT p.D816V, bi bila ta prevalenca izredno visoka.

Diagnozo preobčutljivosti za klorheksidin smo postavili na osnovi klinične slike ter pozitivnih specifičnih IgE za klorheksidin ali kožnih testov. Specifični IgE so bili pozitivni pri vseh preiskovancih s končno diagnozo preobčutljivosti za klorheksidin, kožne teste pa smo opravili pri enajstih od teh preiskovancev, pozitivni so bili v 73% (n=8).

Poleg sensitizacije s klorheksidinom smo pri 7 posameznikih (5 na dva alergena in 2 na tri alergene) potrdili sensitizacijo z dodatnimi perioperativnimi alergeni; dodatne sensitizacije so bile s cefamezinom (n=3), nevromišičnimi blokatorji (n=3) in alfa-gal (n=3).

Po postavljeni diagnozi smo bolnikom svetovali izogibanje klorheksidinu v kozmetičnih in medicinskih izdelkih, opremljeni pa so tudi z opozorilno kartico, ki lečeče zdravnike opozarja na možnost življenje ogrožujoče reakcije ob ponovnem stiku s klorheksidinom.
Glede na naše izkušnje lahko zaključimo, da je meritev specifičnih IgE bolj občutljiva metoda od kožnih testov, za določitev specifičnosti pa bi bilo potrebno provokacijsko testiranje s klorheksidinom, za

katerega pa žal ne obstaja univerzalen protokol, bolnika pa izpostavlja previsokemu riziku ponovne reakcije. Kožni testi so praviloma bolj specifični in torej klinično relevantnejši, so pa tehnično težji za izvedbo, interpretacijo pa otežuje dejstvo, da klorheksidin draži kožo. Beležimo trend k izboljšanemu poročanju perioperativnih preobčutljivostnih reakcij, vseeno pa pri pomembnem deležu preiskovancev ni bila odvzeta triptaza ob reakciji.

Klorheksidin je pomemben skriti alergen, na katerega moramo pomisliti ob vsakem pojavu znakov perioperativne preobčutljivosti, posebno v kontekstu neposrednega intravaskularnega vnosa (arterijske kanile, centralni venski katetri), vnosa prek prekinjene kože ali intaktnih oziroma poškodovanih sluznic (geli za urološke in ginekološke preiskave in posege, topikalni klorheksidin pri zobozdravstvenih posegih). Ključnega pomena je odstranitev sprožilca, pomemben pa je tudi odvzem vzorca triptaze med reakcijo (optimalno 30 min do 4 ure po začetku reakcije), ki alergologu pomembno pomaga pri diagnostiki preobčutljivostne reakcije.

REFERENCE:

1. Berrío Valencia MI. Perioperative anaphylaxis. Brazilian J Anesthesiol. 2015;65(4):292–7.
2. Konrad FM, Schroeder TH. Anaesthesia in patients with mastocytosis. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53(2):270–1.
3. Egner W, Helbert M, Sargur R, Swallow K, Harper N, Garcez T, et al. Chlorhexidine allergy in four specialist allergy centres in the United Kingdom, 2009–13: clinical features and diagnostic tests. Clin Exp Immunol [Internet]. 2017 May 9;188(3):380–6. Available from: https://academic.oup.com/cei/article/188/3/380/6411986
4. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. Br J Anaesth [Internet]. 2019;(January):1–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.033
5. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(6):442–53.
6. Marinho S, Kemp H, Cook TM, Farmer L, Farooque S, Lucas DN, et al. Cross-sectional study of perioperative drug and allergen exposure in UK practice in 2016: the 6th National Audit Project (NAP6) Allergen Survey. Br J Anaesth [Internet]. 2018;121(1):146–58. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.016
7. van der Poorten M-LM, Vlaeminck N, Van Pée J, Thiele N, Smout K, Elst J, et al. Drug provocation tests with hypnotics, opioids, and neuromuscular blocking agents in the diagnosis of suspected perioperative hypersensitivity. Br J Anaesth. 2022 Nov;

ZANESLJIVOST ISAC MIKROMREŽE PRI UGOTAVLJANJU PREOBČUTLJIVOSTI ZA LATEKS

Eva Uršč Plaznik, Urška Bidovec Stojković, Mitja Košnik. Univerzitetna klinika Golnik

UVOD

Lateks iz naravne gume (NRL) se pridobiva iz ekstrakta soka kavčukovca (*Hevea brasiliensis*). Široko se uporablja v različnih panogah. Vsebuje ga tudi prek 40000 medicinskih proizvodov. Lateks vsebuje 256 proteinov, od katerih je 15 potencialnih alergenov (Tabela 1). Alergija za lateks (NRLA) se je ob razširjeni uporabi osebne varovalne opreme, kot preventivi širjenja virusa HIV, najbolj razmahnila v 80.-90. letih prejšnjega stoletja (1, 2, 3). Proteini lateksa lahko povzročijo asimptomatsko senzibilizacijo, kot tudi z IgE povzročeno alergijo. Veliko pacientov z NRLA zaradi navzkrižnosti reagira tudi na živila, predvsem sadje in druga živila rastlinskega izvora. (1, 4, 5)

Prevalenca NRLA v splošni populaciji je ocenjena na manj kot 1%. Pogostejša je pri skupinah s povišanim tveganjem, kot so na primer pacienti s spino bifido in zdravstveni delavci. NRL je pomemben vzročni alergen pri alergijskih reakcijah ob anesteziji. V teh primerih je identifikacija NRLA ključnega pomena v izogib možnim življenje ogrožajočim alergijskim reakcijam pri potencialnih prihodnjih stikih z lateksom ter lateksu navzkrižnimi alergeni. (4)

V alergološki ambulanti se velikokrat srečamo s pacienti z anamnezo sistemske reakcije, vendar z anamnezo ne izluščimo verjetnega vzročnega alergena. Pri diagnostiki običajno najprej opravimo kožne vbodne teste, pogosto se poslužujemo tudi seroloških testov za določanje specifičnih IgE, pri čemer običajno uporabimo različne panele. V zadnjem času so na voljo tudi sistemi, ki omogočajo določanje multiplih komponent istočasno, kar lahko ponudi obsežen profil specifičnih IgE senzibilizacij. Tak test je npr. ISAC mikromreža. Po nekaterih podatkih naj bi ISAC mikromreža pomembno prispevala pri ugotavljanju vzročnega alergena v približno 20 % primerov anafilaksij, ko s pomočjo anamneze, kožnih vbodnih testov ter določanja posameznih sIgE ne uspemo odkriti vzroka zanjo. (6) Tehnika mikromreže je lahko v pomoč tudi pri oceni pacientov z alergijo za prehranske alergene. Zaradi možnosti določanja vrstno specifičnih in navzkrižno reaktivnih komponent alergenov nam omogoča boljše razumevanje navzkrižne reaktivnosti, predvsem pri alergenih rastlinskega izvora. Tudi pacienti z NRLA velikokrat navajajo simptomatiko ob uživanju določenih živil, kar je lahko povezano s senzibilizacijo za t.i. panalergene, kot sta LTP ter profilin. (5)

EPIDEMIOLOGIJA, DEJAVNIKI TVEGANJA

Razvoj senzibilizacije za lateks je pogostejši pri osebah, ki so lateksu pogosteje in intenzivneje izpostavljene. (1, 3) Pri zdravstvenih delavcih je pomembna predvsem izpostavljenost prek zraka, z vdihavanjem z lateksom kontaminiranega smukca iz rokavic, pri pacientih pa parenteralna izpostavljenost pri operativnih posegih. Incidenca alergije se je ob boljši informiranosti ter izogibanju uporabe produktov iz lateksa v zdravstvu pomembno zmanjšala. Večina zdravstvenih ustanov danes uporablja rokavice iz alternativnih materialov. Uporaba lateksovih rokavic s smukcem je bila praktično ukinjena. Poleg oseb s pogostejšim in intenzivnejšim stikom s proizvodi iz NRL, so velikokrat

senzibilizirani atopiki. Povečano tveganje imajo tudi bolniki s spino bifido, poškodbami hrbtenjače, kongenitalnimi urogenitalnimi abnormalnostmi in anamnezo številnih operativnih posegov. (1, 2, 3)

V sklopu diagnostike se poslužujemo kožnih vbodnih testov in merjenja specifičnih IgE za lateks. (1, 7) Vendar pa pozitivni sIgE še ne pomenijo, da je pacient senzibiliziran z beljakovinami lateksa. Pacienti s senenim nahodom so lahko senzibilizirani z ogljikohidratnimi epitopi (CCDs) ali profilini. Zaradi navzkrižne reaktivnosti se lahko pojavi pozitiven rezultat tudi pri določanju sIgE z alergenom lateksa. (7) Brandi, Poulsen in Garvey so l. 2018 opravili raziskavo o prisotnosti sIgE za lateks med pacienti z znano alergijo za cvetni prah trav. Ugotovili so, da je bila pri kar 9,4% sodelujočih vrednost sIgE za lateks povišana, klinično potrjena alergija za lateks pa je bila prisotna le pri 1,6% preiskovancih. (10) Do podobnih zaključkov so prišli tudi Jensen, Jørgensen, Rasmussen in Prahlv v raziskavi med danskimi otroki z atopijskim dermatitisom – prevalenca senzibilizacije za lateks pri otrocih z atopijskim dermatitisom je bila 9%, medtem, ko je bila manifestna alergija za lateks prisotna le pri 1%. (11)

SIGE PROTI REKOMBINANTNIM ALERGENOM LATEKSA PRI DIAGNOSTIKI PREOBČUTLJIVOSTI ZA LATEKS

V izogib lažno pozitivnim rezultatom pri določanju specifičnih IgE proti naravnemu alergenu lateksa se lahko poslužimo meritev specifičnih IgE proti posameznim neglikoziliranim komponentam, pridobljenih z rekombinantnimi tehnikami. Tako lahko ugotovimo senzibilizacijo za komponente, ki kažejo na primarno ali navzkrižno senzibilizacijo. Na ta način si lahko pomagamo pri razločevanju »prave« alergije, ki se lahko kaže z anafilaksijo in klinično malo ali nepomembne senzibilizacije. (4)

Različni profili pacientov so senzibilizirani z različnimi alergeni lateksa. Senzibilizacija s Hev b 5 in 6 je najpogostejša med zdravstvenimi delavci, v manjši meri pri otrocih s spino bifido in meningomielokelo. Pacienti s spino bifido so običajno senzibilizirani s Hev b 1 in 3. (4) rHev b 5 in 6 ter v manjši meri rHev b 1 in 3 so se izkazali za najpomembnejše biomarkerje prave alergije za lateks. Senzibilizacija za profilin (Hev b 8) največkrat ni klinično pomembna. (4) Ebo in sod. so v raziskavi med pacienti s klinično nepomembno senzibilizacijo pri treh četrtinah beležili povišane sIgE proti Hev b 8, pri nobenem pa povišanih sIgE proti rHev b 1, 3, 5 ali 6.02. (7)

Vsi alergeni lateksa niso na voljo za rutinsko diagnostiko. Na voljo so Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 8 ter Hev b 11 neglikozilirane komponente. (4) V ISAC mikromreži uporabljamo rHev b 1, 3, 5, 6 in 8.

Tabela 1: Alergeni lateksa

Alergen lateksa	Vrsta proteina, funkcija ali fiziološka vloga
Hev b 1	Faktor raztegovanja gume – REF (ang. rubber elongation factor)
Hev b 2	Endo – 1,3- beta-glukozidaza
Hev b 3	Majhne beljakovine iz gumijastih delcev. Sekvenčna podobnost z REF
Hev b 4	Homolog lecitinaze, komponenta mikroheliksa
Hev b 5	Kisli protein. Sekvenčna podobnost s kislim proteinom v kiviju in krompirju

Hev b 6	Prohevein. Beljakovina, ki veže hitin; povzroči aglutinacijo lateksa
Hev b 7	Patatinu podobna beljakovina ; esteraza
Hev b 8	Profilin
Hev b 9	Enolaza
Hev b 10	Manganska superoksid dismutaza
Hev b 11	Hitinaza razreda I
Hev b 12	Nespecifični protein za prenos lipidov - LTP (ang. lipid-transfer protein) tipa I
Hev b 13	Esteraza
Hev b 14	Hevamin; hitinaza
Hev b 15	Inhibitor serinske proteaze

(Povzeto po: Stewart G. A., Robinson C The structure and Function of Allergens, v: Middleton/s Allergy Principles and Practice Vol 1, 2020 in Raulf M. Allergen component analysis in occupational allergy, 2016)

NAVZKRIŽNA ALERGIJA IN SINDROM LATEKS – SADJE

Veliko pacientov z NRLA je preobčutljivih za sadje. Najprej je bila opisana navzkrižna reaktivnost z banano, sledili so še avokado, kostanj, kivi in drugi. L. 1994 so Blanco in sod (8) predlagali pojem »lateks-sadje sindrom« (ang. latex-fruit syndrome). (1) Ocenjujejo, da 21-58% bolnikov z NRLA trpi za sindromom lateks-sadje. Alergeni lateksa, ki so lahko povezani s preobčutljivostjo za prehranske alergene, so Hev b 5, 6, 7, 8, 11 in 12. (4) Ključen navzkrižen alergen naj bi bil hitinaza razreda I (Hev b 6), saj ima podobno strukturo kot hitinaza v banani, avokadu in kostanju. (1) Tudi drugi alergeni lateksa (profilin, glukanaze in ns-LTP) so lahko povezani s sindromom lateks-sadje. Kasava in curry sta bila opisana kot navzkrižno alergeni živili prek Hev b 5 in Hev b 8, navzkrižna reaktivnost za krompir in paradižnik je povezana s senzibilizacijo za Hev b 7 (patatinu podoben protein). Opisana je bila tudi navzkrižna reaktivnost s papriko, najverjetneje prek Hev b 2 (beta-1,3-glukanaza). (1) Monosenzibilizacija s Hev b 1, 3 ali 4 ni značilno povezana z navzkrižno reaktivnostjo s hrano. Senzibilizacija s Hev b 9 in 10 je lahko povezana z navzkrižno reaktivnostjo za plesen, senzibilizacija s Hev b 6 ter Hev b 11 pa z navzkrižno reaktivnostjo s fikusom. (4)

KLINIČNE MANIFESTACIJE

Reakcije na izdelke iz lateksa se lahko razvijejo po mehanizmu takojšnje preobčutljivost (tip I), pozne preobčutljivosti (tip IV) ter kot nealergijski kontaktni dermatitis.

Proteini lateksa lahko izzovejo takojšnjo preobčutljivost po tipu I. Klinične manifestacije se razlikujejo glede na mesto izpostavljenosti, količino alergena ter stopnjo senzibilizacije. Simptomi in znaki lahko vključujejo srbež, urtikarijo, eritem, edem, rinokonjunktivitis, dispnejo, palpitacije, bronhospazem, vazodilatacijo, gastrointestinalne simptome, bruhanje, hipotenzijo in celo smrt zaradi anafilaksije. (1, 3) Imunološka kontaktna urtikarija (ICU) je najpogostejša manifestacija alergije za lateks in je lahko izolirana, lahko pa je pridružena respiratornim ali sistemskim znakom. Lateks je najpogostejši vzrok poklicne kontaktne urtikarije. V zgodnjih 90. letih prejšnjega stoletja je bil tudi eden izmed glavnih vzrokov z IgE pogojene poklicne astme pri zdravstvenih delavcih. (1)

Proteinski kontaktni dermatitis (PCD) je nekoliko kontroverzna entiteta, saj mehanizem njegovega nastanka ni povsem jasen. Najverjetneje gre za kombinacijo takojšnje preobčutljivostne reakcije po

tipu I ter pozne preobčutljivosti po tipu IV. Klinično izgleda kot kronični ekcem z epizodami akutnih epizod srbeža in občasnega vezikularnega izpuščaja na mestu kontakta. ICU in PCD sta po navadi poklicni kožni bolezni. (1)

Pogostejša je pozna preobčutljivost (tip IV) za druge sestavine gume (kemični agensi, aditivi). Večina alergijskih kontaktnih dermatitisov je posledica preobčutljivosti za ubikvitarne kontaktne alergene (nikelj, kobalt, dišave). (9) Veliko teh sestavin se uporablja tudi pri proizvodnji lateksu alternativnih izdelkov, s čimer lahko razložimo podobne dermatitise, povzročene po tipu 4 ter nealergijske kontaktne dermatitise pri proizvodih brez lateksa. Preko dve tretjini kožnih simptomov pri zobozdravstvenih delavcih pa sta posledica obrabnega dermatitisa in ne alergije. (1, 3, 9)

METODE

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili obravnavani v alergološki ambulanti Klinike Golnik in smo pri njihovi obravnavi anamnestično ali laboratorijsko postavili sum na alergijo za lateks. Primerjali smo rezultate testov alergije za lateks in klinično sliko. Prva skupina so bili bolniki, ki smo jim ob kliničnem sumu alergije za lateks ugotovili pozitivne sIgE za lateks z metodo ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific / Phadia). Druga skupina so bili bolniki, ki smo jim zaradi suma alergije za lateks ali iz drugih namenov naročili preiskavo z mikromrežo ISAC (Thermo Fisher Scientific / Phadia) in so med pozitivnimi rezultati imeli tudi sIgE proti vsaj enemu epitopu lateksa.

REZULTATI

Na Kliniki Golnik smo od l. 2009 do aprila 2022 opravili 817 preiskav z ISAC mikromrežo. Pozitiven rezultat sIgE proti vsaj eni rekombinantni komponenti lateksa smo ugotovili pri 46 pacientih, od tega je bilo 16 moških (34,8 %) ter 30 žensk (65,2 %).

27 pacientov (58,7%) je bilo testiranih zaradi suma na nutritivno alergijo. Od tega je imelo 13 pacientov anafilaksiji podobno epizodo, 8 je navajalo nespecifične težave po hrani (kot kožna simptomatika, nespecifična gastrointestinalna simptomatika), 4 simptome, značilne za oralni alergijski sindrom - OAS in 2 anamnezo nutritivne alergije v otroštvu. 12 bolnikov je bilo testiranih zaradi anafilaksije po nejasnem sprožilcu, 6 zaradi drugih vzrokov (npr. pred uvedbo specifične imunoterapije z alergeni cvetnega prahu, ob testiranju preobčutljivosti za analgetike), za 1 nimamo kliničnih podatkov.

Ob zaključku obravnave je bil pri 9 pacientih postavljen sum na preobčutljivost za lateks. Pri 23 pacientih smo ugotovili drugo verjetnejšo etiologijo simptomatike: pri 7 smo odkrili verjetni nutritivni sprožilec reakcije, pri 7 je šlo za OAS navzkrižno s pelodom dreves, pri 7 za sindrom LTP, pri 2 pa najverjetneje za nealergijsko etiologijo težav. Pri 14 pacientih pa vzroka nismo uspeli natančno opredeliti. (Slika 1)

Pri 34 pacientih smo od sIgE proti posameznim komponentam lateksa beležili izolirano povišano vrednost za Hev b 8 (profilini), pri 12 pa so bili povišani sIgE (tudi) za druge rekombinantne komponente lateksa. Pri 2 je bila povišana vrednost Hev b 1 in/ali Hev b 3, pri 8 Hev b 5 in/ali Hev b 6, pri 1 kombinacija Hev b 1, Hev b 3 in Hev b 6 in pri 1 kombinacija Hev b 1, Hev b 3, Hev b 6 in Hev b 8. Med pacienti, pri katerih smo ugotovili povišan le Hev b 8, je imelo 33 prisotne sIgE tudi proti drugim profilinom (Tabela 2). Le pri eni pacientki, ki je imela povišan sIgE za Hev b 8 (0,46 kU/l), so bile

vrednosti sIgE za druge testirane profiline nižje od 0,30 ISU (Bet v 1 0,25 ISU; Mer a 1 0,23 ISU; Phl p 12 0,11 ISU). Pri omenjeni pacientki so bili v mikromreži sicer povišani sIgE proti alergenu PR-10 (s patogenezo povezanimi beljakovinami) - Act d 8 (kivi), Aln g 1 (črna jelša), Api g 1 (navadna zelena), Ara h 8 (arašid), Bet v 1 (navadna breza), Cor a 1 (navadna leska), Mal d 1 (jabolko), Pru p (breskev), proti beta-ekspanzinu - Cyn d 1 (prstasti pesjak), Phl p 1 (travniški mačji rep), proti pektatni liazi - Amb a 1 (pelinolistna ambrozija), proti defenzinu podobni beljakovini – Art v 1 (navadni pelin) ter proti družini NPC2 – Der p 2, Der f 2 (pršice). Pacientka je anamnestično navajala simptome senenega nahoda ob cvetenju gabra ter srbež v ustih ob uživanju svežega kivija, kar je najverjetneje povezano z oralnim alergijskim sindromom prek beljakovin PR-10. Težave ob stiku z lateksom je zanikala.

