

Analiza problemu decyzyjnego  
epinefryny (*Adrenalina WZF*<sup>®</sup>)  
w ampułkostrzykawce  
w leczeniu doraźnym, w nagłych  
przypadkach ostrych reakcji  
alergicznym (anafilaksji)

# 1 Spis treści

1	SPIS TREŚCI.....	2
2	INDEKS SKRÓTÓW.....	3
3	STRESZCZENIE.....	5
4	CEL ANALIZY.....	6
5	OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	7
5.1	CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	7
5.1.1	Populacja.....	7
5.1.2	Epidemiologia.....	8
5.1.3	Etiologia i patogenez.....	11
5.1.4	Obraz kliniczny.....	12
5.1.5	Przebieg naturalny.....	13
5.1.6	Rozpoznanie.....	13
5.1.7	Leczenie.....	15
5.1.8	Zapobieganie.....	18
5.1.9	Wytyczne kliniczne.....	20
6	CHARAKTERYSTYKA OCENIANEJ INTERWENCJI.....	30
6.1	MECHANIZM DZIAŁANIA.....	30
6.2	WSKAZANIE.....	30
6.3	DAWKOWANIE.....	30
6.4	PRZECIWSKAZANIA.....	31
6.5	SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA.....	31
6.6	INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI.....	32
6.7	INFORMACJE DOTYCZĄCE REJESTRACJI LEKU ADRENALINA WZF.....	33
6.8	REKOMENDACJE KLINICZNE DLA EPINEFRYNY.....	34
6.9	DECYZJE REFUNDACYJNE DLA EPINEFRYNY.....	35
7	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	37
7.1	UZASADNIENIE KOMPARATORA.....	37
7.2	CHARAKTERYSTYKA I STAN FINANSOWANA W POLSCE ALTERNATYWNYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	39
8	EFEKTY ZDROWOTNE.....	41
9	TYP BADANIA.....	43
10	PODSUMOWANIE.....	45
11	WKŁAD PRACY.....	46
12	ZAŁĄCZNIKI.....	47
13	SPIS TABEL.....	48
14	PIŚMIENNICTWO.....	49

## 2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ABCD	<i>A-airway; B-breathin; C- circulation, D-disability, E- exposure</i>	A - ocena drożności dróg oddechowych, B - ocena układu oddechowego, C - ocena układ krążenia; D - ocena stanu centralnego systemu nerwowego; E - ekspozycja
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASA	-	Kwas acetylosalicylowy
Bd	-	Brak danych
AAAI/ACAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology-</i>	-
ChPL	-	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	-
EAACI	<i>The European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EKG	-	Elektrokardiograf
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	-	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>The Haute Autorité de santé</i>	-
HTA	<i>Health Technology Assesstment</i>	Ocena Technologii Medycznych
IRF	<i>Institute for Rationel Farmakoterapi</i>	-
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	-
i.m.	<i>Intramuscular</i>	Domięśniowo
min.	-	Minuta
i.v.	<i>Intra-venous</i>	Dożylnie
mg	-	Miligram
ml	-	Mililitr

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
msc	-	Miesiąc
MZ	-	Ministerstwo Zdrowia
NaCl	-	Chlorek sodu
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	-
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>	-
PEF	<i>Peak expiratory flow</i>	Szczytowy przepływ wydechowy
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
POZ	-	Podstawowa Opieka Zdrowotna
pts	-	Pacjenci
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	-
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RTG	-	Rentgenografia
s.c.	<i>Subcutaneous</i>	Postać podskórna
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	-
SOR	-	Szpitalny Oddział Ratunkowy
tyg.	-	Tygodni
URPL	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	<i>World Allergy Organization</i>	Światowa Organizacja Alergii
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