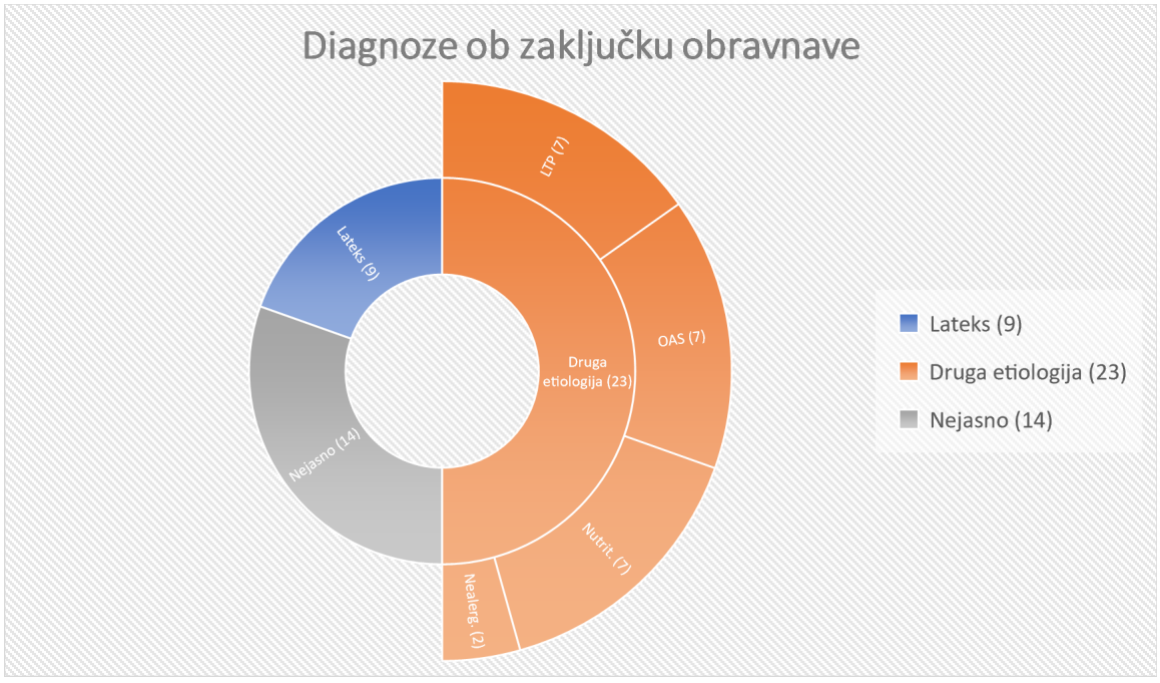
Telefonsko smo pridobili dodatne podatke od 22 bolnikov (Tabela 3), ki so imeli povišane sIgE za vsaj eno komponento lateksa. Od tega jih je bilo 7 s povišanim vsaj enim od Hev b 1, 3, 5 in/ali 6, 15 pa z monosenzibilizacijo za profilin Hev b 8. Skupno je 8 bolnikov navajalo lokalno simptomatiko ob stiku z lateksom, nihče pa ni imel sistemske reakcije. Od teh so bili trije monosenzibilizirani za Hev b 8. En od poklicanih pacientov s senzibilizacijo za Hev b 1 in 3 je zanikal simptomatiko ob stiku z lateksom, prav tako se ni spomnil na možno preobčutljivost za lateks ter za navodila podana ob pregledu za izogibanje lateksu. Gre za gospoda, ki je bil obravnavan po tem, ko je doživel anafilaktično reakcijo s hipotenzijo in povišano triptazo ob stiku z zdravstveno službo (odvzem krvi). Razen senzibilizacije za lateks (Hev b 1, Hev b 3) tekom obravnave nismo odkrili verjetnejšega sprožilca reakcije. Pacientu je bilo svetovano izogibanje lateksu ter previdnost pri uživanju lateksu navzkrižnih alergenov, česar pa se gospod ni držal in po več letih podobne reakcije ni več doživel. Možen razlog anafilaksije bi lahko bilo tudi uživanje analgetikov na dan dogodka oziroma drugi povzročitelji reakcije, ki v anamnezi niso bili izpostavljeni. sIgE proti klorheksidinu, ki bi lahko bil prosoten v dezinficientu za kožo, je bil negativen.

Med klicanimi pacienti jih je 11 navajalo reakcije po nekaterih z lateksom navzkrižnih alergenih. Pri 5 pacientih je šlo za oralni alergijski sindrom: pri 4 ob uživanju svežega kivija, pri 1 pa ob uživanju svežega oreha. Ena pacientka s senzibilizacijo za Hev b 1, 3, in 6 je navajala zamašen nos po uživanju kostanja, ena pacientka s senzibilizacijo za Hev b 1, 3, 6 in 8 pa se kiviju izogiba zaradi znane preobčutljivosti iz otroštva, ob stiku z drugim sadjem težav ne navaja. Med pacienti z monosenzibilizacijo s Hev b 8, ki naj ne bi povzročal sistemskih simptomov, sta 2 pacientki navajali pojav generaliziranega izpuščaja po uživanju paradižnika, 1 pa nekoliko nespecifične težave - bolečine v želodcu po kostanju in krompirju. Zanimiv je primer pacientke z monosenzibilizacijo s Hev b 8, ki je po uživanju banane navajala reakcijo s hipotenzijo. Omenjena pacientka je izgubo zavesti doživela tudi tekom obravnave pri nas, takrat je bila odvzeta triptaza, katere vrednost med dogodkom ni bila povišana v primerjavi s triptazo v bazalnh pogojih, zaključli smo, da je šlo najverjetneje za hiperventilacijski sindrom. Pri omenjeni pacientki smo sicer v mikromreži beležili povišane še številne alergene, povezane s senenim nahodom (Art v 1, Bet v 2, Cyn d 1, Mer a 1, Ole e 1, Phl p 1, Phl p 12, Phi p 2, Pla l 1). Znana je sicer navzkrižna reaktivnost med profilinom banane, Bet v 2 in Hev b 8 (12), vendar pa naj bi ti povzročali le oralni alergijski sindrom. Omenjena pacientka je reakcijo s hipotenzijo po banani doživela le enkrat, od tedaj se banani izogiba in do podobnega dogodka ni več prišlo. Glede na znane podatke, pa je šlo tudi ob tej epizodi najverjetneje za nealergijsko etiologijo.

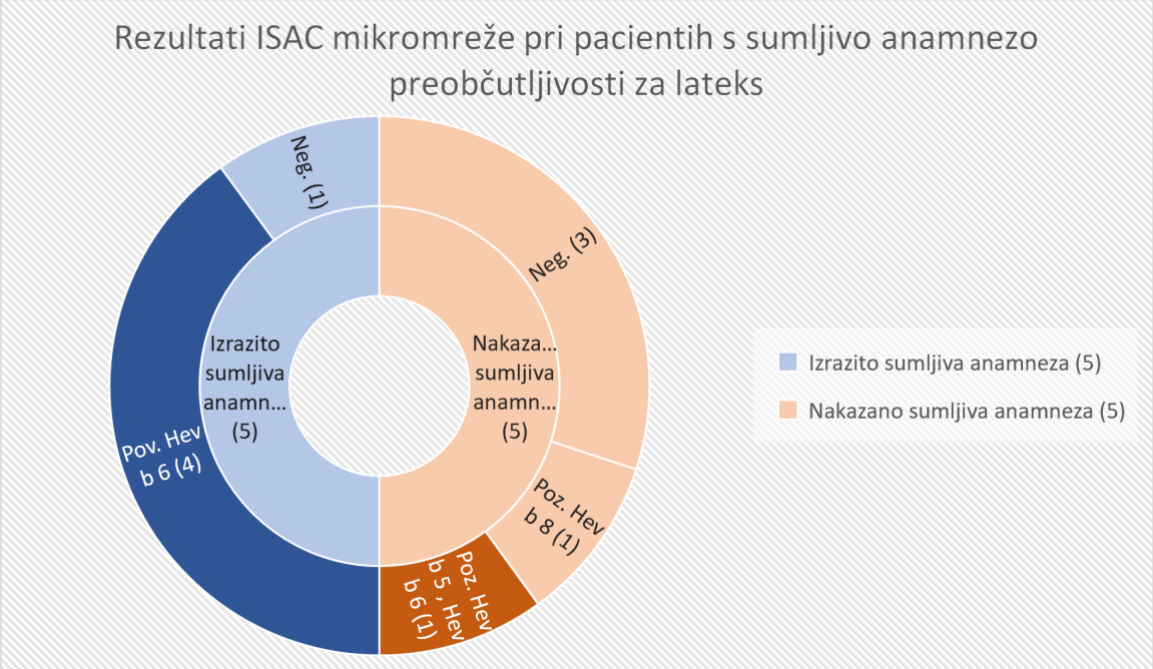
43 pacientom s pozitivnimi sIgE proti vsaj eni rekombinantni komponenti lateksa v ISAC mikromreži smo sIgE proti lateksu izmerili še z metodo ImmunoCAP. Pozitiven rezultat sIgE smo ugotovili pri 32 pacientih (76,2%). Med pacienti s prisotnimi sIgE proti lateksu v mikromreži, ki so anamnestično navajali simptomatiko ob stiku z lateksom (9 pacientov), je bil delež pozitivnih sIgE za lateks

(ImmunoCAP) 77,8%, med tistimi, ki so navajali simptomatiko ob stiku z lateksu navzkrižnimi živili (11 pacientov) pa 81,8%. Med pacienti, pri katerih z metodo ImmunoCAP povišanih sIgE proti lateksu nismo ugotovili, a so navajali simptome ob stiku z lateksom ali njemu navzkrižnimi, sicer ni bilo nobenega, ki bi ob navedenih alergenih doživel sistemsko reakcijo, pri vseh je šlo le za lokalizirane kožne težave na mestu stika ali oralni alergijski sindrom.

Za primerjavo zanesljivosti testiranja NRLA z ISAC mikromrežo smo izbrali tudi skupino pacientov, ki so imeli povišane sIgE za lateks z izmerjeno metodo ImmunoCAP in jim naknadno določili še sIgE z metodo mikromreže. Bolnikov s sumljivo klinično sliko NRLA in pozitivnim sIgE za lateks je bilo 10. 5 pacientov je imelo izrazito sumljivo anamnezo ob stiku z lateksom oz. lateksu navzkrižnimi alergeni (anafilaksija ob stiku z izdelki iz lateksa oziroma ob stiku z navzkrižnim alergenom – banano), 5 pa za nekoliko manj značilne simptome (lokalni dermatitis ob nošnji rokavic iz lateksa oziroma anafilaksija ob stiku z navzkrižnimi alergeni, vendar anamnestično brez težav ob stiku z lateksom). V skupini pacientov z izrazito sumljivo anamnezo smo v lateks mikromreži ugotovili pozitiven rezultat pri 4 pacientih, in sicer so imeli vsi 4 prisotne sIgE za r Hev b 6. V skupini pacientov z manj značilno anamnezo preobčutljivosti za lateks (izolirana lokalna kožna simptomatika ob delu z rokavicami iz lateksa) smo pri eni pacientki ugotovili senzibilizacijo z rHev b 5 in rHev b 6, pri eni pa z r Hev b 8 (ta je imela povišane sIgE tudi za nekatere druge testirane profiline). Pri ostalih sIgE za epitope lateksa v ISAC mikromreži nismo beležili. (Slika 2)



Slika 1: Diagnozue ob zaključku obravnave



Slika 2: Rezultati ISAC mikromreže pri pacientih s sumljivo anamnezo preobčutljivosti za lateks

Tabela 2: Prisotnost senzibilizacije z drugimi profilini pri pacientih s povišanim Hev b 8 (brez ugotovljene senzibilizacije za druge alergene lateksa)

Bet v 2	***Mer a 1***	***Phl p 12***	***Št. pacientov***
+	+	+	**24**
+	+	< 0,30	**9**
< 0,30	+	+	**1**
< 0,30	< 0,30	<0,30	**1**

Legenda: Bet v 2 - profilin peloda breze; Mer a 1 – profilin peloda enoletnega golšca; Phl p 12- profilin peloda travniškega mačjega repa

Tabela 3: Simptomatika ob lateksu in lateksu navzkrižnih alergenih pri pacientih s povišanimi rHev b

Povišan rHev b	Št. pacientov	Št. klicanih	Št. klicanih pacientov, ki navaja simptomatiko ob stiku z lateksom	Št. klicanih pacientov, ki navaja simptomatiko ob uživanju možnih navzkrižnih alergenov
Hev b 1, 3, 6 (ali 1,3,6,8)	2	2	2 (lok. srbež kože in izpuščaj po lateks rokavicah)	1 (ob kiviju pekoča usta, ob kostanju zamašen nos), 1 se kiviju izogiba zaradi alergije v otroštvu, z drugimi navzkrižnimi nima težav
Hev b 1, Hev b 3	1	1	0	0
Hev b 3	1	1	1 (lok. srbež kože po lateks rokavicah)	1 (občutek razjed v ustih ob uživanju oreha)
Hev b 5	2	1	0	0
Hev b 6	5	2	2 (1 lok. srbež kože po lateks rokavicah, 1 lok. težave po uporabi ginekološkega pripomočka z vsebnostjo lateksa)	0
Hev b 5, Hev b 6	1	0		
Hev b 8	35	15	3 (lok. srbež sluznice po uporabi kondomov oz. po stiku z lateksom pri ginekologu, 1 občutek otečenih ustnic po pihanju balonov)	8 (1 anafilaksija po banani, 4 simptomatika OAS po kiviju, 1 bolečine v želodcu po krompirju in kostanju, 2 izpuščaj po paradižniku)

RAZPRAVLJANJE

V Naši analizi smo primerjali klinično verjetnost alergije za lateks in z lateksom navzkrižno hrano ter laboratorijske meritve specifičnih IgE proti naravnemu lateksu (UniCAP) ter rekombinantnim epitopom lateksa (ISAC mikromreža). Izbrali smo dve skupini bolnikov: bolnike s kliničnim sumom NRLA in bolnike, pri katerih je bil pozitiven rezultat v ISAC mikromreži naključna ugotovitev ob testiranju zaradi drugega razloga. Pri pacientih z naključno ugotovljenimi sIgE z ISAC mikromrežo smo sIgE izmerili še z metodo UniCAP in primerjali rezultate.

Glede na našo analizo med klicanimi pacienti iz skupine z naključno ugotovljenimi sIgE proti lateksu v mikromreži ni bilo nobenega primera težje reakcije ob stiku z lateksom, ne glede na to, kateri rekombinantni alergen lateksa je bil pri njih povišan. Pri vseh vprašanih je šlo za blažje, lokalne preobčutljivostne reakcije, bodisi na koži ob uporabi rokavic iz lateksa, bodisi na sluznici ob uporabi kondomov iz lateksa. Prav tako je le 1 pacientka od 22 klicanih doživela hujšo reakcijo ob stiku z z lateksom navzkrižnimi alergeni. Skoraj polovica (45,5%) pacientov, ki so opažali simptome ob stiku z lateksom navzkrižnimi alergeni je navajala simptomatiko OAS, večinoma po kiviju, kjer diferencialno diagnostično poleg OAS pride v poštev tudi draženje zaradi kivijeve proteaze. Od poklicanih pacientov so presenetili nekateri primeri preiskovancev, ki so navajali sistemske simptome ob lateksu navzkrižnih alergenih, čeprav so bili glede na mikromrežo senzibilizirani le s profilini, ki naj ne bi povzročali sistemskih reakcij. Pri tem je potrebno poudariti, da šlo za skupino pacientov, pri katerih smo IgE proti lateksu našli naključno, ko smo jih z mikromrežo testirali zaradi drugih indikacij.

ISAC mikromrežo v praksi sicer velikokrat uporabimo v diagnostiki pacientov, pri katerih z anamnezo in kožnimi vbodnimi testi ne uspemo jasno opredeliti sprožilca reakcije. Dejansko pa je ISAC mikromreža namenjena za ugotavljanje morebitnih navzkrižnih reaktivnosti oziroma iskanje profila senzibilizacije pri pacientih s pozitivnim kožnim testom ali sIgE z nativnim alergenom, ki ima veliko alergenih komponent z različno klinično pomembnostjo. Tako tudi pri merjenju sIgE proti lateksu z metodo UniCAP lahko ugotovimo pozitiven rezultat pri bolnikih s senenim nahodom, ki so senzibilizirani s profilini. Nekateri viri navajajo, da so rezultati pri testiranju alergenov psa, pršice, mikroorganizmov ter lateksa z mikromrežo ter s posameznimi sIgE primerljivi (5, 13), drugi pa trdijo, da je občutljivost pri testiranju z mikromrežo manjša. (14) Kontrola kakovosti je namreč pri mikromreži kompleksnejša kot pri testiranju posameznih komponent sIgE, poleg tega je zaradi omejene količine alergenega proteina na posamezni enoti mikromreže pri mikromreži možna interferenca med za alergen specifičnimi IgG in IgE. (14) Na drugi strani v naši analizi pri nekaterih pacientih s pozitivnimi sIgE za lateks v mikromreži, pri testiranju sIgE z metodo UniCAP povišanih sIgE za lateks nismo ugotovili. Tako je bilo ob testiranju sIgE (UniCAP) negativnih 22,2% bolnikov z anamnezo simptomov ob stiku z NRL ter 18,2% bolnikov z anamnezo simptomov ob stiku z lateksom navzkrižnimi alergeni. Poudariti pa je potrebno, da je pri vseh omenjenih pa je šlo le za lokalne težave v obliki lokalne kožne simptomatike ali oralnega alergijskega sindroma.

ISAC mikromreža sicer pri nekaterih obravnavah lahko nekoliko pripomore k postavitvi končne diagnoze. Tako smo s pomočjo mikromreže tudi pri naših pacientih uspeli opredeliti nekaj sindromov LTP ter oralnih alergijskih sindromov. V primeru naključno ugotovljenih povišanih IgE proti lateksu v mikromreži pa je, glede na rezultate analize s sicer majhnim številom preiskovancev, pomen te diagnostične metode precej vprašljiv. Glede na izkušnje analiziranih bolnikov je namreč ugotovitev sIgE za lateks lahko klinično nepomembna tudi v primeru prisotnih sIgE, ki naj bi povzročali sistemske reakcije. Podobno velja za testiranje sIgE z metodo ImmunoCAP. Ta test že v osnovi namreč pokaže

pozitiven rezultat tudi pri tistih, ki so senzibilizirani s profilini, ki pa naj bi bili povezani zgolj z oralnim alergijskim sindromom in ne simptomatiko ob stiku z NRL. Tako lahko naključno ugotovljena senzibilizacija za lateks pri pacientu, ki sicer anamnestično normalno prenaša stik z NRL, povzroči dodatne nejasnosti tekom obravnave in včasih celo nepotrebno izogibanje alergenom, kar lahko pomembno zmanjša kvaliteto življenja.

Pri dodatno napravljenih preiskavah ISAC mikromreže v kontrolni skupini pacientov smo pri pomembnem deležu pacientov z izrazito sumljivo anamnezo za NRLA (sistemski simptomi ob stiku z lateksom ali banano) ugotovili povišane sIgE proti lateksu (Hev b 6). Rezultati ISAC mikromreže so bili pri tej skupini pacientov precej bolj skladni z anamnestičnimi podatki, kot pri tistih, kjer so bili sIgE proti lateksi v ISAC mikromreži ugotovljeni naključno. Slednje dodatno potrjuje pomen anamneze pri obravnavi pacientov z alergijo. Pri omenjenih pacientih (z izrazito sumljivo anamnezo za NRLA) tekom obravnave preiskava z ISAC mikromrežo namreč ni bila potrebna, opravili smo jo naknadno v raziskovalne namene, same obravnave pacientov pa so bile razrešene s pomočjo anamneze, kožnih vbodnih testov ter testiranja posameznih sIgE (UniCAP). Pomembna pa je ugotovitev, da bi z metodo mikromreže zgrešili 20% alergičnih bolnikov. Pri pacientih z nekoliko manj značilno anamnezo za simptomatiko NRLA (kožna simptomatika, reakcije ob stiku z lateksom navzkrižnimi alergeni, a brez jasne anamneze sistemske reakcije ob stiku z lateksom), je bil tudi v rezultatih mikromreže delež pacientov s povišanimi sIgE proti komponentam lateksa, ki naj bi povzročale sistemske reakcije, le 20%.

Pri uporabi in interpretaciji izvidov sIgE proti lateksu se je potrebno zavedati omejitev razpoložljivih laboratorijskih preiskav. Z uporabo mikromreže lahko odkrijemo vrsto senzibilizacij za različne alergene, kar nas sicer lahko usmeri v natančnejšo diagnostiko posameznega alergena, pomaga lahko tudi pri razumevanju navzkrižnih alergij. Na drugi strani pa lahko naključno odkriti pozitivni sIgE, ki za posameznika niso klinično pomembni, povzročijo dodatne zaplete in nejasnosti v diagnostičnem postopku. V primeru določanja sIgE z metodo UniCAP se zaradi navzkrižne reaktivnosti lahko pojavi pozitiven rezultat pri bolnikih s senenim nahodom, ki so lahko senzibilizirani s profilini ali z ogljikohidratnimi epitopi (CCDs), nimajo pa nobenih kliničnih težav ob stiku z lateksom. Pri uporabi laboratorijskih metod določanja sIgE v diagnostiki NRLA se je nujno potrebno zavedati, da so lahko neusmerjeno odkrite senzibilizacije klinično nepomembne, po drugi strani pa so možne zgrešene senzibilizacije. Naša analiza potrjuje, da so rezultati laboratorijske diagnostike NRLA lahko velikokrat nekoliko zavajajoči. Pri interpretaciji laboratorijskih izvidov alergije je potrebno specifično znanje s področja alergologije, kritična presoja s skrbnim upoštevanjem anamnestičnih podatkov. V obravnavo bolnikov z alergijo je tako smiselno vključiti specialista alergologa.

LITERATURA IN VIRI

1. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. World Allergy Organ J. 2021;14(8):100569.
2. Burks W, Holgate S, O'Hehir R, et al., editors. Middleton`s Allergy Principles and Practice . 9th ed., vol. 1, Elsevier, 2020.
3. Kean T, McNally M. Latex hypersensitivity: a closer look at considerations for dentistry. J Can Dent Assoc. 2009;75(4):279-282.
4. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(4):367-373

5. de Sá AB, Oliveira LC, Camilo R, Pierotti FF, Solé D. Latex sensitization in patients with myelomeningocele: contribution of microarray technique. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018;50(3):135-138.
6. Scala E, Villalta D, Meneguzzi G, Brusca I, Cecchi L. Comparison of the performance of Skin Prick and ISAC Tests in the diagnosis of allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020;52(6):258-267. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.135
7. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al. Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. Clin Exp Allergy. 2010;40(2):348-358. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03370.x
8. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. Ann Allergy. 1994;73(4):309-314.
9. Košnik M, Triep LG, Edelbaher N, Eržen R. Alergija pri zobozdravniku. Zbornik sestanka strokovnega srečanja alergološke in imunološke sekcije. 2011; 5-7 (vi)
10. Brandi S, L, Poulsen L, K, Garvey L, H: The Clinical Relevance of Natural Rubber Latex-Specific IgE in Patients Sensitized to Timothy Grass Pollen. Int Arch Allergy Immunol 2019;178:345-354.
11. Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, Prahl P. The prevalence of latex sensitisation and allergy in Danish atopic children. Evaluation of diagnostic methods. Dan Med Bull. 2002 Aug;49(3):260-2. PMID: 12238289.
12. Reindl J, Rihs HP, Scheurer S, Wangorsch A, Haustein D, Vieths S. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128(2):105-114. doi:10.1159/000059400
13. Bidovec-Stojkovič U, Vachová M, Košnik Ž, et al. Methodological and diagnostic relevance of IgEs to recombinant allergens Api m 1 and Ves v 5 determined by the multiplex test ImmunoCAP ISAC. Clin Exp Allergy. 2020;50(8):981-983. doi:10.1111/cea.13678
14. Hamilton RG. Microarray Technology Applied to Human Allergic Disease. Microarrays (Basel). 2017;6(1):3. Published 2017 Jan 28. doi:10.3390/microar

KLINIČNE ZNAČILNOSTI ALERGIJE ZA MAČKE

Ariana Šuligoj[1], Eva Uršič Plaznik[2],Mitja Košnik[1,2]. [1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, [2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Ali je alergen mačke res tako pogost?

Veliko gospodinjstev ima mačko, kar pomeni, da je izpostavljenost njenim alergenom velika. Glavni mačji alergen je Fel d1, ki je obstojen in vsesplošno prisoten - v notranjih in zunanjih bivalnih prostorih, v javnih zgradbah in prevoznih sredstvih. Poglavitni prenašalci alergena so namreč lastniki mačk. Najvišje koncentracije alergena Fel d1 so v bivalnih prostorih (preko 1000 µg/g), v avtomobilih (preko 8 µg/g, kar je meja za izražanje simptomov), na delovnih mestih (25 µg/g) in šolah (med 0,2-25 µg/g). V naši raziskavi so bili pomembni še sledeči mačji proteini: A) Fel d1 – uteroglobulin, specifični biomarker za primarno senzibilizacijo za mačko B) Fel d2 – serumski albumin, biomarker za visoko tveganje navzkrižnih reakcij z ostalimi ne-človeškimi serumskimi albumini - pasji Can f3 protein in konjski Equ c3 protein, in C) Fel d4 – lipokalin, biomarker za visoko tveganje navzkrižnih reakcij z ostalimi živalskimi lipokalini – pasji Can f6, konjski Equ q1 in mišji Mus m1.

Klinične slike pacientov

Med bolniki, napotenimi na teste takojšnje preobčutljivosti, pogosto ugotovimo pozitiven rezultat kožnih vbodnih testov z alergenom mačke. Klinične slike teh pacientov in tistih pri katerih ugotovimo prisotnost specifičnih protiteles IgE (sIgE) pa se med seboj precej razlikujejo – od takšnih, ki ob stiku z mačko sploh nimajo težav, do takšnih, pri katerih se težave pojavijo ob tesnejšem stiku z mačko, do takšnih, ki občutijo simptome že ob minimalni izpostavljenosti, npr. ob prihodu v prostor, kjer je bila mačka.
V raziskavi želimo ugotoviti, kako pogosto je senzibilizacija z alergenom mačke klinično pomembna, kakšna mora biti izpostavljenost alergenu, da bolnik čuti simptome, kateri so simptomi, ki kažejo na klinično pomembno senzibilizacijo ter težo alergije. Zanima nas, kako pogosto pri tej alergiji pride v poštev zdravljenje s specifično imunoterapijo.

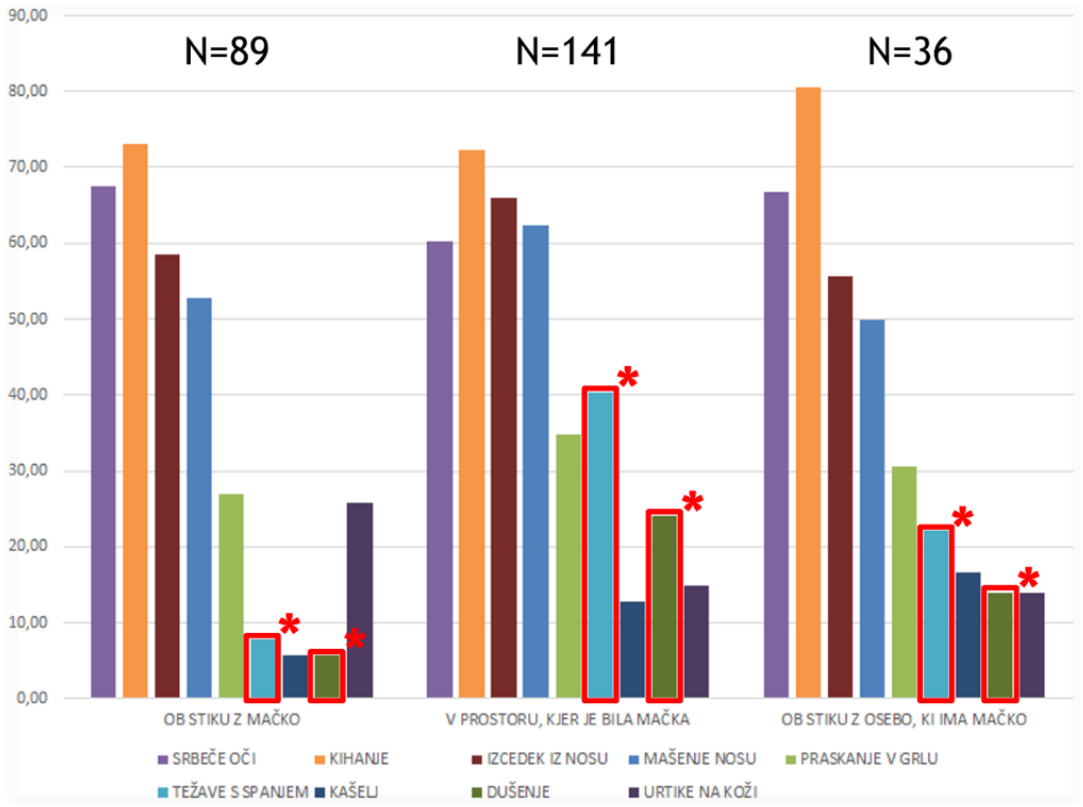
Metode

Raziskavo je odobrila Republiška komisija za medicinsko etiko. V raziskavo smo povabili ambulantne bolnike Klinike Golnik s pozitivnim kožnim testom z alergenom mačke. Podatke o simptomih, povezanih z izpostavljenostjo alergenu mačke smo dobili iz informacijskega sistema BIRPIS ter prek poštne in spletne ankete. Preiskovance smo nato razdelili v štiri fenotipe, in sicer: 1) brez težav ob stiku z mačko, 2) težave ob stiku z mačko, 3) simptomatika v prostoru, kjer je bila pred kratkim mačka in 4) simptomatika v stiku z osebo, ki ima mačko.

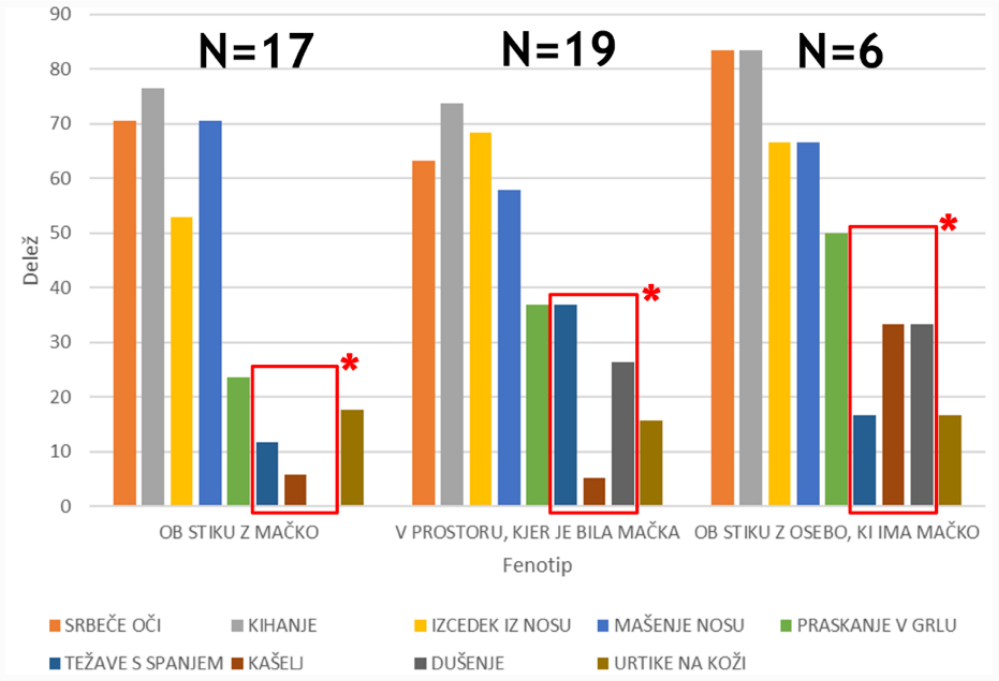
REZULTATI

Kožni testi

V raziskavo je bilo vključenih 354 bolnikov. Senzibilizacija je bila klinično pomembna pri 75% bolnikov, pri 25% pa smo ugotovili klinično nepomembno senzibilizacijo. 25% je imelo težave zgolj ob stiku z mačko, 40% že v prostoru, kjer je bila mačka, 10% pa že v stiku z osebo, ki ima doma mačko. Slika 1 prikazuje, kolikšen delež simptomov je prisotnih pri posameznem fenotipu bolnikov. Bolniki so kot najpogostejše simptome navajali kihanje (63%), srbeče oči (61%), izcedek iz nosu (58%) in mašenje nosu (53%). Simptomatike praskanja v grlu (34%), težav s spanjem (29%), s kašljem (16%), dušenjem (22%) ali urtikami na koži (32%) je bilo manj. Nekaj bolnikov je imelo hude simptome, kot npr. težave s spanjem (2%) in dušenje (1%), že pri stiku z osebo, ki ima mačko. Izračunali smo tudi statistično analizo za simptome in ugotovili, da dva simptoma izstopata, in sicer težave s spanjem in dušenje (označeno na Sliki 1 z zvezdico).



*Slika 1: Delež prisotnih simptomov pri posameznem fenotipu. *simptomi, za katere smo opravili statistično analizo*

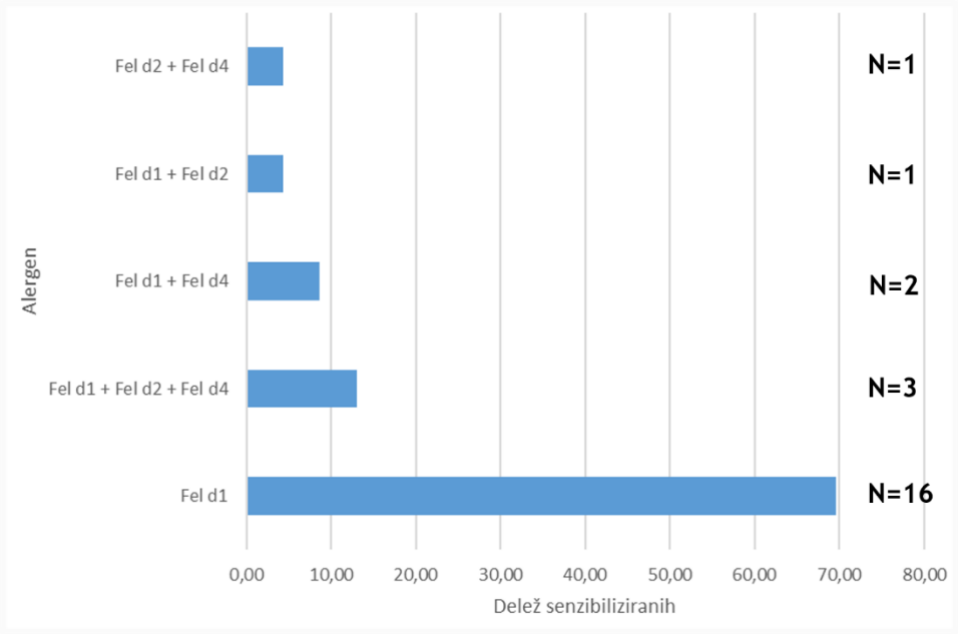


*Slika 2: Delež simptomov po posameznih fenotipih pri bolnikih s povišanimi vrednostmi sIgE mačka v krvi. *simptomi, za katere smo opravili statistično analizo*

sIgE

Vključili smo 49 bolnikov Klinike Golnik s pozitivnim testom specifičnih IgE proti alergenu mačke. Preiskovance, ki so imeli opravljen test ISAC (23 bolnikov), smo še dodatno analizirali glede navzkrižij alergena mačke z alergeni drugih živali (pes, konj, miš).

Ugotovili smo, da je imelo 7 bolnikov (14,3%) asimptomatsko senzibilizacijo. Pri analizi fenotipov pa smo odkrili, da ima Fenotip 2 (simptomi ob stiku z mačko) prevladujoče simptome rinitisa (kihanje, solzenje oči, izcedek iz nosu in zamašen nos), Fenotipa 3 in 4 (simptomi v prostoru, kjer je bila pred kratkim mačka in ob stiku z osebo, ki ima mačko) pa prevladujoče simptome astme (kašelj, dušenje). Zasledili smo statistično pomembno večjo pogostost treh simptomov (težave s spanjem, dušenje in kašelj - $p<0,05$; Hi-kvadrat test) pri fenotipih 3 in 4, v primerjavi s fenotipom 2, kar prikazuje Slika 2. 22 bolnikov je bilo polisenzibiliziranih, in sicer: 18 bolnikov dodatno s pršico in 21 bolnikov s cvetnim prahom. Na Sliki 3 je prikazan profil senzibilizacije bolnikov za alergen mačke. 22 od 23 bolnikov je bilo senzibiliziranih s poglavitnim alergenom Fel d1. V tabelah 1 in 2 prikazujemo pogostost senzibilizacije z alergeni drugih živali zaradi navzkrižnosti preko Fel d4 in Fel d2.



Slika 3: Delež senzibiliziranih bolnikov za alergen mačke.

ALERGEN (lipokalin)	Can f1	Can f2	Can f4	Can f6	Equ c1	Mus m1
Fel d4 (N=6)	83%	67%	50%	67%	83%	83%

Tabela 4: Navzkrižna senzibilizacija z alergeni drugih živali preko Fel d4.

ALERGEN (serumski albumin)	Can f3	Equ c3
Fel d2 (N=5)	80%	20%

Tabela 5: Navzkrižna senzibilizacija z alergeni drugih živali preko Fel d2.

ZAKLJUČEK

Ugotovili smo, da ima 75% naših pacientov, ki so senzibilizirani za alergen mačke, tudi simptomatiko alergije za mačko. Kljub temu pri večini teh bolnikov v anamnezi ob pregledu težave povezane z mačko sploh niso bile omenjene. Polovica naših pacientov ima simptomatiko že ob stiku z osebo, ki ima mačko ali v prostoru, kjer je bila pred kratkim mačka (Fenotip 3 in 4). Slednji bolniki se izpostavljenosti alergenu za mačko ne morejo zavestno izogniti, kot to lahko storijo tisti, pri katerih se težave pojavilo šele ob tesnejšem stiku z mačko. Zato bi bilo med temi smiselno iskati kandidate za zdravljenje s specifično imunoterapijo.

Težjo klinično sliko smo ugotovili pri bolnikih, ki imajo simptome že pri majhni izpostavljenosti alergenu (v prostoru, kjer je bila mačka – Fenotip 3).

Senzibilizacija za mačko ni izolirana bolezen, saj so osebe, ki so senzibilizirane z alergenom mačke večkrat zaradi navzkrižne reaktivnosti pozitivne tudi teste z alergeni drugih živali. V našem primeru smo ugotovili povezavo z alergeni psa, konja in miši.

KONCENTRACIJA DAO V KRVI NE RAZLIKUJE SIMPTOMATSKIH BOLNIKOV Z VELIKO IN MAJHNO VERJETNOSTJO HIT

Nina Đorđević[1], Kristina Arih[1], Mitja Košnik[1,2], Matija Rijavec[2, 1] Medicinska fakulteta UL, [2] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Histaminska intoleranca je stanje, ki je posledica motene razgradnje zaužitega histamina, predvsem na račun zmanjšanega delovanja encima DAO, ki katalizira njegovo razgradnjo. DAO se sintetizira in izraža na črevesni sluznici. Klinična manifestacija histaminske intolerance zajema simptome in znake na nivoju različnih organskih sistemov, saj so receptorji za histamin široko porazdeljeni po organih in tkivih. Najbolj pogosti so GIT in kožni simptomi ter kardiovaskularni, respiratorni ter simptomi na očeh. Med splošnimi simptomi je najpogostejši glavobol. HIT lahko poslabšajo različna živila, alkohol ter uživanje drugih biogenih aminov. Stanja, pri katerih je poškodovana črevesna sluznica pa lahko povzročijo sekundarno HIT, ki se odpravi po ureditvi osnovne bolezni. Ta oblika je verjetno tudi najbolj pogosta.

Diagnoza HIT je klinična. Bolniki morajo izpolnjevati pogoje, ki jih prikazuje tabela 1.

Tabela 6: Klinični kriteriji za postavitev diagnoze HIT.

DIAGNOZA HIT
Prisotnost značilnih simptomov in znakov.
Pojav simptomov in znakov ob zaužitju za HIT značilne hrane.*
Pojav simptomov in znaku v časovnem razponu 2 uri do 1 dan po zaužitju.
Izboljšanje težav ob upoštevanju diete z nizko vsebnostjo biogenih aminov.
Izboljšanje težav ob terapiji z antihistaminiki ter nadomestkom encima DAO.

*Za HIT so značilna predvsem fermentirana živila (kislo zelje), čokolada, staran sir, zorjeno meso, jajčevec, paradižnik, rdeče vino, pivo. Na količino histamina, ki ga hrana vsebuje, močno vpliva proces priprave in shranjevanja živil.

Provokacijski test s histaminom je dokazano neustrezna metoda, saj črevesna flora zaužiti histamin inaktivira še preden se uspe iz črevesja absorbirati v kri in zato ne povzroči sistemskih težav.

Predlagan laboratorijski test za diagnostiko HIT je določanje koncentracije encima DAO v serumu. Proizvajalec testa je postavil določeno mejno vredost (10 U/mL), pod katero je rezultate ovrednotili, kot znižana koncentracija DAO, kar je značilno za HIT. Glede na prevalenco HIT, ki je ocenjena med 1-3%, to vzbuja sum na morebitno neustrezno postavljene referenčne vrednosti. Poleg tega tudi sam proizvajalec testa ni navedel, na kakšen način je določil referenčne vrednosti. Postavlja se tudi vprašanje, ali meritev koncentracije DAO v serumu pravilno odraža aktivnost tega encima na črevesni sluznici, ki je mesto njegovega izražanja.

NAMEN RAZISKAVE:

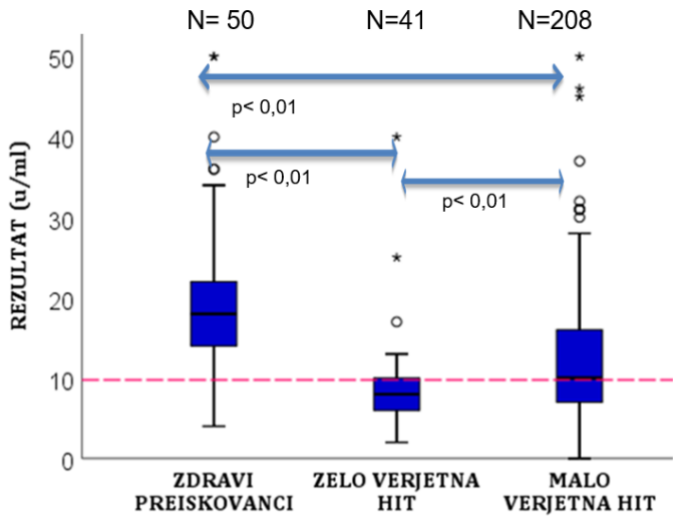
- ugotoviti kakšna je razporeditev koncentracije DAO v krvi zdravih odraslih ljudi in bolnikov s HIT,
- opredeliti relevantnost referenčnih vrednosti, ki jih proizvajalec predlaga za postavitev diagnoze HIT,
- določiti občutljivost ter specifičnost testa.

METODE

Preiskovance smo razdelili v skupini bolnikov in skupino zdravih kontrol. Zdrave preiskovance (50 oseb) smo izbrali med zaposlenimi prostovoljci na Kliniki Golnik. Po starosti in spolu so ustrezali skupini bolnikov. V bazi podatkov Laboratorija Klinike Golnik smo pridobili klinične podatke za zadnjih zaporednih 300 izmerjenih vrednosti encima DAO. Z bolniki smo opravili telefonski posvet, jih povabili na ponovni pregled in jih na podlagi vseh zbranih podatkov razvrstili v dve skupini: ''zelo verjetna HIT'' (41 oseb) in ''malo verjetna HIT'' (208 oseb), 51 bolnikov smo iz preiskave izključili zaradi nepopolnih kliničnih podatkov ali stanj, ki bi lahko povzročile sekundarno HIT.