## 3 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla epinefryny (<i>Adrenalina WZF®</i>) [1] w dawce 300 mikrogramów/0,3 ml podawanej w postaci domięśniowej, jako roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Populację docelową zdefiniowano w oparciu o zarejestrowane wskazanie. Badaną populację w przeglądzie stanowią pacjenci <math>\geq 6</math> r.ż., u których wystąpiły ostre reakcje alergiczne (anafilaksja), wywołane przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej. Populacja docelowa jest zgodna z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencję stanowi epinefryna (<i>Adrenalina WZF®</i>) [1] w dawce 300 mikrogramów/0,3 ml podawana w postaci domięśniowej, jako roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę kwestie takie jak: częstość stosowania leku, skuteczność, zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię ekspertów medycznych. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji można uznać brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Następnie adrenalina może być podana dopiero przez personel medyczny np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w szpitalnym oddziale ratunkowym, SOR.</p>
<p>Typ badań</p>	<p>Do analizy głównej zgodnie z wytycznymi AOTM zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności. Ze względu na liczne ograniczenia w przeprowadzaniu badań randomizowanych w anafilaksji (trudności natury etycznej, klinicznej i logistycznej) do analizy głównej włączone zostaną badania najwyższej wiarygodności (obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej w tym serie przypadków) dostępne w postaci pełnotekstowej.</p> <p>W przypadku braku badań porównujących analizowane ocenianą interwencją z komparatorem w analizie zostaną przedstawione badania zarówno dla adrenaliny w ampułkostrzykawce/ autowstrzykiwaczu oraz interwencji alternatywnej z badań bez grupy kontrolnej.</p> <p>Biorąc pod uwagę specyfikę stanu klinicznego, należy spodziewać się dowodów naukowych opartych na badaniach z zakresu skuteczności praktycznej.</p> <p>Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa zostaną włączone komunikaty bezpieczeństwa pochodzące ze stron: FDA, EMA oraz URPL.</p>
<p>Efekty zdrowotne</p>	<p>Zgodnie z opinią eksperta i wytycznymi AOTM postanowiono uwzględniać następujące efekty zdrowotne tj.: zgony, hospitalizacje, wskaźnik <i>compliance</i>, poprawa pierwszych objawów anafilaksji, czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaksji oraz działania niepożądane.</p>

---

## 4 Cel analizy

---

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku epinefryna (*Adrenalina WZF®*) podawanego w postaci domięśniowej w dawce 300 mikrogramów/0,3 ml, jako roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym w nagłym przypadku ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej, zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

W analizie problemu decyzyjnego przeprowadzono również:

- przegląd najważniejszych rekomendacji klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu anafilaksji.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Polpharma Sp. z o.o*

## 5 Opis problemu zdrowotnego

### 5.1 Charakterystyka problemu zdrowotnego

Wg klasyfikacji ICD-10 wstrząs anafilaktyczny obejmuje:

T78.2 - wstrząs anafilaktyczny, nieokreślony, wstrząs alergiczny, reakcja anafilaktyczna BNO, anafilaksja.

Ponadto, występuje wstrząs anafilaktyczny spowodowany:

- Prawidłowo zastosowanym lekiem (T88.6);
- Reakcją na pożywienie (T78.0);
- Surowicą (T80.5).

Zgodnie z definicją Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI), anafilaksja to ciężka, zagrażająca życiu, systemowa lub uogólniona reakcja nadwrażliwości natychmiastowej [2, 3].

Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybka, rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu [2].

#### 5.1.1 Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek *Adrenalina WZF®* w ampułkostrzykawce należy stosować w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej [1]. A zatem każdy chory z epizodem anafilaksji w historii choroby powinien być zaopatrzony w receptę na adrenalinę w ampułkostrzykawce [55] tak, aby w momencie wystąpienia ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej (zgodnie z ChPL [1]) mógł sobie samodzielnie wstrzyknąć adrenalinę.

Zgodnie z europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi leczenia anafilaksji, adrenalina stosowana domięśniowo w dawce 0,3 ml powinna być podawana od 6 roku życia [5, 4], natomiast wg ChPL adrenalinę w dawce 0,3 ml powinno się podawać u dorosłych oraz dzieci o masie ciała >30 kg. Biorąc pod uwagę

powyższe w analizie założono, że pacjenci  $\geq 6$  r.ż. spełniają warunek masy ciała  $>30$  kg.