REZULTATI

Slika 1 prikaziuje graf z razporeditvijo koncentracij DAO med skupinami preiskovancev. Mediana koncentracije DAO je bila v skupini ''zdravi preiskovanci'' 18 U/mL, v skupini ''zelo verjetna HIT'' 8 U/mL ter v skupini ''malo verjetna HIT'' 10 U/mL. Število preiskovancev v skupini ‘’malo verjetna HIT’’ je bistveno večje kot v skupini ‘’zelo verjeta HIT’’, kar pomeni, da je število testov z rezultatom pod referenčno mejo, pri obeh skupinah enako. V klinični praksi se tako s patološkim testom ne moremo zadovoljiti, saj polovica patoloških rezultatov izhaja iz skupine ‘’malo verjetna HIT’’ in polovica iz skupine ‘’zelo verjetna HIT’’.



Slika 4: Razporeditev DAO med skupinami preiskovancev. Črtkana črta predstavlja mejo 10 U/mL, pod katero je proizvajelec ovrednotil rezultat kot ‘’znižana koncentracija” (Mann Whitney test).

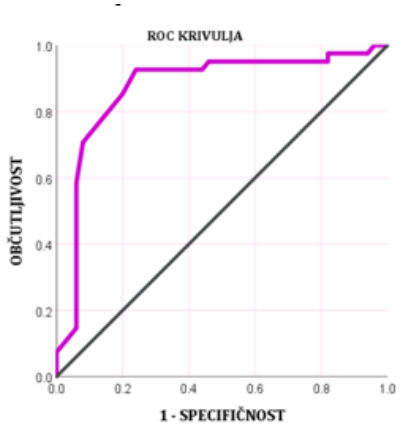
Natančneje smo točnost testa opredili ROC analizo, ki je orodje, ki nam pomaga določiti točnost diagnostičnega testa pri ločevanju med dvema možnima izidoma testa (npr. oseba ima bolezen in oseba nima bolezni). ROC krivuljo dobimo, če na y os nanesemo občutljivost testa, na x os pa delež lažno pozitivnih rezultatov (1-specifičnost). Tako vsaka točka na krivulji predstavlja občutljivost in specifičnost pri določeni diskriminatorni vrednosti (torej vrednosti, ki loči med dvema možnima izidoma). Bližje kot je krivulja zgornjemu levemu kotu (x=0, y=1), večja je občutljivost testa (ni lažno negativnih rezultatov) in večja je specifičnost (ni lažno pozitivnih rezultatov). Diagonalna linija med (x=0, y=0) in (x=1, y=1) se imenuje linija naključja. Bližje kot je ROC krivulja liniji naključja, manjša je točnost.

Iz ROC krivulje pa lahko dobimo tudi točko, v kateri sta občutljivost in specifičnost optimalni in s tem diskriminatorno vrednost za katero to velja.

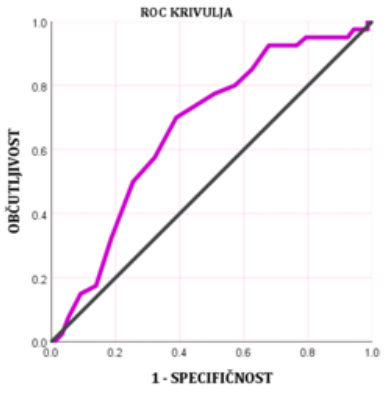
Površina pod krivuljo (AUC) pa predstavlja verjetnost, da so rezultati testa, če izberemo dve naključni osebi, eno iz zdrave populacije in eno iz populacije z boleznijo, razvrščeni v pravilnem vrstnem redu (v našem primeru, da ima bolna oseba nižji rezultat koncentracije DAO kot zdrava) . Popoln test bi imel vrednost AUC 1 (ni lažno pozitivnih in ni lažno negativnih rezultatov), vrednost 0,5 pa bi pomenila, da je izid prepuščen zgolj naključju. Glede na podatke iz literature je točnost testa glede na AUC opredeljena kot : AUC < 0,7 slaba točnost testa, 0.70 < AUC < 0.90 dobra točnost testa, ter >0,9 odlična točnost testa.

Ob primerjavi skupin ''zdravi preiskovanci'' in ''zelo verjetna HIT'' (slika 2) je diskriminatorna vrednost znašala 13,5 U/ml. Občutljivost testa pri tej mejni vrednosti je 93 % (95% CI, 81 % – 97 %) specifičnost pa 76% , površina pod krivuljo (AUC) pa 0,872, kar je že na meji za zelo diskriminativen test oz. odlično točnost. Test torej dobro loči med osebami, ki so zdrave in nimajo simptomov in bolniki s HIT.

Test, ki loči asimptomatske zdrave osebe od bolnih, nima diagnostičnega kliničnega pomena, zato smo dodatno ustvarili ROC krivuljo, ki primerja bolnike skupin ''zelo verjetna HIT'' s skupino ''malo verjetna HIT'' (slika 3). Diskriminatorna vrednost DAO ob primerjavi skupin ''zelo verjetna HIT'' in ''malo verjetna HIT'' je znašala 9,5 U/mL. Površina pod krivuljo (AUC) je 0,667, občutljivost testa 71 % ter specifičnost testa 61 % . Točnost testa pri primerjavi skupin ''zelo verjetna HIT'' in ''malo verjetna HIT'' je slaba, test torej slabo loči med simptomatskimi osebami, ki imajo HIT in simptomatskimi osebami, ki HIT nimajo.



Slika 2: ROC krivulja za skupini ''Zdravi preiskovanci'' in ''Zelo verjetna HIT''. Točnost testa je dobra (AUC=0,7-0,9).



Slika 3: ROC krivulja za skupini ''Zelo verjetna HIT'' in ''Malo verjetna HIT''.
Točnost testa je slaba (AUC<0,7).

ZAKLJUČKI:

- 92% zdravih odraslih je imelo koncentracijo DAO nad referenčno vrednostjo, ki jo proizvajalec navaja pri postavitvi diagnoze HIT.
- V skupini bolnikov z ''zelo verjetno HIT'' je imelo 29% oseb normalne vrednosti encima.
- Koncentracija DAO v krvi učinkovito razlikuje zdrave preiskovance in osebe z veliko verjetnostjo HIT.
- Koncentracija DAO v krvi ne razlikuje simptomatskih bolnikov z veliko in majhno verjetnostjo HIT.
- Referenčne vrednosti, ki jih navaja proizvajalec, so primerne le za razlikovanje med zdravimi osebami in bolniki s HIT. Takšen test pa v klinični praksi nima velikega pomena.

ANAFILAKSIJA V OPERACIJSKI DVORANI: PREPOZNAVA, DIFERENCIALNA DIAGNOZA, TERAPIJA

Milena Kerin Povšič. Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Perioperativna anafilaksija je huda sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije hitro in ogroža življenje. Potrebna je hitra prepoznava in ustrezno zdravljenje. Običajno nastane med indukcijo ali v prvih 10 do 30 minutah anestezije. Najpogostejši povzročitelji so mišični relaksanti (predvsem rokuronij in sukcinilholin), antibiotiki (predvsem penicilini in cefalosporini), barbiturati, propofol, sugamadeks, koloidi (predvsem želatina), klorheksidin, lateks in barvila (Patent blue V, ki se uporablja v onkologiji za označitev varovalne bezgavke). Lokalni anestetiki so redko povzročitelji anafilaksije, zlasti amidni (ksilokain, bupivakain, levo-bupivakain in ropivakain), ki se največ uporabljajo (2). Nadaljevanje operativnega posega je odvisno od stopnje anafilaksije, bolnikovega stanja in nujnosti operacije. Incidenca perioperativne anafilaksije pri odraslih je 10/100 000 anestezij, pri otrocih pa 2,7/100 000 anestezij (1). Umrljivost je v Avstraliji 0-1,4 %, v Franciji 4 % in na Japonskem 4,75 % (3).

Mehanizem perioperativne anafilaksije je običajno aktivacija IgE čemur sledi sproščanje mediatorjev iz mastocitov in bazofilcev: histamin, triptaza, karboksipeptidaza, proteoglikani. Nastajajo tudi prostaglandini, levkotrieni in faktor, ki aktivira trombocite (okr. angl. *platelet activating factor*, PAF) (4). Sproščanje mediatorjev lahko povzročijo tudi neimunološki (ne-IgE) mehanizmi, npr. direktno sproščanje histamina zaradi morfija ali vankomicina ("red man" sindrom). Nekatera zdravila lahko sprožijo IgE in ne-IgE preobčutljivostne reakcije. To so mišični relaksanti in fluorokinoloni. Oboji lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo že pri prvi aplikaciji zdravila, mišični relaksanti kar v 85 % (5).

Klinični znaki preobčutljivosti so pri različnih mehanizmih nastanka podobni. Odražajo se na srčno-žilnem sistemu, dihalih, koži, sluznicah in prebavnem traktu. Pogost znak je hipotenzija, povzročena s hipovolemijo zaradi prerazporeditve tekočin v tretji prostor in z zmanjšanim utripnim volumnom srca. Tahikardija nastane zaradi refleksne aktivacije simpatikusa in delovanja histamina na H2 receptorje v srcu. Hitro lahko preide v bradikardijo in aritmije. Bronhospazem povzročijo histamin, levkotrieni in PAF, ki so močni bronhokonstriktorji. Histamin povzroči v dihalih tudi edem submukoze, ker je močan vazodilatator traheobronhialne cirkulacije. Pljučni edem nastane redko. Kožni spremembi sta eritem in/ali urtikarija, spremlja ju lahko angioedem, ki zajame globlje plasti kože in sluznic. Simptomi prebavnega trakta so slabost, bruhanje in diareja (1, 6). Potek preobčutljivostne reakcije je odvisen tudi od bolnikovih spremljajočih bolezni in njegove fiziološke rezerve, npr. bronhospazem pri astmatiku nastane hitreje in je bolj izražen.

Preobčutljivostne reakcije razdelimo glede na klinične znake in simptome na štiri stopnje (modificirana razdelitev po Ringu in Messmerju). Stopnja I vključuje samo znake/simptome kože in sluznic, stopnja II blage do zmerne znake/simptome več organskih sistemov, stopnja III močno izražene, življenjsko nevarne znake/simptome enega ali več organskih sistemov, stopnja IV je srčni zastoj ali zastoj dihanja. Najpogostejša oblika srčnega zastoja je električna aktivnost brez pulza (okr. angl. *pulseless electrical activity*, PEA) (2, 7). Stopnja I in II sta opredeljeni kot preobčutljivost, stopnja III in IV pa kot anafilaksija (8).

Diagnoza perioperativne anafilaksije je klinična. Nanjo pomislimo, če se med anestezijo poleg hipotenzije in/ali bronhospazma pojavi še eritem/urtikarija kože ali pri nepojasnjeni perioperativni hipotenziji, ki se slabo odziva na zdravljenje z običajnimi vazopresorji. Za potrditev diagnoze je pomembna določitev triptaze v plazmi (normalna vrednost < 11,4 µg/l). Kri za določitev triptaze odvzamemo bolniku 1 do 2 uri po začetku simptomov (najvišja koncentracija) in po 24 urah (bazalna koncentracija). Po odpustu napotimo bolnika na alergološko testiranje. Alergologu posredujemo vse potrebne klinične podatke.

Diferencialna diagnoza perioperativne anafilaksije je široka. Vzroki za hipotenzijo so lahko tudi presežek anestetika, vazodilatacija zaradi regionalne anestezije, večja krvavitev, pljučna embolija, druge oblike šoka, uporaba kostnega cementa, zdravljenje s triciklični antidepresivi ali antihipertenzivi. Edem tkiv zgornjih dihal je lahko posledica travmatske vstavitve supraglotičnega pripomočka ali intubacije. Angioedem lahko nastane pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Vzroki za bronhospazem so lahko plitva anestezija, neustrezna lega endotrahealnega tubusa, hiperreaktivnost dihalnih poti (astma, virusna okužba, kajenje), pnevmotoraks in aspiracija želodčne vsebine. Kožni simptomi, sami ali v kombinaciji s hipotenzijo/tahikardijo, vendar brez porasta triptaze, so lahko posledica nespecifičnega sproščanja histamina ali poslabšanja kronične urtikarije/angioedema (9).

Zdravljenje perioperativnih preobčutljivostnih reakcij je enako, ne glede na mehanizem nastanka. Blage reakcije stopnje I zdravimo samo z antihistaminiki. Osnova zdravljenja perioperativne anafilaksije je adrenalin in intenzivno nadomeščanje tekočin s kristaloidnimi raztopinami. Odmerek adrenalina titriramo do ustreznega učinka. Njegovo terapevtsko območje je ozko, zlasti pri starejših in kroničnih bolnikih. Za nadomeščanje tekočin se priporočajo balansirani kristaloidi, ne pa večje količine 0,9 % NaCl, ker se lahko razvije hiperkloremična metabolična acidoza.

Razpredelnica 7: Zdravljenje perioperativne preobčutljivosti in anafilaksije. Povzeto po Garvey LH in sod. (9).

Stopnja	Adrenalin	Kristaloidi
II	• Bolus 20 µg i.v. • Nezadosten učinek po 1-2 min → bolus 50 µg • Odmerek ponavljamo na 1-2 min do učinka • Če ni i.v. dostopa → i.m. odmerek (odrasel 500 µg, otroci 6-12 let 300 µg, < 6 let 150 µg)	500 ml hiter bolus i.v., ponoviti po potrebi
III	• Bolus 50-100 µg i.v. • Nezadosten učinek po 1-2 min → bolus 200 µg • Odmerek ponavljamo na 1-2 min do učinka oz. do 3x → nato infuzija adrenalina 0,05-0,5 µg/kg/min	1000 ml hiter bolus i.v., ponoviti po potrebi do 30 ml/kg
IV	• Bolus 1mg, nadaljuj po smernicah ALS • Z zunanjo masažo srca začnemo, ko je sistoličen krvni tlak < 50 mmHg ali $EtCO_2$ < 3 KPa	2000 ml hiter bolus i.v.

Razpredelnica 2: Zdravljenje prolongirane anafilaksije. Povzeto po Garvey LH in sod. (9) in ANZAAG smernicah (1).

Prolongirana hipotenzija (ni učinka zdravljenja > 10 minut po začetku simptomov)
Vazopresin 1-2 IU i.v., infuzija 2 IU/h
Fenilefrin i.v.
Glukagon 1-2 mg i.v., ponavljati na 5 minut do učinka (pri terapiji z ß blokatorji)
UZ srca (TTE, TOE)
ECMO – za izboljšanje perfuzije organov in tkiv
Prolongiran bronhospazem
Salbutamol (Ventolin) 100 µg/vpih; do 12 vpihov v dihalni sistem
Salbutamol i.v. (ni v Sloveniji)
Magnezij 2 g (8 mmol) i.v. v 20 minutah (možnost hipotenzije)
Ketamin i.v.

Legenda: *UZ = ultrazvok, TTE = transtorakalni, TOE = transezofagealni, ECMO = zunajtelesna membranska oksigenacija*

Pri zdravljenju z adrenalinom pride do pomika kalija v celice, zato moramo vrednost v krvi redno spremljati (s plinsko analizo arterijske krvi) in ga po potrebi nadomeščati. Zdravljenje s kortikosteroidi je pri anafilaksiji indicirano šele po stabilizaciji bolnika, ker ni dokazov, da vplivajo na izid zdravljenja (deksametazon 0,1-0,4 mg/kg ali hidrokortizon 2-4 mg/kg). Tudi antihistaminiki so indicirani šele po stabilizaciji bolnika, intravensko ali per os.

Po stabilizaciji je potreben monitoring in nadzor bolnika v intenzivni enoti. Pri bolnikih, ki so dobili večje odmerke adrenalina, je indiciran UZ srca in spremljanje vrednosti troponina v krvi. Nadzor bolnika je pomemben tudi zaradi možnosti poslabšanja stanja (bifaznen potek anafilaksije) (1).

LITERATURA:

1. Australian and New Zealand College of Anaesthetists & the Faculty of Pain. Perioperative anaphylaxis management guideline: background paper. Anaphylaxis. In press 2022.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C and Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009; 111: 1141-50.
3. Long E, Ruiz JC, Foglia J, et al. Recognition, treatment, and prevention of perioperative anaphylaxis: a narrative review. *AIMS Med Sci* 2022; 9(1): 32-50.
4. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 310-5.
5. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, et al. Mas-Related G Protein-Coupled Receppror X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front Immunol* 2018; 9: 3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027
6. Dewachter P, Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *BJA Educ* 2019; 19(10): 313-20.
7. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-9.
8. Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia, Surgery and Life-Threatening Allergic Reactions. Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018.
9. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019; 123(1): e50-e64.

ANALIZA NAPOTITEV PACIENTOV V ALERGOLOŠKO ENOTO KLINIKE GOLNIK ZARADI SUMLJIVE ALERGIJSKE REAKCIJE MED OPERACIJO

Peter Kopač, Živa Zidarn, Elena Pelivanova, Mihaela Zidarn. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

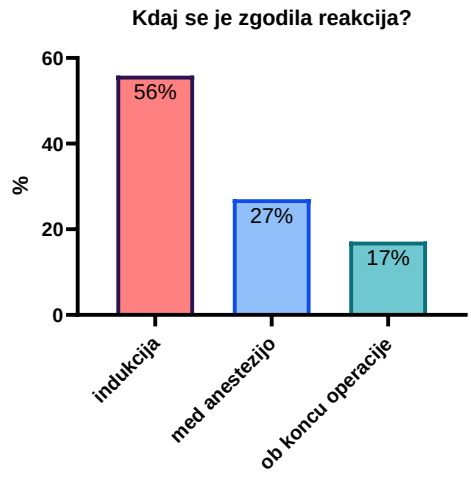
Cilj alergološkega testiranja je: ugotoviti, katero zdravilo je povzročilo reakcijo, in zagotoviti varne alternative za naslednjo anestezijo. Na alergološko testiranje je treba napotiti vse težje reakcije s prizadetostjo več organskih sistemov in hipotenzijo (reakcije po Ringu in Messmerju stopnje 2–4) ter vse reakcije z urtikarijo ne glede na stopnjo. Reakcije s prehodnim ali lokaliziranim eritemom, ki spontano izzveni, verjetno ne pomenijo pomembne preobčutljivosti in jih ni treba napotiti na preiskavo(1).

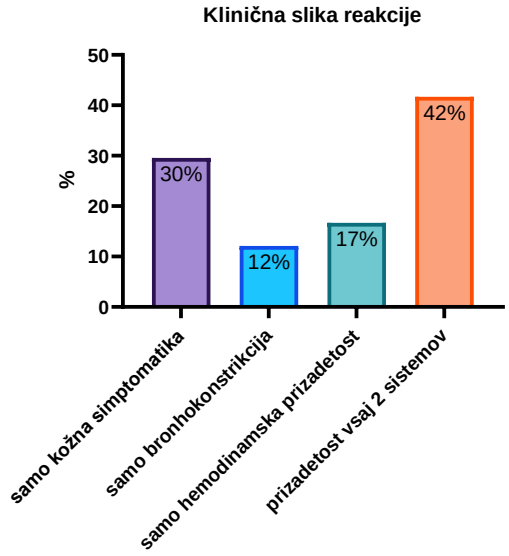
Za optimalno obravnavo potrebujemo anestezijski zapisnik, kjer so zabeleženi vrsta operacije ter vsa zdravila in snovi, ki jim je bil pacient izpostavljen (pred operacijo, v operacijskem bloku in po operaciji). Prav tako nam je v veliko pomoč vzorec akutne triptaze, odvzet v času od 30 minut do 1 ure (ne prej!) od dogodka.

Ključno je sodelovanje z anesteziologom, ki pomaga interpretirati anestezijski zapisnik ter pozna snovi, ki jim je bil bolnik izpostavljen, vendar niso zabeležene (antiseptiki, lokalni anestetični spreji/geli, barvila, cementi), pozna podrobnosti o vseh interventnih posegih (npr. arterijski, venski in urinski katetri, stenti) in ne-alergijske diferencialne diagnoze. Ni pa priporočljivo načrtovati preiskav samo na podlagi informacij v napotnici, brez anestezijskega zapisnika. Prav tako ni indicirano preventivno testiranje za zdravila, ki jim bolnik ni bil niti izpostavljen. Testirati je treba vsa zdravila, aplicirana IV 1 uro pred reakcijo, in vsa ostala zdravila/snovi, aplicirana 2 uri pred reakcijo (peroralno, topično, lokalno, intramuskularno, subkutano, epiduralno …). Tudi če potrdimo enega povzročitelja, je kljub temu treba dokončati diagnostiko in testirati vse ostale možne povzročitelje. Ko potrdimo povzročitelja, moramo testirati tudi navzkrižno reaktivnost: za mišične relaksante (NMBA) moramo testirati vse razpoložljive NMBA, za antibiotike, lokalne anestetike, analgetike itd. pa moramo potrditi vsaj eno varno alternativno zdravilo(1).

ZNAČILNOSTI NAPOTENIH PACIENTOV

Analizirali smo vse preglede v alergološki enoti Klinike Golnik v letih 2017–2021, ki so bili opravljeni zaradi suma na alergijsko reakcijo med operacijo. V tem času smo opravili 144 pregledov (63 % žensk, 37 % moških, mediana starost 52 let (17–82 let). Večina reakcij se je zgodila med indukcijo anestezije (Slika 1). Izolirana kožna simptomatika je bila pristna pri 30 % vseh napotenih pacientov, hemodinamska prizadetost s padcem tlaka pa pri 59 % (Slika 2).

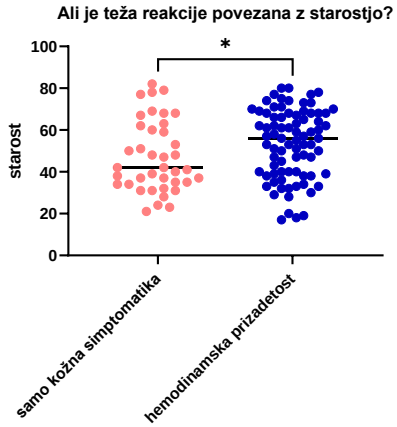




Slika 1: Čas reakcije med anestezijo

Slika 2: Klinična prezentacija reakcije med anestezijo

Pacienti s težjo reakcijo so bili starejši v primerjavi s pacienti, ki so imeli izolirano kožno prizadetost (mediana starost 56 let vs 42 let, Slika 3)



Slika 3: Starost pacientov, ki so imeli samo kožno simptomatiko, in pacientov s hemodinamsko prizadetostjo

POTEK ALERGOLOŠKEGA TESTIRANJA

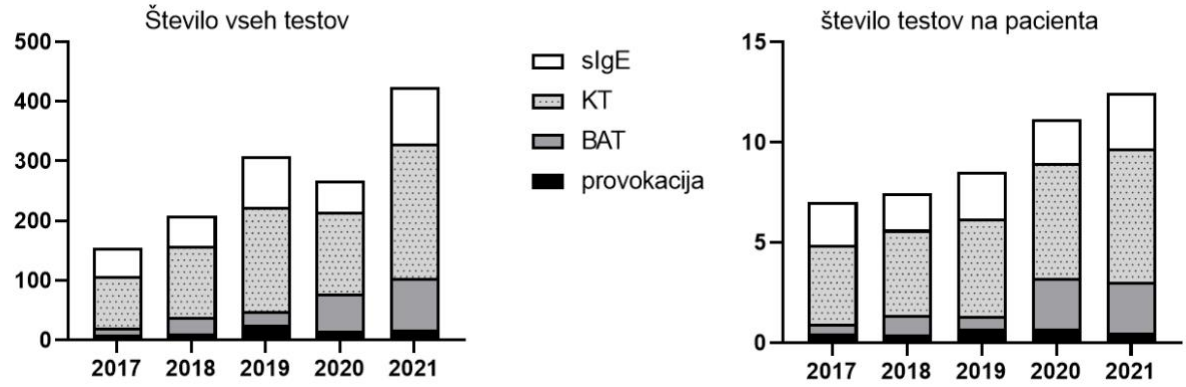
Akutna triptaza po dogodku je bila odvzeta samo pri 40 %, tako da v večini primerov alergologi žal nismo razpolagali z akutno triptazo. To nam močno oteži odločitev, ali je šlo res za alergijsko reakcijo med anestezijo, saj je diferencialna diagnoza ne-alergijsko povzročene kožne simptomatike, bronhospazma in hemodinamske prizadetosti med splošno anestezijo zelo široka.

Posebnost alergološkega testiranja pacientov s sumom na anafilaksijo med operacijo je v tem, da je pacient v zelo kratkem času izpostavljen velikemu številu zdravil in snovi (v povprečju vsaj 8, tudi do 20 različnih zdravil in snovi)(2), ki so vsi potencialni povzročitelji reakcije. Zato je tudi število potrebnih alergoloških testov veliko večja kot pri ostali pacientih.

Poleg bazalne triptaze pri vseh pacientih lahko določimo nivo specifičnih IgE-protiteles, vendar je nabor komercialno dostopnih testov zelo omejen. Določamo lahko samo prisotnost specifičnih IgE za lateks, klorheksidin, etilenoksid, alfa-gal, opiate in sukcinilholin.

Kožni vbodni in intradermalni testi so glavno diagnostično orodje, ki pa ima različno občutljivost in specifičnost za posamezno zdravilo. Treba je poznati ne-iritantne koncentracije intradermalnih kožnih testov, ki bi lahko povzročali lažno pozitivne rezultate. Kožni testi lahko povzročijo sistemsko preobčutljivostno reakcijo.
Zelo uporaben *in-vitro* celični test, ki ga pogosto uporabljamo na naši kliniki, je test aktivacije bazofilcev (angl: basophil activation test – BAT). Teoretično ga lahko delamo s katerim koli zdravilom, njegova slabost pa je, da še vedno ni povsem standardiziran. Specifičnost in senzitivnost za določena zdravila še nista jasni, prav tako pa tudi ni povsem jasne meje med pozitivnim in negativnim rezultatom. Močno pozitiven rezultat je večinoma zanesljiv.
Alergijo na zdravila lahko dokončno potrdimo ali ovržemo s stopenjskimi provokacijski testi z zdravilom, kar pa je časovno zahtevno (testiramo lahko največ 1–2 zdravili na dan), prav tako so provokacije potencialno nevarne in moramo biti vedno pripravljeni na možnost anafilaksije. V naši enoti opravljamo provokacijske teste z antibiotiki, analgetiki in lokalnimi anestetiki; pri obravnavi perioperativne anafilaksije pa smo s provokacijskimi testi omejeni zaradi farmakoloških učinkov perioperativnih zdravil. V tem primeru testiramo do 1/10 terapevtskega zdravila. Provokacijskega testiranja z NMBA v naši enoti ne opravljamo.

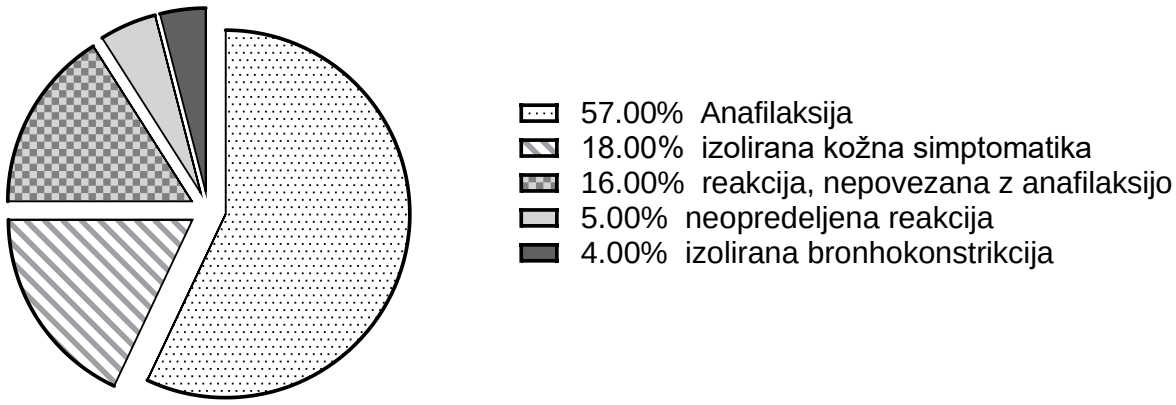
V letih 2017–2021 smo na posameznega pacienta opravili povprečno 2–3 meritve sIgE, 5 kožnih testov. Pri 60 % pacientov je bil opravljen BAT za 2–3 različna zdravila. Provokacija z zdravilom je bila opravljena pri 43 % pacientov, v povprečju z vsaj 1–2 zdraviloma. V zadnjih letih se je število vseh testov in tudi število povprečnih testov na pacienta pomembno povečalo (Slika 4) ter s tem izboljšalo kvaliteto obravnave pacientov.



Slika 4: Porast kumulativnega števila testov in povprečnega števila testov na pacienta skozi leta.

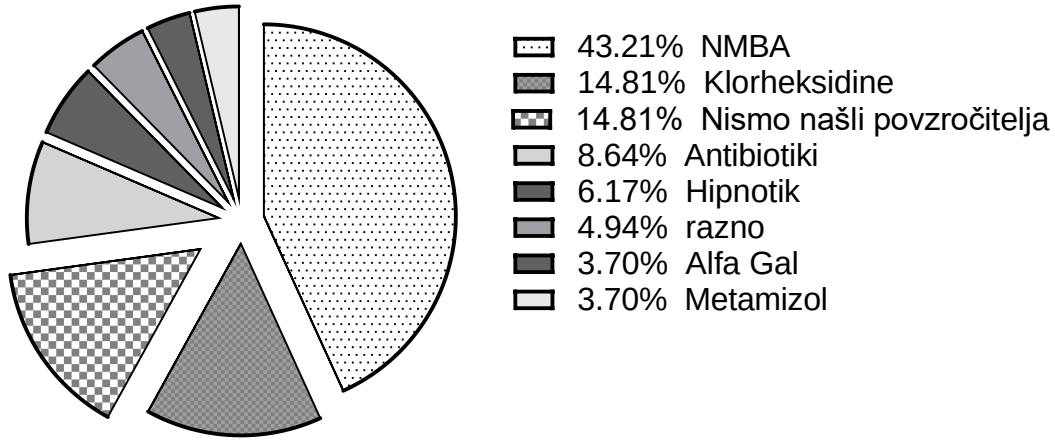
REZULTATI ALERGOLOŠKEGA TESTIRANJA

Od vseh napotenih pacientov smo potrdili anafilaksijo pri 57 % pacientov. Pri 18 % je bila reakcija izolirana kožna simptomatika, vendar nismo potrdili senzibilizacije z uporabljenimi zdravili, torej verjetno ni šlo za alergijsko reakcijo. Pri 16 % napotna reakcija ni bila povezana z anafilaksijo (npr. edem grla, vratu, povečane submandibularne bezgavke med operacijo, reakcija pred več kot 20 leti, bolečine v abdomnu po operaciji, težko zbujanje po operaciji, po lokalni anesteziji se je zbudil na intenzivnem oddelku, zavrnjena operacija zaradi anamneze številnih (nepotrjenih) alergij, testiranje pacientov s kronično urtikarijo itd. …). Pri 4 % je šlo za izolirano bronhokonstrikcijo med intubacijo; pri večini teh pacientov smo potrdili astmo (Slika 5).



Slika 5: Delež potrjene alergijske reakcije med anestezijo med vsemi napotenimi pacienti.

Povzročitelji anafilaksije so bili naslednji: 43,2 % NMBA (od tega 64 % rokuronij, 14 % atrakurij, 11 % cisatrakurij, 2 % suksametonij, 2 % vekuronij), 14,8 % klorheksidin, 8,6 % antibiotik (od tega 86 % cefazolin, 14 % amoksicilin) in ostala zdravila, kot so prikazana na Sliki 6. Med redkimi povzročitelji so bili posamezni primeri preobčutljivosti za sugamadeks, svežo zmrznjeno plazmo in lateks.



Slika 6: Najpogostejši povzročitelji perioperativne anafilaksije v naši kohorti.

Pri 12 pacientih (14,8 %) s težko anafilaktično reakcijo s hemodinamsko prizadetostjo, potrjeno s porastom triptaze, pa povzročitelja žal nismo uspeli potrditi. To ne pomeni, da se je zgodila idiopatska anafilaksija, temveč da verjetno nismo bili dovolj natančni pri iskanju in testiranju možnih povzročiteljev. V tem primeru sta potrebna ponovna konzultacija z anesteziologom in pregled dokumentacije glede tega, ali je bil pacient izpostavljen še kakšnemu drugemu zdravilu ali skritemu alergenu, ki ga nismo testirali. Pogosti skriti alergeni so razkužila (npr. klorheksidin, etilenoksid ...), barvila, polietilen glikol, metilceluloza, derivati želatine in lidokain. Preveriti je treba tudi, ali ima pacient pridruženo klonsko bolezen mastocitov (1).

ZAKLJUČEK

Pri analizi vseh 144 pacientov, napotenih v Alergološko enoto Klinike Golnik v letih 2017–2021 zaradi suma na perioperativno anafilaksijo, smo perioperativno anafilaksijo potrdili pri 57 % pacientov. Če upoštevamo samo napotene primere, znaša ocenjena incidenca perioperativne anafilaksije v Sloveniji 7,7 primera/milijon prebivalcev na leto, kar je nekoliko pod evropskim povprečjem (Anglija 9,4 primera/milijon prebivalcev, Francija 12 primerov/milijon prebivalcev)(2–4). V večini je šlo za težek potek s hemodinamsko prizadetostjo, od tega pri skoraj polovici brez kožne simptomatike. Triptaza ob reakciji je bila odvzeta samo pri 40 %, čeprav je sicer v veliko pomoč pri nadaljnji obravnavi. Najpogostejši povzročitelji so bili: 43 % NMBA, 14 % klorheksidin, 8,6 % antibiotiki, 6 % hipnotik, 3,7 % alfa-gal. Pri 15 % nismo uspeli najti povzročitelja pri težkih anafilaksijah. Te najtežje primere bi bili treba še enkrat obravnavati na skupnem sestanku z anesteziologi, alergologi in imunologi.

REFERENCE:

1. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Oct 1;74(10):1872–84.
2. NAP6 Report - National Audit Project [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: https://www.nationalauditprojects.org.uk/NAP6Report#pt
3. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. Vol. 123, British Journal of Anaesthesia. Elsevier Ltd; 2019. p. e16–28.
4. Mertes PM, Alla F, Tréchot P, Auroy Y, Jougla E, Cottineau C, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 27];128(2):366–73.

SISTEMSKA MASTOCITOZA IN PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA

Mark Kačar. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Sistemska mastocitoza (SM) je krovni izraz, ki opisuje skupino redkih (prevalenca 10 primerov na 100.000 prebivalcev) hematoloških bolezni z variabilnim malignim potencialom. Za postavitev diagnoze morajo biti doseženi kriteriji (bodisi trije »minor« ali »major« in en »minor« kriterij) svetovne zdravstvene organizacije (glej Tabelo 1). Glede na prisotnost B in C znakov, ki kažejo na povečano breme (ang. Burden – »B«) oziroma na potrebo po citoredukciji (torej »C«), lahko sistemsko mastocitozo razdelimo na manj (npr. indolentna (ISM), tleča SM [ang. smouldering SM – SSM]) ali bolj napredovale (npr. SM s pridruženim hematološkim obolenjem, agresivna SM, mastocitna levkemija) oblike, v posebno kategorijo pa zadnja leta uvrščamo monoklonski sindrom aktivacije mastocitov (ang. monoclonal mast cell activation syndrome – MMAS).

Major	**Gosti mastocitni infiltrati v kostnem mozgu ali drugih tkivih**
Minor	Prisotna mutacija *KIT* p.D816V
	Bazalni nivo serumske triptaze >20 ng/ml
	Prisotnost abnormalnih markerjev CD2 ali CD25 na površini mastocitov
	>25% mastocitov v kostnem mozgu je atipičnih

Tabela 8 – WHO kriteriji za SM.

O njem govorimo, ko med obravnavo simptomov aktivacije mastocitov (bodisi omejeni na en organski sistem, bodisi v obliki multisistemske reakcije -anafilaksije) dokažemo prisotnost patogene in patognomonične mutacije gena *KIT* na mestu 816, bolnik pa ne dosega kriterijev za postavitev diagnoze SM.

Vse bolezni, ki jim je skupna klonska ekspanzija zaradi mutacije *KIT* D816V, uvrščamo med klonske bolezni mastocitov (ang. clonal mast cell disease – cMCD). Manj agresivnim od teh bolezni (MMAS, ISM, SSM) je poleg nižjega malignega potenciala in boljše hematološke prognoze skupno, da so pri njih v ospredju znaki in simptomi degranulacije mastocitov. Ti bolniki so izredno ogroženi za anafilaksijo – pri več kot polovici bolnikov z MMAS in ISM je anafilaksija celo edini simptom cMCD -, napadi pa potekajo še posebno burno, z izrazito hemodinamsko nestabilnostjo in sinkopo. Presenetljivo so drugi znaki in simptomi anafilaksije, kot so urtikarija in angioedem, bronhospazem in prebavne težave, izredno redki.

Eden najpogostejših sprožilcev anafilaksije pri bolnikih s cMCD so piki kožekrilcev; prisotnost mutacije *KIT* D816V med posamezniki z najhujšimi oblikami anafilaksije za strup kožekrilcev (stopnja IV po Muellerjevi lestvici) smo v golniški kohorti dokazali pri 21% preiskovancev, medtem ko je prevalenca te mutacije med blažjimi oblikami (stopnje I-III) le 3%.

Med bolniki s cMCD so poleg strupa kožekrilcev pogosti sprožilci anafilaksije tudi zdravila in kontrastna sredstva (bodisi pogojeno z IgE, bodisi neodvisno od Ige) ter nekatera hranila. Slednja v večini primerov delujejo predvsem kot kofaktorji, ki znižujejo prag aktivacije mastocitov.

Perioperativna anafilaksija je redek zaplet posegov v splošni, lokalni ali regionalni anesteziji s poročano incidenco med 1:5000 in 1:12000 posegov v splošni populaciji, med bolniki s cMCD pa se pojavlja pri enem od 250 posegov. Kljub temu, da obstaja obilo poročil o perioperativni preobčutljivosti (ang. perioperative hypersensitivity – POH) med posamezniki s SM, so priporočila za varno obravnavo teh posameznikov izredno heterogena in osnovana na pomanjkljivih podatkih vprašljive kvalitete. Večina smernic na tem področju temelji na kombinaciji *in vitro* in *in vivo* testov s pogosto uporabljenimi zdravili v anesteziologiji, pomemben delež priporočil pa je celo »eminence« in ne »evidence-based«.

Zdravila, povezana s POH pri bolnikih s cMCD, so načeloma enaka kot v splošni populaciji, je pa zaradi povečanega bremena mastocitov v telesu večji poudarek na izogibanju aktivaciji mastocitov prek od IgE neodvisnih mehanizmov (npr. prek receptorja MRGPRX2, fizikalnih sprememb, sprememb osmolarnosti). Med potencialne od IgE neodvisne sprožilce POH pri bolnikih s cMCD uvrščamo psihološki stres in mehansko travmo ter zdravila, kot so nekateri nevromišični blokatorji, anestetiki in analgetiki.

Osnovni koncepti obravnave bolnikov s cMCD v perioperativnem obdobju so minimizacija fizičnih (npr. manipulacija, pritisk na tkiva, spremembe temperature) in psiholoških dražljajev (svetovana premedikacija z anksiolitikom) ter uporaba zdravil z minimalnim učinkom na *in vitro* ter *in vivo* degranulacijo mastocitov. V pomoč temu so razpredelnice zdravil z visokim, nizkim in nejasnim potencialom za degranulacijo mastocitov (glej Tabelo 2). Pomembnno načelo temelji tudi na dejstvu, da bo bolnik verjetno ob ponovni ekspoziciji toleriral zdravilo, ki ga je brez težav prejel v preteklosti.

	Nizek riziko	Visok riziko	Nasp. podatki.
Anestetiki	Etomidat Propofol Ketamin Midazolam	Tiopental	
NMBA	Pankuronij Vekuronij	Mivakurij Rokuronij	Sukcinilholin Atrakurij
Analgetiki	Fentanil Sufentanil Remifentanil Alfentanil Paracetamol	Kodein Nefopam	Morfij NSAID
Inh. anest.	Desfluran Isofluran NO Sevofluran		
Lokalni anest.	Amidi Ropivakain	Prokain	Estri Lidokain Bupivakain
Antiseptiki	Klorheksidin Povidon iodid		
Drugi	Albumin Želatina Neostigmin Sugamadeks Aprotinin (krg. lepilo) Atropin Ondansetron Oksitocin Protamin		Hidroksietil škrob

Tabela 9 – seznam zdravil z visokim in nizkim potencialom za degranulacijo mastocitov ter zdravil, pri katerih obstajajo nasprotujoči si rezultati testi degranulacije mastocitov in vitro oziroma in vivo.

Le pri posameznikih s cMCD, ki so že v preteklosti utrpeli POH, je indicirana premedikacija z antihistaminiki ali stabilizatorji mastocitnih membran 2 uri pred posegom. Predoperativna alergološka obravnava bolnikov s cMCD brez anamneze POH ni potrebna, prav tako pri teh posameznikih niso potrebni predoperativni kožni testi.

Kljub relativno visoki incidenci perioperativne anafilaksije bo tudi pri posameznikih s cMCD večina posegov potekala brez zapletov, zato je ključnega pomena, da se teh bolnikov ne odvrača od operacij. V primeru kakršnihkoli dvomov ali vprašanj je smiseln posvet s konziliarnim alergologom, da se ustvari formalen načrt obravnave, v primeru perioperativne anafilaksije pa je nujna napotitev v nadaljnjo alergološko obravnavo. Perioperativno anafilaksijo pri bolnikih s cMCD zdravimo identično, kot pri posameznikih brez cMCD.