W związku z tym populację docelową będą stanowić dzieci od 6 r.ż. i dorośli, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja).

Wybrana populacja jest zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

### 5.1.2 Epidemiologia

Według różnych źródeł zapadalność na reakcje anafilaktyczne waha się od 30–950 przypadków na 100 000 osób rocznie, a śmiertelność nie przekracza 1% przypadków [3]. Reakcje anafilaktyczne u osób dorosłych są najczęściej związane z użądleniami owadów błonkoskrzydłych i przyjęciem leków. Natomiast u dzieci czynnikiem wyzwalającym są często pokarmy. Dane pediatryczne są szczególnie trudne do uzyskania, a badania opisujące anafilaksję przyjmują różne jej definicje. Z tego też powodu opisywana częstotliwość reakcji anafilaktycznych u dzieci waha się od wartości zbliżonych do dorosłej populacji do krańcowo niskich, szacowanych na 0,19 przypadków na 100 000. Wartość ta jest prawdopodobnie niedoszacowana i wynika z błędów metodologicznych badań [6]. Reakcje anafilaktyczne mogą mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki [3].

W tabeli poniżej zaprezentowano odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące ogólnej liczby reakcji anafilaktycznych (niezależne od przyczyny) na świecie.

Tabela 1 Anafilaksja - dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Częstość występowania anafilaksji ogółem	Zapadalność na anafilaksję ogółem	Populacja	Komentarz
Szczeklik 2012 [2]	-	Okolo 8/100 000 osobolat	Ogółem	Mieszkańcy Wielkiej Brytanii i Szwajcarii (lata 90-te XX wieku)
Szczeklik 2012 [2]	-	50/100 000/rok	Ogółem	Mieszkańcy Stanów Zjednoczonych (lata 90-te XX wieku)
Szczeklik 2012 [2]	10%	-	Ogółem	Mieszkańcy Wielkiej Brytanii i Szwajcarii Reakcje ciężkie z obniżeniem ciśnienia tętniczego
Muraro 2007 [6]	0,6-2% przypadków	-	Ogółem	Ciężkie przypadki anafilaksji prowadzące do zgonu



W publikacji *Panesar 2013* [7] przeprowadzono agregację badań obejmujących epidemiologię reakcji anafilaktycznych w Europie, przy czym ze względu na znaczną heterogeniczność metaanalizę przeprowadzono wyłącznie dla wskaźnika chorobowość. Częstość występowania anafilaksji wyniosła 0,3% (95% CI: 0,1; 0,5). Ze względu na heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami autorzy przeglądu nie przeprowadzili agregacji statystycznej dla parametru zapadalność. Z tego względu wyekstrahowano z dołączonych do publikacji tabel opisujących poszczególne badania dane dotyczące zapadalności na anafilaksję u osób dorosłych i dzieci (wykluczono badania dotyczące wyłącznie populacji dziecięcej). Dodatkowo wykorzystano badania włączone do przeglądu *Tejedor 2014* [56], które nie zostały włączone do przeglądu *Panesar 2013* [7]. Zdecydowana większość badań epidemiologicznych została przeprowadzona w Wielkiej Brytanii z zapadalnością w zakresie od 3,7 do 43,1 przypadków na 100 000/rok. Najwyższą zapadalność odnotowano w Hiszpanii: 112 przypadków/100 000/rok. Śmiertelność związana z anafilaksją (pacjenci z grupy ryzyka) wyniosła 0,000002% - 0,000100%.