ZBRANI ALERGENI – KLORHEKSIDIN, ANTIBIOTIKI, KONTRASTNA SREDSTVA IN MIŠIČNI RELAKSANTI

Polona Mušič, dr.med.[1], doc.dr. Mihaela Zidarn, dr.med.[2]. Univerzitetni klinični center Ljubljana[1], Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik[2]

POVZETEK

Perioperativna anafilaksija je običajno nepričakovan zaplet, ki pomembno prispeva k perioperativni obolevnosti in smrtnosti. Ker se praksa glede uporabe anestetikov in ostalih učinkovin med anestezijo v posameznih državah razlikuje, so tudi podatki o tem, kateri je najpogostejši sprožilni dejavnik, nekoliko različni. Ne glede na to pa že dlje časa velja, da so najpogostejši sprožilni dejavniki mišični relaksanti in antibiotiki, v precej manjšem odstotku pa jim sledijo klorheksidin in kontrastna sredstva. Med mišičnimi relaksanti je največ anafilaksij opisanih ob uporabi sukcinilholina, medtem ko med nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti ni bistvenih razlik. Antibiotiki so ponekod postali celo pogostejši povzročitelj anafilaksije kot mišični relaksanti, med njimi prednjačijo penicilini in cefalosporini. Alergija na penicilin je najpogostejša alergija na zdravila, ki jo bolniki navajajo v anamnezi in vodi v izbiro alternativnih antibiotikov za perioperativno profilakso, tudi ti pa lahko povzročijo anafilaksijo. Klorheksidin je kot učinkovit antiseptik zagotovo sredstvo, kateremu so bolniki v perioperativnem obdobju zelo pogosto izpostavljeni. Imenujemo ga tudi »skriti alergen«, saj se pogosto sploh ne zavedamo, kje vse je prisoten. Incidenca preobčutljivostnih reakcij na jodirana kontrastna sredstva je glede na to, da povsod po svetu močno narašča število radioloških diagnostičnih preiskav, pri katerih se uporabljajo, prav tako v porastu. Najpomembnejši dejavnik tveganja je pojav hude preobčutljivostne reakcije na jodirano kontrastno sredstvo v anamnezi. Od ostalih učinkovin, ki jih uporabljamo med anestezijo, so reakcije na propofol, opioide, inhalacijske in lokalne anestetike zelo redke, pogosteje pa so opisane reakcije na intravenske koloidne raztopine, predvsem želatino.

UVOD

Perioperativna anafilaksija je redek, večinoma nepričakovan zaplet, ki pa ima lahko hud in življenje ogrožujoč potek. Kljub zgodnji prepoznavi in hitremu ter ustreznemu ukrepanju lahko pomembno prispeva k perioperativni obolevnosti in smrtnosti, le-ta je namreč kar med 3 in 9% (1). V nedavno izvedeni NAP6 raziskavi, v kateri so analizirali vsa poročila o hudi anafilaksiji med anestezijo v obdobju enega leta v Veliki Britaniji, je bila incidenca ocenjena na 1:10 000 anestezij, čeprav predvidevajo, da je v resnici pojavnost celo do 70% višja (2). Mehanizem nastanka hudih preobčutljivostnih reakcij med anestezijo ni samo preko IgE protiteles, temveč gre lahko tudi za drugačne imunske in neimunske mehanizme, kot so IgG protitelesa, nespecifično sproščanje histamina, aktivacija komplementa in drugo (3). Ne glede na mehanizem pa je klinični potek hude anafilaksije enak (4).

Med anestezijo je bolnik izpostavljen različnim učinkovinam, ki jih v primeru splošne anestezije večinoma prejme intravenozno in to običajno več hkrati – anestetiki, opiati, mišični relaksanti, antibiotiki, antiemetiki, drugi analgetiki, koloidne raztopine, krvni derivati itd. Večina od teh snovi lahko povzroči alergično reakcijo. Poleg tega reakcijo lahko sprožijo tudi sredstva, s katerimi bolnik pride v stik na druge načine – antiseptična sredstva, različni geli, kontrastna sredstva, lateks ipd. V

primeru anafilaktične reakcije je praktično nemogoče z gotovostjo trditi, kateri je bil sprožilni dejavnik, to lahko le predpostavljamo. Dokončno nam vzrok potrdi šele alergološko testiranje. Kljub temu so v prej omenjeni NAP6 raziskavi anesteziologi kar v 74% primerov pravilno predpostavljali, kateri je bil sprožilni dejavnik.

Že dlje časa je znano, da so najpogostejši sprožilni dejavniki perioperativne anafilaksije mišični relaksanti, antibiotiki in lateks (1, 5). V NAP6 raziskavi so bili antibiotiki celo pogostejši povzročitelji kot mišični relaksanti, medtem ko poročil o anafilaksiji na lateks v tej raziskavi ni bilo (4). Verjetno je vzrok v tem, da je lateks vedno manj prisoten v materialih, ki jih uporabljamo v perioperativnem obdobju. Tretji najpogostejši povzročitelj je bil klorheksidin, četrti pa Patent Blue barvilo.

MIŠIČNI RELAKSANTI

V številnih študijah so se mišični relaksanti izkazali kot najpogostejši sprožilni dejavniki perioperativne anafilaksije, po nekaterih podatkih naj bi bili odgovorni celo za 60-70% reakcij (1, 6). Zato ne preseneča, da anesteziologi v primeru tega hudega zapleta najprej pomislimo nanje kot na sprožilni dejavnik. V NAP6 raziskavi so bili mišični relaksanti sicer vzrok anafilaksije v manjšem odstotku (33%), so pa anesteziologi v 20-40% bolj pogosto sumili mišične relaksante, kot se je kasneje izkazalo (7). Ker vemo, da so tako pogosti sprožilni dejavniki, so tudi učinkovina, ki se je najbolj pogosto izogibamo, kadar skušamo zmanjšati tveganje za alergično reakcijo med anestezijo.

Med mišičnimi relaksanti je sukcinilholin tisti, ki najpogosteje povzroči anafilaksijo. NAP6 podatki kažejo, da je bil dvakrat bolj pogosti sprožilni dejavnik kot ostali mišični relaksanti, medtem ko v incidenci anafilaksije med ostalimi nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti v tej raziskavi ni bilo razlik (7). V predhodnih študijah je bil med nedepolarizirajočimi relaksanti najpogostejši sprožilni dejavnik rokuronij (1).

V NAP6 so se klinični znaki anafilaksije, povzročene z mišičnimi relaksanti, pokazali v nekaj minutah po aplikaciji zdravila (večinoma 5-10 minut) (7). Najpogostejši klinični znak je bila hipotenzija, ki je bila še posebej izrazita pri anafilaksiji, povzročeni z atrakurijem (7). Pri anafilaksiji zaradi sukcinilholina je bil pogostejši kot sicer bronhospazem (7). Nedepolarizirajoči relaksanti so povzročili težje anafilaktične reakcije kot sukcinilholin.

Mehanizem preobčutljivostne reakcije na mišične relaksante je lahko preko IgE protiteles ali preko drugih imunskih in neimunskih mehanizmov. Glavno antigensko mesto v strukturi mišičnega relaksanta je v primeru z IgE povzročene preobčutljivostne reakcije kvaternarna amonijeva skupina (NH4+), ki jo vsebujejo vsi mišični relaksanti. Nekateri imajo eno, nekateri dve taki skupini, vendar dokazov za to, da naj bi bilo število NH4+ skupin povezano z večjim tveganjem za anafilaktično reakcijo, ni. NH4+ skupina je prisotna tudi v številnih drugih zdravilih in snoveh, s katerimi se v vsakdanjem življenju pogosto srečujemo (detergenti, kozmetika, dezinfenkcijska sredstva ipd), zato se bolnik lahko senzibilizira, ne da bi predhodno že kdaj prejel mišični relaksant.

Benzilizokinolinski mišični relaksanti običajno povzročijo ne-IgE preobčutljivostne reakcije (1). Kar polovica reakcij, povzročenih z mišičnimi relaksanti, naj bi bila posledica direktne, nespecifične aktivacije mastocitov in bazofilcev (1).

Med posameznimi mišičnimi relaksanti lahko obstaja navzkrižna reaktivnost, in sicer tako med posameznimi relaksanti iste skupine (benzilizokinolinski, aminosteroidni) kot med pripadniki različnih skupin. Največkrat navzkrižno reagira sukcinilholin (8). Zato je izredno pomembno, da v primeru suma na alergijo na mišične relaksante opravimo alergološko testiranje z več različnimi relaksanti. S tem ugotovimo morebitno navzkrižno reaktivnost, pa tudi, kateri relaksant lahko pri bolniku v bodoče varno uporabimo.

Že odkar je bil pred nekaj več kot desetletjem v klinično prakso vpeljan sugamadeks kot učinkovina za reverzijo nevromišičnega bloka, poročajo o primerih, ko so ga uspešno uporabili v zdravljenju anafilaksije, povzročene z rokuronijem. Tudi v NAP6 je bil večkrat uporabljen pri sumu, da je bil rokuronij sprožilni dejavnik, v polovici teh primerov celo ni bilo potrebe po nobenem drugem ukrepu v zdravljenju anafilaksije (7). Trdnih dokazov za učinkovitost sugamadeksa v ta namen ni, tako da ga smernice zaenkrat še ne priporočajo za zdravljenje anafilaksije, povzročene z mišičnimi relaksanti (9). Tudi sugamadeks sam je lahko sprožilni dejavnik anafilaksije. Pokazalo se je, da je bila incidenca reakcij pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli sugamadeks, nepričakovano visoka in odvisna od odmerka (10,11). Podobno kot pri mišičnih relaksantih se tudi na sugamadeks bolniki lahko senzibilizirajo, ne da bi ga pred tem že kdaj prejeli. Sugamadeks je namreč modificiran γ-ciklodekstrin, ki je pogosto prisoten v prehrambenih aditivih in kozmetiki (12). Ker je poraba sugamadeksa marsikje po svetu omejena zaradi njegove relativno visoke cene, se tudi poročila o incidenci alergičnih reakcijah nanj z različnih delov sveta razlikujejo.

Do sedaj je bilo opisanih zelo malo primerov anafilaksije po uporabi neostigmina (13).

ANTIBIOTIKI

Za večino anafilaktičnih reakcij na antibiotike v perioperativnem obdobju so odgovorni penicilini in cefalosporini (1), saj se ti najpogosteje uporabljajo za perioperativno antibiotično profilakso. Alergija na penicilin je najpogostejša alergija na zdravila, ki jo bolniki navajajo v anamnezi. Kar do 10% splošne populacije naj bi navajalo alergijo na penicilin (1), predvidevajo pa, da bi verjetno z bolj natančno anamnezo in alergološkim testiranjem pri 90 – 99% ljudi to diagnozo lahko ovrgli (14,15). Bolniki včasih besedo »alergija« uporabilo za kakršen koli neželen učinek po jemanju zdravila. Kadar bolnik v anamnezi navaja simptome, ki ne govorijo za preobčutljivostno reakcijo, lahko prejme penicilinski antibiotik brez predhodnega alergološkega testiranja. V *Tabeli 1* so našteti simptomi, ki govorijo za možno težjo preobčutljivostno reakcijo (19). Pri podatku o alergiji na penicilin, predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli takojšnjo preobčutljivostno reakcijo (začetek težav manj kot eno uro po uporabi antibiotika) ali so imeli življenje ogrožujočo reakcijo, je treba uporabiti alternativni antibiotik, pri nas največkrat vankomicin ali klindamicin. Tudi ti antibiotiki lahko povzročijo anafilaksijo. V NAP6 raziskavi je teikoplanin, ki ga v Veliki Britaniji uporabljajo pri bolnikih z alergijo na penicilin v anamnezi, najpogosteje med antibiotiki povzročil anafilaksijo (16). Podatki glede najpogostejšega antibiotika, ki sproži perioperativno anafilaksijo, se sicer od države do države razlikujejo, saj praksa glede perioperativne antibiotične profilakse ni povsod enaka.

Anafilaktična reakcija na antibiotike se je v NAP6 raziskavi najpogosteje kazala s hipotenzijo (v skoraj polovici primerov), nekoliko redkeje z bronhospazmom in tahikardijo. Klinični znaki so se pojavili že zgodaj po aplikaciji antibiotika, v 75% primerov že v prvih 5 minutah (16). Da bi se izognili dilemi, kateri je najbolj verjetni sprožilni dejavnik anafilaksije, če do nje pride, in olajšali nadaljnjo alergološko

obravnavo, priporočajo, naj bi antibiotik aplicirali vsaj 10 minut, še bolje pa 30 minut pred uvodom v anestezijo. V tem primeru zagotovo vemo, da je bil vzrok anafilaksije antibiotik, saj bolnik še ni prejel drugih učinkovin za anestezijo, poleg tega pa je razpoznava anafilaksije v tem primeru hitrejša, ker izključimo druge vzroke morebitne hipotenzije ali bronhospazma pri bolniku (npr. vpliv anestetikov).

V praksi ponekod uporabljajo t.i. »testni odmerek« antibiotika, vendar se ni pokazalo, da bi testni odmerek preprečil ali omilil kasnejši pojav anafilaksije. Nasprotno, težavnost anafilaksije je bila v primeru predhodne uporabe testnega odmerka antibiotika pogosto celo hujša (16). Poleg tega odmerki antibiotika za testni odmerek niso standardizirani, tako da se taka praksa ne priporoča.

Tudi pri antibiotikih lahko obstaja navzkrižna reaktivnost. Pri beta laktamskih antibiotikih je v primeru z IgE povzročene reakcije antigensko mesto lahko beta laktamski obroč ali stranska veriga antibiotika. Pri klasični alergiji na penicilin ali cefalosporine so bolniki običajno senzibilizirani na beta laktamski obroč, medtem ko pri senzibilizaciji na stransko verigo lahko opazimo nepredvidljive navzkrižne reaktivnosti med antibiotiki (16). Razširjeno je napačno mnenje, da so vsi bolniki, ki navajajo alergijo na penicilin, preobčutljivi tudi na cefalosporine, kar vodi v neupravičeno izogibanje le-teh (3). Podatki kažejo, da je alergija na cefazolin, ki ga pri nas najpogosteje uporabljamo za perioperativno antibiotično profilakso, selektivna, zato bolniki redko navzkrižno reagirajo na penicilin in cefazolin (17). Cefazolin namreč nima podobne R1 ali R2 stranske verige kot penicilin, ni pa vedno nujno, da je antigenska determinantna le stranska veriga antibiotika (18). Pri večini bolnikov, ki navajajo alergijo na penicilin, bi cefazolin torej lahko varno uporabili. Navzkrižne reaktivnosti med penicilini in cefalosporini ne pričakujemo pri kasnih reakcijah, ki so najpogostejše reakcije po betalaktamih in se zgodijo več kot eno uro po prvi uporabi zdravila. Največkrat se kažejo z makulopapuloznim izpuščajem brez drugih simptomov. Betalaktamov ni varno uporabiti pri bolnikih, ki so imeli po njihovi uporabi težko kožno reakcijo z eozinofilijo, sistemsko prizadetostjo, buloznimi spremembami ali obsežnim luščenjem kože. Bolj podrobno so simptomi in znaki, ki govorijo za težje potekajočo reakcijo, pri kateri je pred ponovno uporabo nujen alergološki pregled, opisani v *Tabeli 1* (19).

Tabela 1 Simptomi in znaki, ki kažejo na težje potekajočo preobčutljivostno reakcijo

Takojšnje reakcije (začetek < 60 minut po uporabi antibiotika)	**Kasne reakcije**
Srbež dlani/podplatov, genitalno, ušes, glave	Intenzivna prizadetost obraza
Konjunktivalna rdečica	Atipične tarčne lezije kože
Padec krvnega tlaka oz. simptomi, ki kažejo na to, kot npr. omedlevica, splošna oslabelost	Bulozne lezije kože
Kašelj, kihanje, piskanje, dispneja	Razširjen, intenziven, temno rdeč eritem
Difonija	Ekstenzivna pustuloza
Disfagija	Boleča koža
	Prizadetost sluznic
	Generalizirana limfadenopatija
	Povišani jetrni encimi
	Ledvična okvara
	Hepatopatija
	Telesna temperatura > 38.5

	Spremembe v krvni sliki (anemija, granulocitopenija, trombocitopenija, nevtrofilija, eozinofilija
	Hipokomplementemija
	Hepatitis, nefritis, pneumonitis

KLORHEKSIDIN

Klorheksidin je antiseptik s širokim spektrom delovanja, katerega uporaba je močno razširjena ne samo v bolnišničnem okolju, pač pa tudi v vsakdanjem življenju. Ne preseneča torej, da je uvrščen visoko na lestvici najpogostejših sprožilnih dejavnikov alergije in tudi perioperativne anafilaksije. Verjetnost, da ima posamezen bolnik alergijo na klorheksidin, sicer ni velika, incidenca reakcij nanj pa je visoka ravno zaradi tako razširjene uporabe. V NAP6 raziskavi je bil tretji najpogostejši povzročitelj perioperativne anafilaksije, odgovoren je bil za 10% reakcij (20). Ocenjujejo, da ¾ bolnikov vsaj enkrat v perioperativnem obdobju pride v stik s klorheksidinom (20).

Ker se včasih niti ne zavedamo, v katerih pripravkih in materialih je prisoten, ga imenujejo »skriti alergen«. Vsebujejo ga namreč ne samo sredstva za razkuževanje kože, pač pa tudi geli za uvajanje urinskih katetrov, geli za uporabo v ginekologiji in urologiji, sredstva za spiranje ustne votline in zobne paste, materiali za pokrivanje ran, z njim so lahko prevlečeni tudi centralni venski katetri. Bolniki se tako lahko senzibilizirajo v bolnišničnem ali v domačem okolju.

Alergične reakcije na klorheksidin so lahko le blage, lahko pa potekajo v obliki hudih, tudi smrtnih anafilaksij. Pojav kliničnih znakov in stopnja anafilaksije sta odvisna od tega, na kakšen način pride do stika s klorheksidinom. V primeru, da ni direktnega stika s krvnim obtokom (kadar ga uporabljamo npr. za razkuževanje operativnega polja), se klinični znaki anafilaksije pojavijo z zakasnitvijo, običajno okrog 1 ure, reakcija pa ni težje stopnje (20). Zakasnitev znakov v tem primeru nam lahko povzroča diferencialno diagnostične težave pri spoznavi anafilaksije. Nasprotno pa v primeru, ko npr. bolniku vstavljamo centralni venski kateter, prevlečen s klorheksidinom, do anafilaktične reakcije običajno pride že v nekaj minutah (20). V tem primeru verjetno niti ne pomislimo, da je vzrok reakcije klorheksidin – centralne venske katetre običajno vstavljamo tik po indukciji v anestezijo, ko je bolnik dobil številne učinkovine, katere so bolj verjetno lahko sprožilni dejavnik anafilaksije. Če katetra kot vira alergena ne odstranimo, anafilaksija lahko vztraja, v najhujšem primeru pa je izhod lahko tudi smrten (21).

V alergološki obravnavi bolnikov, ki so doživeli anafilaksijo med anestezijo, je pomembno, da se opravijo tudi testi na klorheksidin, če je bil ta v kakršnikoli obliki uporabljen med operativnim posegom. Zato moramo biti seznanjeni, kateri pripravki in materiali, ki jih uporabljamo med operativnimi posegi, vsebujejo klorheksidin. Vsebnost klorheksidina bi morala biti povsod, kjer se nahaja, jasno označena.

KONTRASTNA SREDSTVA

Za številne radiološke preiskavah se uporabljajo kontrastna sredstva. Najpogosteje so opisane alergične reakcije na jodirana kontrastna sredstva in tudi zanje velja, da incidenca zaradi vedno večjega števila preiskav, pri katerih se uporabi kontast, narašča (22). Novejša neionska, nizko ali izoozmolarna

jodirana kontrastna sredstva so nekajkrat bolj varna kot starejši, ionski pripravki (23). Reakcije so pogosto sicer blage, vendar lahko pride tudi do hudih, življenje ogrožujočih anafilaksij. Alergične reakcije spadajo med zgodnje preobčutljivostne reakcije na kontrastna sredstva in se pojavijo običajno znotraj 1 ure do 6 ur po prejetju le-tega (24). Lahko so povzročene z neimunološkimi mehanizmi ali preko IgE protiteles (25). Najpomemebnejši dejavnik tveganja za pojav anafilaksije na jodirano kontrastno sredstvo je predhodna reakcija v anamnezi. Obstajajo pa tudi drugi, manj pomembni dejavniki tveganja – astma in alergija na druga zdravila, ženski spol, prisotnost določene genetične predispozicije, anamneza preobčutljivostne reakcije na KS v družini ter alergija na gadolinij (25). Pri bolnikih, ki so že doživeli takojšnjo preobčutljivostno reakcijo na kontrastno sredstvo, se pri ponovni izpostavljenosti istemu kontrastnemu sredstvu reakcija ponovi v 31%. Verjetnost ponovne reakcije zmanjšamo na 12%, če izberemo drugo kontrastno sredstvo, če pa poleg tega ukrepa bolnik dobi še premedikacijo z antihistaminiki ali kortikosteroidi, je verjetnost okrog 7,6% (26). Večina smernic za varno uporabo kontrastnih sredstev tako priporoča, da v primeru predhodne reakcije izberemo drugo kontrastno sredstvo. Sicer pa več smernic priporoča, naj bolniki, ki so že doživeli reakcijo na kontrastno sredstvo, ob bodočih kontrastnih radioloških preiskavah prejmejo premedikacijo. Standardiziranih protokolov glede odmerkov zdravil in optimalnih časovnih intervalov za premedikacijo sicer ni, večinoma pa se priporočila ravnajo glede na stopnjo predhodne reakcije. Če je bila reakcija blaga, je dovolj le antihistaminik, pri srednje težko potekajočih reakcijah naj bolnik poleg antihistaminika prejme še kortikosteroid v enkratnem odmerku, pri težje potekajočih reakcijah pa svetujejo antihistaminik in večkratne odmerke kortikosteroida. Pri teh bolnikih je potrebna tudi alergološka obravnava, med katero naj se ugotovi varno kontrastno sredstvo za bolnika (25). Premedikacija ni zagotovilo, da do ponovne preobčutljivostne reakcije ne bo prišlo. Pomembno je, da je pri vseh preiskavah, kjer se uporabljajo kontrastna sredstva, prisoten zdravnik, ki lahko ukrepa v primeru anafilaksije. S premedikacijo lahko tudi zabrišemo začetne znake reakcije. Če ni možno najti varnega kontrastnega sredstva, je v primeru nujne potrebe po kontrastu možna desenzibilizacija tik pred ponovnim posegom.