Tabela 2 Dane epidemiologiczne

Parametr	Wartość	Kraj	Źródła danych
Zapadalność, liczba przypadków/100 000/rok	43,1; 3,7; 7,9; 112; 8,9; 6,7 8,4	UK, UK, UK, Hiszpania, Szwajcaria, UK, UK	[7, 56]
Chorobowość, odsetek	0,3% (95% CI, 0,1–0,5)	Wynik metaanalizy, 3 kraje (Turcja, Hiszpania, Hiszpania)	
Śmiertelność, odsetek	0,000002%, 0,000090%, 0,000100%, 0,000012%	Szkocja, UK, Francja, UK	

\*UK – ang. United Kingdom, Wielka Brytania

### Anafilaksja wywołana jadem owadów

Według *Szczeklika 2012* [2] główną przyczyną anafilaksji są użądlenia przez owady. W Stanach Zjednoczonych szacuje się je na blisko 19% przypadków. Wstrząs anafilaktyczny zakończony zgonem po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe stanowi około 20% zgonów w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego z jakiegokolwiek przyczyny [2].

Pomimo, że odsetek osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych według różnych źródeł wynosi 25–84%, odsetek reakcji anafilaktycznych w odpowiedzi na ukąszenie jest znacznie niższy i wynosi według różnych autorów od 0,4% do około 9% [3].

Według opracowania *Turner 2014* [8] w Wielkiej Brytanii pomiędzy 1998 a 2012 rokiem odnotowano łącznie 2688 hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej przez ukąszenie owada. Pomędzy 1992 a 2012 rokiem

odnotowano 93 zgony z powodu reakcji anafilaktycznych związanych z ukąszeniem owada. Średni wiek przypadków śmiertelnych wynosił 59 lat.

#### *Anafilaksja wywołana przez leki*

Według informacji zawartych w najnowszych wytycznych *World Allergy Organization 2013* [9] leki stanowią w grupie dorosłych najczęstszą przyczynę wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W publikacji *Renaudin 2013* [10] przedstawiono dane epidemiologiczne z francuskiej bazy danych (*The French Allergy Vigilance Network*), do której nadesłane zostały informacje od 52 alergologów. Do bazy w latach 2002-2010 zgłoszono 333 przypadków ciężkiej anafilaksji wywołanej przez leki, w tym 6 przypadków zakończonych zgonem. W Wielkiej Brytanii [8] pomiędzy 1998 a 2012 rokiem odnotowano łącznie 8161 hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej przez leki. Pomiedzy 1992 a 2012 rokiem odnotowano 263 zgonów z powodu reakcji anafilaktycznych związanych z zastosowanym lekiem. Średni wiek przypadków śmiertelnych wynosił 56 lat.

#### *Anafilaksja wywołana przez pokarm*

Według *Szczeklika 2012* [2] w populacji Wielkiej Brytanii i Szwajcarii alergologia pokarmowa stanowiła 10% przypadków reakcji anafilaktycznych w populacji ogółem, natomiast ten odsetek był znacząco wyższy w przypadku Stanów Zjednoczonych i wynosił 33%. W publikacji *Muraro 2007* [6] zamieszczono informację, iż alergologia pokarmowa jest główną przyczyną występowania anafilaksji u dzieci. Według opracowania *Turner 2014* [8] w Wielkiej Brytanii pomiędzy 1998 a 2012 rokiem odnotowano łącznie 14 675 hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej przez pokarm z najwyższym wskaźnikiem u dzieci i dorosłych poniżej 24 roku życia. W latach 1992-2012 przypadki śmiertelne w liczbie 124 były oceniane, jako wysoce prawdopodobne, aby mogły być spowodowane spożyciem alergenów żywności. Z tego 95 przypadków (77%) zidentyfikowano, jako wywołane przez alergię na pokarm. Spośród nich, 69 (73%) przypadków śmiertelnych było spowodowane alergią na orzechy, orzeszki ziemne lub drzewa orzechowe. Mleko krowie stanowiło 8 z 39 (21%) zgonów u dzieci poniżej 16 roku życia.

#### *Anafilaksja o nieznanym pochodzeniu (idiopatyczna)*

Według informacji zamieszczonych w *Szczekliku 2012* [2] w Stanach Zjednoczonych blisko 25% wszystkich odnotowanych reakcji anafilaktycznych stanowiła anafilaksja idiopatyczna.