DRUGE UČINKOVINE IN ZDRAVILA

Anafilaktično reakcijo lahko sprožijo tudi nekatera barvila, ki se uporabljajo v perioperativnem obdobju. V NAP6 raziskavi je bilo četrti najpogostejši povzročitelj perioperativne anafilaksije t.i. **Patent Blue barvilo** (E131), ki se v kirurgiji uporablja za označevanje varovalnih bezgavk (27). Sicer se to barvilo uporablja tudi v prehranskih in tekstilnih barvilih ter farmaciji, tako da se bolniki nanj lahko senzibilizirajo v domačem okolju. Glavni klinični znak pri bolnikih z anafilaksijo na Patent Blue v NAP6 raziskavi je bila huda hipotenzija, poleg nje pa še edem grla in cianoza. Klinični znaki so se večkrat pojavili z zakasnitvijo (27). Pomembno je tudi, da barvilo moti pulzno oksimetrijo, tako da v tem primeru izmerimo lažno negativne vrednosti nasičenosti krvi s kisikom. Kljub temu, da metilensko modrilo, ki se prav tako uporablja med nekaterimi operativnimi posegi, sicer nima podobne strukture kot Patent Blue, so opisane navzkrižne reaktivnosti med obema (27).

Opioidi zelo redko povzročajo IgE posredovano preobčutljivost, lahko pa morfin in kodein povzročita nespecifično aktivacijo kožnih mastocitov (28).

Propofol je najbolj pogosto uporabljen intravenski anestetik, vendar so reakcije redke. Zaradi sledi jajčnega lecitina in sojinega olja je v preteklosti veljalo, da je propofol kontraindiciran pri bolnikih, alergičnih na sojo ali jajca. Kasneje se je pokazalo, da povezave ni, tako da ga lahko uporabimo tudi pri teh bolnikih (29) .

Reakcije na **midazolam, etomidat, ketamin** in **inhalacijske anestetike** so izjemno redke (30).
Prav tako so ekstremno redke reakcije na **lokalne anestetike** (31).

Anafilaksijo na **koloidne intravenske raztopine** je težko prepoznati, ker jih običajno apliciramo pri bolnikih, ki so že hemodinamsko nestabilni. Želatine in dekstrani so pogosteje vzrok reakcije kot albumni ali hidroksietil škrob (32). Reakcije na želatino se pogosto pojavijo z zakasnitvijo in so večkrat hujše, lahko tudi smrtne (33). Bolnik je lahko senzibiliziran na galaktozo-α-1,3-galaktozo (α-Gal) (34), ki jo najdemo v rdečem mesu, drobovini, živalskih proizvodih, kravjem mleku in mlečnih izdelkih, proizvodih iz želatine, medicinskih učinkovinah, narejenih na osnovi goveje želatine, cepivih, nekaterih monoklonskih protitelesih ipd.

ZAKLJUČEK

Kadar bolnik med operativnim posegom doživi anafilaksijo, je včasih nemogoče zagotovo predvidevati, kateri je bil sprožilni dejavnik, saj bolnik skoraj vedno prejme več zdravil hkrati, poleg tega pa je velikokrat v stiku tudi z drugimi snovmi, kot so antiseptična sredstva, intravenske tekočine, lateks in podobno. Najpogostejši povzročitelji anafilaksije med anestezijo so mišični relaksanti, antibiotiki in klorheksidin. Incidenca reakcij na posamezne učinkovine se po svetu razlikuje zaradi različne prakse glede antibiotične profilakse, izbora najpogostejših anestetikov, razkužil in drugih učinkovin. Za alergološko obravnavo bolnika, ki je doživel anafilaksijo med anestezijo, so potrebni podatki o vseh učinkovinah, ki jih je bolnik prejel oz. je bil z njimi v stiku. Če tak bolnik pred morebitnim ponovnim operativnim posegom še ni bil alergološko obravnavan, moramo izbrati take učinkovine, ki najmanj verjetno povzročajo alergične reakcije in se, če je le možno, izogibati tistih, ki so najbolj pogosti povzročitelji. Pomembno je tudi, da se zavedamo, katere učinkovine lahko navzkrižno reagirajo.

LITERATURA

1. Di Leo E, Delle Donne P, Calogiuri GF, et al. Focus on the agents most frequently responsible for perioperative anaphylaxis. *Clin Mol Allergy* 2018; 16: 16.
2. Harper NJN, Cook TM Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018; 121: 159-71.
3. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019; 123(1): e16-e28
4. Harper N, Cook T. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions – Summary of main findings. In: Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018: 43-63.
5. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and Anesthesia. *Anesthesiology* 2009; 111(5): 1141-50.
6. MertesPM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions Occuring during Anesthesia in France in 1999-2000. *Anestehsiology* 2003; 99: 5356-45.
7. Harper N. Neuromuscular blocking agents and reversal agents. In: Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018: 192-96.

8. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, et al. Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Drugs: Incidence and Cross Reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013: 110: 981-87.
9. Savic L, Savic S, Hopkins PM. Sugammadex the sting in the tail? Br J Anaesth 2018; 121: 694-7.
10. De Kam PJ, Nolte H, Good S, et al. Sugammadex hypersensitivity and underlying mechanisms: a randomised study of healthy non-anaesthetised volunteers. *Br J Anaesth* 2018; 121: 758-67.
11. Min KC, Bondiskey P, Schulz V, et al. Hypersensitivity incidence after sugammadex administration in healthy subjects: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2018; 121: 749-57.
12. Hotta E, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, et al. Anaphylaxis caused by gamma-cyclodextrin in sugammadex. *Allergol Int* 2016; 65: 356-8.
13. Hermite L, Louvier N, Hilaire P, et al. Neostigmine Induced Anaphylaxis in the Wake of Surgery. *Anaesthesia* 2015; 34: 109-11.
14. NICE 2014: Clinical guideline CG183: Drug allergy: diagnosis and management. National Institute for Health and care Excellence 2014.
15. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 308-13.
16. Marinho S, Nasser S. Antibiotics. In: Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018: 183-91.
17. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, et al. Cefazolin hypersensitivity: toward optimized diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1232-6.
18. Savic LC, Khan DA, Kopac P, et al. Management of a surgical patient with a label of
19. penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. Br J Anaesth 2019; 123 (1): e82- e94.
20. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. Allergy 2020 Jun; 75(6): 1300-15.
21. Garcez T. Chlorhexidine. In: Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018: 197-202.
22. Rose MA, Garcez T, Savic S, et al. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123(1): e95-e103.
23. Cha MJ, Kang DY, Lee W, et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196081 Patients. *Radiology* 2019; 293: 117-24.
24. Standards for intravascular contrast administration to adults patients, Third edition. Faculty of Clinical Radiology. The Royal College of Radiologists. www.rcr.ac.uk
25. Brockow K. Allergy to radiocontrast dye. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022; 42: 391-401.
26. Kang HR, Jeong J, Brockow K. Diagnosis and Prevention of Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14(4): 348-60.
27. Park SJ, Kang DY, Sohn KH, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: strategy of contrast media readministration without corticosteroids. *Radiology* 2018; 288: 710-6.
28. Farooque S. patent Blue dye. In: Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018: 203-6.
29. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs:resolving the two. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 216-35.
30. Asserhøj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016; 116: 77-82.
31. Garvey LH. Old, New and Hidden Causes of Perioperative Hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 6814-24.
32. Kvisselgaard AD, Krøigaard M, Mosbech H, Garvey LH. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 149-55.
33. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 525-46.
34. Farooque S, Kenny M, Marshall SD. Anaphylaxis to intravenous gelatin-based solutions: a case series examining clinical features and severity. *Anaesthesia* 2019; 74(2): 174-9.
35. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-α-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5):1334-42.

PROTOKOL OBRAVNAVE PACIENTA S PERIOPERATIVNO ALERGIČNO REAKCIJO V PRAKSI

Marija Vujić Stančevski. Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor, Maribor, Slovenija

UVOD

Alergija je motnja imunskega sistema, v smislu pretirane reakcije, ki jih nosijo posamezna protitelesa na snovi, ki običajno niso škodljive. **Anafilaksija** pa je huda oblika alergijske reakcije, ki lahko pripelje do smrtnega izhoda.
V literaturi najdemo različne podatke glede **incidence** alergijske reakcije. Nabolj pogosto se številke za alergijsko reakcijo med anestezijo gibljejo med 1 na 1250 do 10000 anestezij, kar pomeni, da se bomo tekom svoje prakse redko srečali z alergijsko reakcijo, če sploh. Od vseh alergijskih reakcij se bi jih naj kar **60%** pojavilo med anestezijo, kar je logično glede na to, da se naenkrat oziroma v kratkem času pacientu aplicira več različnih zdravil (razkužila, opijati, anestetiki, mišični relaksanti, antibiotiki, itd...). Pogosteje se pojavi pri **ženskah**. Glede **mortalitete** so različni podatki, razpon se giblje med 3% in 9%. Morbiditeta pa ni znana.
Anafilaksija (alergijska reakcija) nastane ko se **IgE** protitelesa ponovno srečajo s snovjo na katero je pacient senzibiliziran. Sproži se imunološka reakcija in se razvije klinična slika. **Anafilaktoidna** reakcija ima enako klinično sliko kot anafilaksa, ampak v tem primeru ni potrebna predhodna senzibilizacija (lahko nastane pri prvem kontaktu z snovjo) in ni IgE pogojena ampak se direktno aktivirajo mastociti in bazofilci, ki sprožijo kaskado komplementa in bradikinina. Zato so pri anafilaksi povišane triptaze in imamo lahko pozitiven kožni test, pri anafilaktoidni reakciji pa triptaze niso povišane in tudi kožni testi niso pozitivni. Pri anafilaktoidni reakciji se zato priporoča pri ponovnem posegu premedikacija z zaviralci receptorjev H1.

Najpogostejši **pozročitelji** alergijske reakcije med operativnim posegom so razkužila, mišični relaksanti, antibiotiki, anestetiki, plazmaekspanderji, nesteroidni antirevmatiki in drugi.

KLINIČNA SLIKA

Glede na težavnost klinične slike razdelimo alergijsko reakcijo na pet stopenj:

- **Stopnja I** : kožni znaki: generalizirani eritem, urtikarija, angioedem
- **Stopnja II**: značilni, ampaki niso življenjsko ogrožajoči: kožni znaki, hipotenzija, tahikardija, kašelj, težave z vdihom
- **Stopnja III**: življenjsko ogrožajoči znaki: kolaps, tahikardija ali bradikardija, aritmija, bronhospazem
- **Stopnja IV**: srčni in/ali respiratorni zastoj
- **Stopnja V**: smrt

Tabela 1: Pojavnost različnih kliničnih znakov.

Klinična prezentacija	Frekvenca (%)
Kardiovaskularni kolaps	88
Bronhospazem	36
Angioedem (obraz, oči, usta)	24
Angioedem (generaliziran)	7
Eritem	45
Urtikarija	13

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diagnosticiranje alergijske reakcije med kirurškim posegom oziroma med anestezijo je oteženo glede na to, da enake simptome lahko povzročijo tudi sam kirurški poseg ali pa so posledica znanih stranskih učinkov zdravil, ki jih uporabljamo med anestezijo. Hipotenzija in tahikardija sta lahko posledica kirurške krvavitve, pritiska na veno cavo, aplikacije opioidov in anestetikov. Povišan tlak v dihalnih poteh je lahko posledica obstrukcije tubusa bodisi zaradi premikanja tubusa ali pa zaradi sekreta, ali pa zaradi nezadostne mišične relaksacije (pacient se “tepe“ z ventilatorjem). Zato je potrebno najprej izključiti druge (pogostejše) vzroke hipotenzije, tahikardije in bronhospazma preden začnemo s terapijo anafilakse.

UKREPANJE

Najprej **prekinemo z aplikacijo** potencialnega alergena in pokličemo na **pomoč** dodatno anestezиološko ekipo. Apliciramo **100% kisik**.
Hipotenzijo (pri anafilaksiji je refraktna na fenilefrin) zdravimo z **adrenalinom**. Ker imamo v času izvajanja anestezije intravenski kanal, apliciramo adrenalin intravenozno v odmerku **50-100 mcg** (1 mg razredčimo do 10 ml in dobimo koncentracijo 100 mcg na ml) vsaki 2 min do željenega učinka. Pri otrocih so odmerki odvisni od starosti in se praviloma aplicirajo intramuskularno (i.m.). Otroci starejši od 12 let 500 mcg i.m., 6-12 let 250 mcg i.m., od 6 mesesec do 6 let 120 mcg i.m. ter mlajši od 6 mesecev 50 mcg i.m.
Tekočina pri anafilaksiji prehaja v tretji prostor, zato je nujno izdatno **nadomeščanje tekočin**. Nadomeščamo s **kristaloidnimi raztopinami**, ker so koloidi sami tudi lahko pozročitelji alergijske reakcije. Začnemo z bolusom 1000 ml kristaloidov in nato do stabilizacije nadaljujemo z 30ml/kg TT/h.
Ko pacienta hemodinamsko stabiliziramo, preidemo na **sekundarno terapijo**: antihistaminik (klemastin 2 mg), kortikosteroid (hidrokortizon 100-500 mg) in bronhodilatatorje.
V primeru, da se pri pacientu pojavi **srčni zastoj,** preidemo na protokol dodatnih postopkov oživljanja.
Po stabilizaciji pacienta odvzamemo vzorec krvi za določitev nivoja **triptaze**. Prvi vzorec 0,5 ure do 1 uro po nastanku alergijske reakcije, drugi vzorec po 2-4 urah in tretji 24 do 48 ur po nastanku simptomov. Pacientu pojasnimo, kaj se je zgodilo ter izdamo kartico anesteziоloških posebnosti. Po končanem zdravljenju pacienta napotimo na Golnik na diagnostiko alergijske reakcije z ustrezno izpolnjenim spremljajočim obrazcem.

ZAKLJUČEK

Nasvet za specializante in mlajše kolege: glede na to, da je alergijska reakcija in njena huda oblika anafilaksija zelo redka med anestezijo in glede na to, da je podobna drugim zapletom med kirurškim posegom, jo moramo zmeraj imeti v mislih.

NAPOTITVE: KAJ PRIČAKUJE ALERGOLOG OD ANESTEZIOLOGA IN OBRATNO

Mitja Košnik, Maja Šoštarič

Obravnava bolnikov s suspektno preobčutljivostno reakcijo med splošno ali regionalno anestezijo ter v enotah perioperativne intenzivne medicine se je v času po našem prvem skupnem sestanku precej dobro standardizirala. Pogosto se med reakcijo vzame vzorec triptaze, za večino zapletov uspemo dobiti anestezijski zapisnik, kjer najdemo veliko informacij. Precej bolj redko pa anesteziolog/intenzivist izpolni Obrazec o zapletu med anestezijo.

Glavne dodane vrednosti obrazca so:

- Opis dodatnih stvari, ki so bile uporabljene v perioperativnem obdobju in niso zabeležene v anestezijskem zapisniku (npr. uporaba klorheksidina, kostnega cementa, ipd.).
- Natančen opis zapleta.
- Časovni potek odvzemov vzorcev krvi za določanje triptaze s podatkom, kdaj točno se je preobčutljivostna reakcija zgodila.
- Informacija, v kateri laboratorij je bila poslana kri za določanje triptaze.
- Možnost podaje povratne informacije lečečemu anesteziologu/intenzivistu glede rezultatov testiranja na Kliniki Golnik.

Sklep je, da se na obrazec dodajo podatki, kam ga poslati (Alergoenota Klinika Golnik), telefonsko številko Alergoenote ter kontaktni podatki lečečega anesteziologa/intenzivista z namenom, da ga alergologi lahko kontaktiramo za dodatne informacije in da mu na koncu obravnave pošljemo povratno informacijo (Priloga).

Obrazec bomo posredovali vsem anesteziologom/intenzivistom in ga objavili na spletnih straneh SZAIM, Alergosekcije in Klinike Golnik.

Podatek o preobčutljivosti za pripravke v anesteziji/enoti intenzivne terapije je po testiranju treba zapisati v sistem CRPP.

Dogovorjen je časovni okvir za odvzem triptaze:
Prvi odvzem približno 1 uro po začetku reakcije (okno: 0,5-2 uri; ne prej kot 30 minut po nastopu reakcije!). To je edini odvzem, ki je res ključen.
Drugi odvzem 3-4 ure po začetku reakcije
Tretji odvzem ne prej kot 24 ur po dogodku. Ta odvzem (bazalni nivo triptaze) lahko opravimo tudi ob pregledu pri alergologu.

**Če vzorec za triptazo anesteziolog/intenzivist pošlje v imunološki laboratorij na Golniku, laboratorij o tem obvesti Alergoenoto Klinike Golnik in Alergoenota se aktivno vključi v iskanje bolnika, ki bo verjetno potreboval diagnostično obravnavo.*

NAPOTITEV BOLNIKA, KI JE MED ANESTEZIJO VERJETNO DOŽIVEL ALERGIČNO ALI ANAFILAKTIČNO REAKCIJO, NA ALERGOLOŠKO OBRAVNAVO

- **Izpolnjenemu obrazcu priložite kopijo anesteziološkega zapisnika, zapisnika iz enote za pooperativno okrevanje/intenzivne terapije in terapevtskega lista pred posegom.**

- **Izpolnjen obrazec in anestezijski zapisnik pošljite zraven vzorca triptaze v imunološki laboratorij ali na naslednji naslov:**

Alergo enota
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Golnik 36
4204 GOLNIK
Mail: oddelki.odd300@klinika-golnik.si
Tel: 04 2569227 (zdravnik alergolog)

Kontaktni podatki anesteziologa (za dodatne informacije)

Po koncu alergološke obravnave mu alergolog pošlje izvid

Obrazec izpolnil (ime, priimek) _____

Telefon _____ E-mail _____

Datum _____ **Podpis** _____

Bolnikovi podatki

Ime _____ Priimek _____

Datum rojstva _____ Telefon _____

Naslov _____

Anamneza

Znane alergije **DA** **NE**

Katere*(navedite vse morebitne alergije – za zdravila, hrano, kozmetiko, lateks...)*

_____

_____

_____

Predhodne anestezije DA NE **Reakcija** DA NE

Spremljajoče bolezni _____

_____

_____

Redna terapija _____

_____

_____

SZAIM
Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Medicine (SSAIM)

ALERGOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD

Podatki o poteku alergijske reakcije

Bolnišnica _____

Datum posega (reakcije) _____ Ura _____

Anesteziolog _____

Operativni poseg _____

Vrsta anestezije: Splošna Področna Spl + Podr Lokalna

Poseg: Nujni Elektivni ASA bolnika _____

POMEMBNO: **ODVZET VZOREC ZA DOLOČITEV SERUMSKE TRIPTAZE** **DA** **NE**

Datum, ura odvzema 1. vzorca[1] _____ Vrednost _____ µg/L

Datum, ura odvzema 2.vzorca[2] _____ Vrednost _____ µg/L

Datum, ura odvzema 3.vzorca[3] _____ Vrednost _____ µg/L

[1]. odvzem približno 1 uro po začetku reakcije (okno: 0,5-2 uri; ne prej kot 30 minut po nastopu reakcije!). To je edini odvzem, ki je res ključen.

[2]. odvzem 3-4 ure po začetku reakcije

[3]. odvzem ne prej kot 24 ur po dogodku. Ta odvzem (bazalni nivo) lahko opravimo tudi ob pregledu pri alergologu.

Bolnik je prejel naslednja zdravila *(vključno s premedikacijo, antibiotiki, i.v. tekočinami, krvnimi derivati, tromboprofilakso itd.):*

Zdravilo	Način aplikacije	Čas aplikacije	Čas prenehanja aplikacije (infuzije)

Bolnik je prejel tudi ostale pripravke*(razkužila, barvila, kontrastna sredstva, lateks, kostni cement, preparati želatine, , protamin itd.) povezava med reakcijo in vstavitvijo katetrov (klorheksidin)*

Pripravek	Način aplikacije	Čas aplikacije	Čas prenehanja aplikacije (infuzija)

Opis reakcije

Zdravljenje alergijske reakcije

Zdravilo	Odmerek	Način aplikacije	Čas aplikacije

.