### 5.1.3 Etiologia i patogeneza

Wyróżniamy alergiczne i niealergiczne przyczyny anafilaksji [2, 3]:

1) alergiczne (związane z mechanizmami immunologicznymi, objawy pojawiają się przy powtórnym kontakcie z alergenem):

- Leki – najczęściej antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, cytostatyki;
- Pokarmy – u dorosłych najczęściej ryby, owoce morza, orzeszki ziemne, owoce cytrusowe;
- Jady owadów błonkoskrzydłych;
- Białka podawane pozajelitowo – krew i preparaty krwiopochodne, enzymy (np. streptokinaza), surowice (np. przeciwężcowa), preparaty alergenów stosowane w diagnostyce in vivo i w immunoterapii;
- Alergeny wziewne – np. sierść konia;
- Lateks.

2) niealergiczne (związane z mechanizmami nieimmunologicznymi, objawy mogą pojawić się przy pierwszym kontakcie z czynnikiem wywołującym):

- Bezpośrednie uwalnianie mediatorów z mastocytów – opioidy, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, roztwory koloidowe (np. dekstran, hydroksyetylowana skrobia, roztwór ludzkiej albuminy) lub hipertoniczne (np. mannitol), wysiłek fizyczny,
- Kompleksy immunologiczne – krew i preparaty krwiopochodne, immunoglobuliny, surowice zwierzęce i szczepionki, błony dializacyjne;
- Zmiana metabolizmu kwasu arachidonowego – nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- Mediatory anafilaksji lub substancje podobne w pokarmach (histamina, tyramina), zbyt mała aktywność enzymów rozkładających mediatorów anafilaksji;
- Inne lub nieznane mechanizmy – radiologiczne środki cieniujące, zanieczyszczenia pokarmów i środki konserwujące.

W reakcji niealergicznej wstrząs może wystąpić już przy pierwszej ekspozycji na dany czynnik. W około 30% przypadków, mimo szczegółowej diagnostyki, nie udaje się ustalić przyczyny anafilaksji (anafilaksja idiopatyczna) [2].

#### Czynniki ryzyka

- Wiek (u dorosłych - reakcje po ekspozycji na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, jady owadów błonkoskrzydlatych; u dzieci - anafilaksja wywołana przez pokarm);
- Atopia;
- Miejsce przedostania się alergenu do ustroju;

- Uprzednie narażenie na alergen;
- Anafilaksja w wywiadzie (np. na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, jady owadów błonkoskrzydlatych).

Najczęstszym mechanizmem anafilaksji jest reakcja IgE-zależna. Reakcje nieimmunologiczne występują rzadziej. Ich wspólną cechą jest degranulacja mastocytów i bazofilów. Uwolnione i wytwarzane mediatory (m.in. histamina, tryptaza i metabolity kwasu arachidonowego) kurczą mięśnie gładkie w oskrzelach i przewodzie pokarmowym, zwiększają przepuszczalność i rozszerzają naczynia krwionośne, stymulują zakończenia nerwów czuciowych, a także aktywują komórki zapalne, układ dopełniacza, układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz działają chemotaktycznie na eozynofile, co nasila i przedłuża reakcję anafilaktyczną. Zwiększona przepuszczalność naczyń i szybkie przemieszczenie płynów do przestrzeni zewnątrznaczyniowej może spowodować utratę nawet 50% efektywnej objętości krwi krążącej w ciągu około 10 minut [2].

#### 5.1.4 Obraz kliniczny

Objawy anafilaksji pojawiają się najczęściej w ciągu kilku sekund do kilku minut po narażeniu na czynnik wywołujący, ale niekiedy mogą wystąpić później – nawet do kilku godzin np. reakcja na spożyty pokarm.