NUCALA 100 mg+

mepolizumab

ZAŽIVETI

Z MANJ POSLABŠANJ ASTME IN OGK[1,++]

Prvo dodatno biološko zdravilo, ki je dokazalo konsistentno zmanjšanje poslabšanj astme in dnevnega odmerka OGK v več RCT,[2,3,] dolgoročnih OLE raziskavah[4-6] in v dolgoročni raziskavi vsakdanje klinične prakse.[7, #, ##]

Potrjeno v raziskavi vsakdanje klinične prakse[7]

76%
Zmanjšanje poslabšanj astme [7, +++]

75%
Zmanjšanje dnevnega odmerka OGK [7, ++++]

+ subkutano vsake 4 tedne dodano osnovni terapiji.[1**]
++ statistično značilno zmanjšanje letne stopnje klinično pomembnih poslabšanj astme (razmerje deležev 0.47, 95% IZ 0.35-0.64, p<0.001, primarni opazovani dogodek) z zdravilom mepolizumab 100 mg sc vsake 4 tedne v primerjavi s placebom vsake 4 tedne, oba dodana osnovni terapiji v 32- tedenski raziskavi MENSA. Statistično značilno zmanjšanje dnevnega odmerka OGK v primerjavi z izhodiščem z zdravilom mepolizumab 100 mg sc vsake 4 tedne v primerjavi s placebom sc.vsake 4 tedne, oba dodana osnovni terapiji (razmerje obetov 2.39, 95% IZ 1.25-4.56, p=0.008, primarni opazovani dogodek) v raziskavi SIRIUS.[1]
+++ poslabšanja astme, zaradi katerih so bile potrebne hospitalizacije ali obiski v ANMP, v 12-mesečnem obdobju spremljanja po uvedbi zdravila mepolizumab 100 mg+ v primerjavi z obdobjem pred zdravljenjem (tj. 365 dni pred vključitvijo ali indeksnim datumom, kar je nastopilo prej, z vključenim različno dolgim obdobjem uvajanja in indeksnim datumom) v zdravljeni skupini bolnikov.[7,##]
++++ v 53.-56. tednu obdobja spremljanja po uvedbi zdravila mepolizumab 100 mg+ v primerjavi z izhodiščnim obdobjem (tj. 28-dnevnim obdobjem pred indeksnim datumom in vključno z njim) pri podskupini bolnikov, ki so ob vključitvi prejemali vzdrževalni OGK.[7**]
# pri bolnikih s težko, trdovratno eozinofilno astmo[7]
vnaprej načrtovana 12-mesečna vmesna analiza podatkov bolnikov, ki so zaključili 12 mesečno obdobje spremljanja v nekontrolirani, opazovalni, multicentrični, multinacionalni, 24 mesečni kohortni raziskavi o učinkovitosti (822 bolnikov) in varnosti (823 bolnikov) zdravila mepolizumab 100 mg+ pri bolnikih ≥18 let s težko astmo in ustrezno zdravstveno kartoteko za ≥12 mesecev pred vključitvijo v raziskavo. Začetek spremljanja je na datum prejetja prvega odmerka zdravila mepolizumab 100 mg+ vsake 4 tedne, ki ga je bolnikom na novo uvedel zdravnik ali so ga prejeli pred vključitvijo v raziskavo (indeksni datum). Primarni cilj učinkovitosti je bila stopnja klinično pomembnih poslabšanj astme v 12-mesečnem obdobju spremljanja v primerjavi z obdobjem pred zdravljenjem. Ocenjena je bila tudi varnost zdravila mepolizumab.[7]

Reference
1. Nucala povzetek glavnih značilnosti zdravila, 10/2022.
2. Moore WC *et al.* Eur Respir J. 2022. 6; 59:2100396.
3. Bel EH *et al.* N Engl J Med. 2014; 371:1189-97.
4. Khatri S *et al.* J Allergy Clin Immunol. 2019; 143:1742-1751.e7.
5. Lugogo N *et al.* ClinTher. 2016; 38:2058-2070.
6. Khurana S *et al.* Clin Ther. 2019; 41:2041e2056.
7. Pilette C et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;S2213-2198(22)00629-8.

Okrajšave
ANMP, ambulanta za nujno medicinsko pomoč; raziskava MENSA, Mepolizumab kot dodatno zdravilo pri bolnikih s težko astmo; OGK, oralni glukokortikoid; OLE, odprta podaljšana raziskava; RCT; randomizirana klinična raziskava; raziskava SIRIUS, zmanjšanje odmerka sistemskega steroida v raziskavi z mepolizumabom; sc, subkutano; IZ, interval zaupanja.

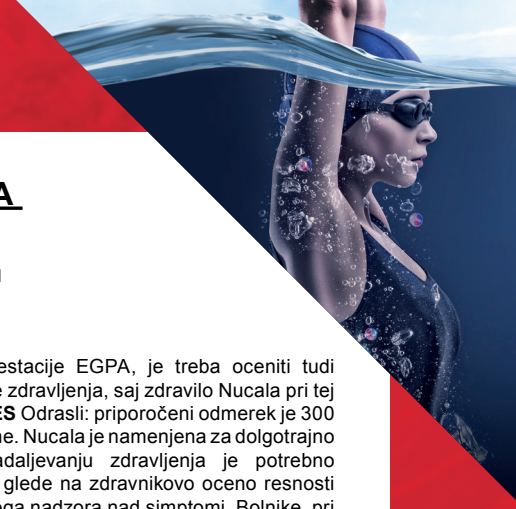
Zdravilo Nucala®(mepolizumab) je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, v odmerku 100 mg sc vsake 4 tedne za bolnike, stare 12 let ali več ter v odmerku 40 mg sc vsake 4 tedne za otroke, stare od 6 do 11 let.[1]

Nucala® je zaščitena blagovna znamka skupine družb GlaxoSmithKline. GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK. ©2022 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc. Slike in profili bolnikov so le v ilustrativne namene. Dodatne informacije so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE/A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, telefaks 01 300 2169; slovenia@berlin-chemie.com

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.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

SI-NUC-13-2022-v01-ad datum priprave informacije oktober 2022



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Nucala 40 mg in 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbat 80. En 1 -ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg oziroma 100 mg mepolizumaba, odvisno od jakosti. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citronska kislina, monohidrat, polisorbat 80, dinatrijev edetat, voda za injekcije. Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. Terapevtske indikacije: Nucala je indicirana kot dodatno zdravilo za: **težko trdovratno eozinofilno astmo** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več; **kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (CRSwNP)**, obenem z intranazalnimi kortikosteroidi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim CRSwNP, pri katerih z zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi in/ali kirurškim posegom ne dosežemo zadostnega nadzora bolezni; **eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA)** za bolnike, stare ≥6 let; **hipereozinofilni sindrom (HES)** za odrasle bolnike z nezadostno nadzorovanim hipereozinofilnim sindromom brez zaznavnega ne- hematološkega sekundarnega vzroka. Odmerjanje in način uporabe: Nucalo mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težke trdovratne eozinofilne astme, CRSwNP, EGPA ali HES. **Težka eozinofilna astma:** Otroci, stari od 6 do 11 let: priporočeni odmerek je 40 mg subkutano, enkrat na 4 tedne. Odrasli in mladostniki ≥ 12 let: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku in Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi si lahko injicira bolnik sam, ali mu ga injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik oziroma negovalec opravita usposabljanje o tehniki injiciranja. Pri otrocih, starih od 6 do 11 let, mora zdravilo injicirati zdravstveni delavec ali usposobljen negovalec. Priporočeni mesti za samo injiciranje sta trebuh ali stegno. Negovalec lahko zdravilo Nucala injicira tudi v nadlaket. Pri odmerkih, ki zahtevajo več kot eno injekcijo, je priporočljivo, da se posamezne injekcije injicira vsaj 5 cm narazen. Otroci, od 6 do 11 let: Priporočeni odmerek je 100 mg prašek za raztopino za injiciranje in 40 mg raztopina za injicranje v napolnjeni brizgi. Zdravili Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku in Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi nista indicirani za uporabo v tej populaciji. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izrazitosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji. Nucala se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mora dati zdravstveni delavec in se lahko injicira v nadlaket, stegno ali trebuh. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj. ***CRSwNP*** Odrasli: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Pri bolnikih, ki se niso odzvali po 24 tednih zdravljenja za CRSwNP, se lahko pretehta možnost alternativnih zdravljenj. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom lahko pride do naknadnega izboljšanja z nadaljevanjem zdravljenja nad 24 tednov. Otroci ≤18 let: varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **EGPA** Odrasli in mladostniki ≥ 12 let: priporočeni odmerek je 300 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Otroci in mladostniki, od 6 do 11 let in ≥40 kg : priporočeni odmerek je 200 mg subkutano enkrat na 4 tedne, če tehtajo <40 kg pa je priporočeni odmerek 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Otroci do 6 let varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izrazitosti bolnikove bolezni in izboljšanja nadzora simptomov. Bolnike, pri katerih se razvijejo življenjsko-ogrožujoče manifestacije EGPA, je treba oceniti tudi glede potrebe za nadaljevanje zdravljenja, saj zdravilo Nucala pri tej populaciji ni bilo preučeno. **HES** Odrasli: priporočeni odmerek je 300 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno resnosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad simptomi. Bolnike, pri katerih se razvijejo življenjsko-ogrožujoče manifestacije HES, je treba oceniti tudi glede potrebe po nadaljevanju zdravljenja, saj zdravilo Nucala v tej populaciji ni bilo preučeno. Otroci < 18 let: varnost in učinkovitost še nista bili dokazani. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti. Mepolizumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. Po dajanju mepolizumaba so se pojavile akutne in zapoznele sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljivostne reakcije. Bolnike, ki že imajo okužbo s helminti, je treba zdraviti pred uvedbo terapije. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z mepolizumabom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja. EGPA, ki ogroža organe, ali življenjsko ogrožujoča EGPA in življenjsko-ogrožujoč HES: Nucala ni bila preučena pri bolnikih z manifestacijami EGPA, ki ogrožajo organe, ali z življenjsko ogrožujočimi manifestacijami EGPA in pri bolnikih z življenjsko ogrožujočimi manifestacijami HES. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Možnost za medsebojno delovanje zdravil z mepolizumabom je majhna. Plodnost, nosečnost in dojenje: Uporaba Nucala pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. Podatkov o izločanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Nucala nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki: S placebom kontrolirane: zelo pogosti: glavobol. Pogosti: okužba spodnjih dihal, okužba sečil, faringitis, preobčutljivostne reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, ekcem, bolečine v hrbtu, z dajanjem zdravila povezane reakcije (sistemske nealergijske), lokalne reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura. Redki: anafilaksija. Posebna navodila za shranjevanje: Nucala raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali peresniku: Shranjujte v hladilniku. Nucala prašek za raztopino za injiciranje: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Imetnik dovoljenja za promet: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska. Način in režim predpisovanja: ZZ- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravsteno dejavnost (prašek za raztopino za injiciranje). Rp/Spec- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika (napolnjen injekcijski peresnik, napolnjena injekcijska brizga). Datum zadnje revizije besedila: 10/2022. **Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije** so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE /A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, telefaks 01 300 2169;
slovenia@berlin-chemie.com

NUCALA
mepolizumab

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

IME ZDRAVILA: Actair 100 IR in 300 IR podjezične tablete (*začetno zdravljenje*), Actair 300 IR podjezične tablete (vzdrževalno zdravljenje). **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Standardizirani alergenski ekstrakti ršic v hišnem prahu iz: *Dermatophagoides pteronyssinus* in *Dermatophagoides farinae* v enakem deležu, 100 IR* ali 300 IR* na podjezično tableto.*IR: indeks reaktivnosti. Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, manitol (E421). Druge pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat. **KLINIČNI PODATKI Terapevtske indikacije:** Zdravilo ACTAIR je indicirano pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) in odraslih za zdravljenje zmernega do hudega alergijskega rinitisa ali rinokonjunktivitisa, ki ju povzročajo pršice v hišnem prahu in sta diagnosticirana s klinično anemnezo in pozitivnim testom preobčutljivosti na pršice v hišnem prahu (kožni vbodni test in/ali specifični IgE). **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje: *Začetno zdravljenje*: Odmerek zdravila je treba povečevati v obdobju treh dni, da se doseže vzdrževalni odmerek: 1. dan: 1 tableta po 100 IR. 2. dan: 2 tableti po 100 IR sočasno. 3. dan: 1 tableta po 300 IR. Obdobje povečevanja odmerka lahko zdravnik, glede na stanje pacienta, po potrebi podaljša. *Vzdrževalno zdravljenje:* Odmerek za odrasle in mladostnike je 300 IR na dan. *Trajanje zdravljenja*: Nastop kliničnega učinka je pričakovan približno 8 do 16 tednov po uvedbi zdravljenja. Če se v prvem letu zdravljenja z zdravilom ACTAIR ne opazi izboljšanja, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja. *Pediatrična populacija*: Odmerjanje je enako za mladostnike (stare od 12 do 17 let) in odrasle. Učinkovitost zdravila ACTAIR pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila dokazana. *Starejša populacija*: Zdravilo ACTAIR ni namenjeno za uporabo pri odraslih, starejših od 65 let. Način uporabe: Zdravilo ACTAIR se predpiše bolnikom z dokumentirano diagnozo in ga uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni. Zdravnik mora bolniku posredovati potrebne informacije o zdravljenju ter ga poučiti o možnih neželenih učinkih. Prvo tableto zdravila ACTAIR vzame bolnik pod nadzorom zdravnika, ki nato bolnika opazuje najmanj 30 minut. Zdravilo ACTAIR je treba vzeti podnevi. Usta morajo biti prazna. Zdravilo ACTAIR se položi in zadrži pod jezikom dokler se tableta ne raztopi, nato se pogoltne. Hrane in pijače se ne sme zaužiti vsaj 5 minut po zaužitju tablete. Prekinitev zdravljenja: Če se zdravljenje z zdravilom ACTAIR prekine za obdobje do 7 dni, lahko bolnik sam nadaljuje z zdravljenjem. Če se zdravljenje prekine za več kot 7 dni, se je treba pred ponovnim začetkom zdravljenja o tem posvetovati z zdravnikom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na katero koli pomožno snov; huda, nenadzorovana ali nestabilna astma (FEV1 <80 % predvidene vrednosti) ali hudo poslabšanje astme v zadnjih 3 mesecih; bolniki z aktivno ali slabo nadzorovano avtoimunsko boleznijo, okvarami imunskega sistema, imunskimi pomanjkljivostmi, imunosupresijo ali maligno neoplastično boleznijo, če je bolezen aktivna; hudo vnetje v ustni votlini (kot je lichen planus, ustne razjede ali mikoza v ustni votlini); začetek imunoterapije z alergeni med nosečnostjo je kontraindiciran. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**: Hude alergijske reakcije: Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hudih alergijskih reakcij. V primeru hudih alergijskih reakcij morajo bolniki prenehati z zdravljenjem in takoj poiskati zdravniško pomoč, kjer morajo biti na voljo ukrepi za zdravljenje hudih alergijskih reakcij. Zdravljenje se lahko nadaljuje samo po navodilih zdravnika. Predhodna sistemska alergijska reakcija na imunoterapijo z alergeni: O začetku zdravljenje z zdravilom ACTAIR je treba pri bolnikih, ki so predhodno imeli sistemsko alergijsko reakcijo na predhodno imunoterapijo z alergeni, dobro premisliti in zagotoviti ukrepe za zdravljenje morebitnih reakcij. Astma: Pred začetkom zdravljenja je treba skrbno oceniti status astme. Bolnike s pridruženo astmo je treba ob začetku in ves čas zdravljenja z zdravilom ACTAIR skrbno spremljati. Nenadna prekinitev uporabe zdravila za obvladovanje astme po začetku zdravljenja z zdravilom ACTAIR se ne priporoča. Bolnike, s pridruženo astmo, je treba poučiti o tem, da morajo nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če se astma nenadoma poslabša. Kardiovaskularne bolezni: Pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo je lahko večje tveganje v primeru sistemskih alergijskih reakcij. To je treba upoštevati pred začetkom zdravljenja z zdravilom ACTAIR. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta: Bolniki, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, se morda ne bodo odzvali na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje resnih sistemskih reakcij, vključno z anafilaksijo. Zaviralci MAO, triciklični antidepresivi in zaviralci COMT: Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), tricikličnimi antidepresivi ali zaviralci COMT, je treba o uvedbi imunoterapije z alergeni dobro premisliti, saj lahko tovrstno zdravljenje poveča učinek adrenalina. Blage do zmerne lokalne alergijske reakcije: Lahko pričakuje blage do zmerne lokalne alergijske reakcije na orofaringealnem področju. Če ima bolnik znatne reakcije na mestu uporabe, se lahko razmisli o simptomatskem zdravljenju (npr. z antihistaminiki). Poškodbe v ustni votlini: V primeru kirurškega posega v ustih, vključno z ekstrakcijo zoba, je treba začetek zdravljenje z zdravilom ACTAIR preložiti in tekoče zdravljenje prekiniti, dokler se ustna votlina ne zaceli popolnoma. Eozinofilni ezofagitis: Če se pojavijo hudi ali dolgotrajni gastroezofagealni simptomi, vključno z disfagijo ali bolečino v prsih, je treba zdravljenje z zdravilom ACTAIR prekiniti, bolnike pa mora pregledati zdravnik. Zdravljenje se lahko nadaljuje samo po navodilih zdravnika. Avtoimunske bolezni v remisiji: Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi v remisiji je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila ACTAIR. Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sočasno zdravljenje s simptomatskimi antialergijskimi zdravili ali zdravili proti IgE, npr. omalizumab lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo. To je treba upoštevati ob prekinitvi uporabe takšnih zdravil. Cepljenje, brez prekinitve zdravljenja z zdravilom ACTAIR, se lahko opravi po zdravstveni oceni splošnega stanja bolnika. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Nosečnost: Zdravljenja z zdravilom ACTAIR se med nosečnostjo ne sme začeti. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, se jemanje zdravila ACTAIR lahko nadaljuje po oceni splošnega zdravstvenega stanja bolnice in reakcij na predhodno jemanje zdravila ACTAIR. Dojenje: Učinki na dojenega novorojenčka/otroka niso pričakovani, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere zdravilu ACTAIR zanemarljiva. Plodnost: Ni razpoložljivih podatkov o učinku zdravila ACTAIR na plodnosti pri ljudeh. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ACTAIR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. **Povzetek neželenih učinkov:** *Zelo pogosti (≥1/10)*: srbenje ušes; draženje grla; ustni edem, oralni pruritus. *Pogosti (≥1/100 do <1/10)*: disgevzija; očesni pruritus; edem žrela, dispneja, kašelj; edem na jeziku, edem na ustnici, ulkusne spremembe v ustih, stomatitis, diareja, bolečina v trebuhu, dispepsija, disfagija, slabost, orofaringealna bolečina, orofaringealno neugodje, oralna parestezija, pruritus jezika, pruritus ustnic; pruritus; bolečina v prsnem košu. *Občasni (≥1/1.000 do <1/100)*: gastroenteritis, nazofaringitis, ustna kandidoza; oralni alergijski sindrom; anksioznost; omotica, glavobol, mravljinčenje; konjunktivitis, očesni edem, povečano solzenje; vrtoglavica, bolečina v ušesu, mravljinčenje v ušesu; laringealni edem, faringealne motnje, astma, bronhospazem, sopenje, zožitev grla, dispneja, epistaksa, laringealno neugodje, faringealna parestezija, rinitis (nosna kongestija, srbenje v nosu, rinoreja, kihanje); eozinofilni ezofagitis, palatalni edem, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, orofaringealni mehurji, ezofagealna bolečina, heilitis, suha usta, suho grlo, vnetje jezika, pekoča bolečina v jeziku, oralna hipestezija, oralne bolezni, bolezen žleze slinavke, bruhanje; angioedem, dermatitis, izpuščaj, urtikarija; edem na obrazu, lokalizirani edem, neugodje v prsnem košu, občutek tujka v grlu, astenija, nelagodnost, žeja; nenormalni izvidi laboratorijskh preiskav (hematološki, jetrni, sečna kislina). *Redki (≥1/10.000 do <1/1.000:* bronhitis, periodontitis; sezonska alergija; razdražljivost, motnje pozornosti, hipoastezija, somnolenca, motnje govora, tresenje; očesna hiperemija, blefaritis, blefarospazem, draženje očesa; ušesna kongestija, zvenenje v ušesih; tahikardija, palpitacije; hiperventilacija, draženje v grlu, neugodje v nosu, faringealna hipestezija, sinusna kongestija; esofagealni edem, krvavitev v ustni votlini, sindrom razdražljivega črevesa, pogosto odvajanje blata, zadah, eruktacija, flatulenca, odinofagija; multiformni eritem, mehur, eritem, prurigo; mišični krči, neugodje v mišično-kostnem sistemu; nujna potreba po uriniranju; bolečina v dojkah. *Pediatrična populacija*: Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, ki so se pojavili pogosteje kot pri odraslih in mladostnikih: Pogosti: laringealno neugodje, bruhanje, urtikarija in nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (hematološki, jetrni, sečna kislina). Občasni: očesna heperemija in draženje v grlu. *Bolniki, ki sodelujejo v študijah alergijske astme:* Poleg neželenih učinkov, navedenih zgoraj, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom ACTAIR 300 IR: Pogosti: intranazalna parestezija. Post-marketinške izkušnje: V post-marketinškem obdobju so poročali o primerih sistemskih alergijskih reakcij, vključno z resnimi anafilaktičnimi reakcijami, ki so smatrane kot učinek skupine.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: STALLERGENES, 6 rue Alexis de Tocqueville, 92160 ANTONY, Francija.

NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA: Rp/Spec LISTA: V*

Dodatna pojasnila lahko dobite pri zastopniku za Slovenijo: Ewopharma d.o.o., C. 24. junija 23, 1231 Ljubljana-Črnuče.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Datum priprave 10/2022, SI.22.ACTAIR.03

ewo pharma

Ewopharma d.o.o. |
Cesta 24. junija 23 | 1231 Ljubljana-Črnuče
T: +386 (0) 590 848 40 | info@ewopharma.si

STALLERGENES GREER™
Life beyond allergy

ALERGIJSKE REAKCIJE MED SPLOŠNO IN REGIONALNO ANESTEZIJO
ZBORNIK SESTANKA ALERGOLOŠKE IN IMUNOLOŠKE SEKCIJE SZD IN SLOVENSKEGA ZDRUŽENJE ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTENZIVNO MEDICINO

Urednika zbornika	**Mitja Košnik, Marko Zdravković**
Strokovni odbor srečanja	**Mitja Košnik, Marko Zdravković, Peter Kopač, Mihaela Zidarn, Maja Šoštarič**
Organizacija srečanja	**Robert Marčun, Mitja Košnik, Marko Zdravković**
Tehnična urednica	**Zala Košnik**
Oblikovanje	**LEPPA**
Izdajatelj	**Alergološka in imunološka sekcija SZD in Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino**
Leto izdaje	**Ljubljana, 2022**

e-zbornik

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 133135875
ISBN 978-961-7092-39-4 (Slovensko zdravniško društvo, PDF)