W tabeli poniżej zaprezentowano typowe objawy anafilaksji [2]:

Tabela 3 Objawy anafilaksji [2]

Układ	Objawy
Skóra i tkanka podskórna	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy (90% przypadków);</li> <li>✓ Zaczerwienienie skóry (50%)</li> </ul>
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Obrzęk górnych dróg oddechowych; chrypka; stridor (50%-60%);</li> <li>✓ Kaszel; świsty; duszność (50%)</li> <li>✓ Nieżyt nosa (15%-20%)</li> </ul>
Przewód pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka (30%)</li> </ul>
Ogólnoustrojowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hipotensja i inne objawy wstrząsu; w 30% przypadków mogą wystąpić równocześnie z innymi objawami anafilaksji albo (zwykle) niedługo po nich</li> </ul>
Inne (rzadziej występujące)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zawroty lub ból głowy;</li> <li>✓ Skurcze macicy;</li> <li>✓ Uczucie zagrożenia.</li> </ul>

Objawy wstrząsu anafilaktycznego (niezależnie od przyczyny) to chłódna, blada i spocona skóra, zapadnięte żyły podskórne, hipotensja, skąpomocz lub

bezmocz, bezwiedne oddanie stolca i utrata przytomności. Może wystąpić zatrzymanie krążenia [2].

### 5.1.5 Przebieg naturalny

Objawy pojawiają się najczęściej już w ciągu kilku sekund do kilku minut po narażeniu na dany czynnik. Czasami zdarza się pojawienie objawów później (>30 minut). Im szybciej rozwijają się objawy, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu, a objawy wyjściowo łagodne (np. ograniczone do skóry i tkanki podskórnej) mogą się szybko rozwinąć w zagrażające życiu, jeśli niezwłocznie nie zastosuje się właściwego leczenia. Można również obserwować reakcje późne lub dwufazowe, w których objawy rozwijają się lub ponownie nasilają po 8–12 godzin. Objawy anafilaksji mogą przedłużać się do 32 godzin pomimo prawidłowego leczenia (alergen pokarmowy) [2].

Poniżej zaprezentowano skalę dotyczącą nasilenia reakcji anafilaktycznych zaproponowaną przez *Ring i Messmer* [3]

Tabela 4 Skala nasilenia reakcji anafilaktycznych (skala *Ring i Messmer*) [3]

Stopień	Skóra	Przewód pokarmowy	Układ oddechowy	Układ sercowo-naczyniowy
I	Świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy	Brak objawów	Brak objawów	Brak objawów
II	Brak lub jak wyżej	Nudności, kurczowe bóle brzucha	Wyciek z nosa, chrypka, duszność	Tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego > 20 mmHg
III	Brak lub jak wyżej	Brak lub jak wyżej	Obrzęk głośni, obturacja oskrzeli, sinica	Wstrząs
IV	Brak lub jak wyżej	Brak lub jak wyżej	Zatrzymanie oddechu	Zatrzymanie krążenia

### 5.1.6 Rozpoznanie

Rozpoznanie anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego opiera się na typowych objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz na obserwacji rozwoju objawów w krótkim czasie po kontakcie z czynnikiem mogącym wywołać reakcję anafilaktyczną.

Poniżej zaprezentowano kliniczne objawy rozpoznania anafilaksji wg *World Allergy Organization* (WAO 2011) [2, 11].

Tabela 5 Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji wg WAO [2, 11]

Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji	
Prawdopodobieństwo anafilaksji jest duże, gdy spełnione jest co najmniej 1 z podanych kryteriów:	<p>1) nagłe pojawienie się objawów (w ciągu minut lub godzin) w obrębie skóry i/lub błony śluzowej (np. uogólniona pokrzywka, świąd lub zaczerwienienie, obrzęk warg, języka i języczka) oraz co najmniej 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zaburzenia oddychania (np. duszność, skurcz oskrzeli z towarzyszącym świstem, stridor, zmniejszony PEF, hipoksemia)<sup>^</sup></li> <li>✓ spadek ciśnienia krwi lub objawy wskazujące na niewydolność narządów (np. hipotensja, omdlenie, niekontrolowane oddanie moczu/stolca)<sup>*</sup></li> </ul>
	<p>2) co najmniej 2 objawy z poniższych, występujące krótko po kontakcie z alergenem, który prawdopodobnie wywołał reakcję u danego pacjenta (w ciągu kilku minut lub godzin):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zmiany w obrębie skóry i błony śluzowej (np. uogólniona pokrzywka, świąd i zaczerwienienie, obrzęk warg, języka i języczka)<sup>^</sup></li> <li>✓ zaburzenia oddychania (np. duszność, skurcz oskrzeli z towarzyszącym świstem, stridor, zmniejszony PEF, hipoksemia)<sup>*</sup></li> <li>✓ spadek ciśnienia krwi lub objawy wskazujące na niewydolność narządów (np. hipotensja, omdlenie, niekontrolowane oddanie moczu/stolca)<sup>**</sup></li> <li>✓ zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. kurczowy ból brzucha, wymioty)</li> </ul>
	<p>3) spadek ciśnienia krwi po kontakcie ze znanym alergenem wywołującym reakcję u danego pacjenta (w ciągu kilku minut lub godzin):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ niemowlęta i dzieci – niskie ciśnienie tętnicze skurczowe (dla danej grupy wiekowej) lub spadek ciśnienia skurczowego o &gt;30% w stosunku do wartości wyjściowej<sup>^</sup></li> <li>✓ dorośli – ciśnienie tętnicze skurczowe &lt;90 mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego o &gt;30% w stosunku do wartości wyjściowej<sup>*</sup></li> </ul>

<sup>^</sup>lub innym czynnikiem, np. IgE-niezależna immunologiczna lub nieimmunologiczna aktywacja (bezpośrednia) mastocytów

<sup>\*</sup> Np. po użądleniu przez owada spadek ciśnienia krwi może być jedynym objawem anafilaksji. Podobną sytuacją jest wystąpienie uogólnionej pokrzywki po podaniu kolejnej dawki immunoterapii alergenowej – pokrzywka może być wtedy jedynym początkowym objawem anafilaksji.

<sup>\*\*</sup>Niskie ciśnienie tętnicze skurczowe u dzieci definiuje się, jako: <70 mm Hg u dzieci między 1. mies. a 1. rż.; <(70 mm Hg + [2 × wiek]) między 1. a 10. rż.; <90 mm Hg między 11. a 17. rż. Prawidłowe tętno mieści się w przedziale 80–140/min u dzieci w wieku 1–2 lat; 80–120/min w wieku 3 lat; 70–115/min po 3. rż. U niemowląt bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń oddychania niż hipotensji czy wstrząsu; w tej grupie wiekowej wstrząs częściej objawia się początkowo tachykardią niż hipotensją.

### *Badania laboratoryjne:*

Po upływie, co najmniej 6 tyg. od epizodu anafilaksji ustala jej przyczynę za pomocą oceny:

- Zwiększenia stężenia tryptynazy w surowicy;
- Zwiększenia stężenia histaminy w osoczu;
- Zwiększenia stężenia metylohistaminy w moczu dobowym.

Pomocne bywa oznaczanie IgE swoistych dla alergenu, natomiast próby prowokacyjne należy przeprowadzać bardzo ostrożnie [2].

### *Rozpoznanie różnicowe*

Przy rozpoznaniu różnicowym bierze się uwagę: obrzęk naczynioruchowy, ciężki napad astmy, omdlenie (zwłaszcza odruchowe), ciężką reakcję lękową, ostry zespół wieńcowy, zator tętnicy płucnej, hipoglikemia, mastocytoza, aspiracja ciała obcego, ostre zatrucie, padaczka, rakowiak, guz chromochłonny, udar mózgu, inne postacie wstrząsu - kardiogeny krwotoczny i septyczny [2].

## 5.1.7 Leczenie

Objawy anafilaksji mogą zmieniać się w czasie, gdzie początkowo mogą być łagodne, a następnie przerodzić się w zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny, jeśli nie zastosuje się niezwłocznie odpowiedniego leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonu z powodu wstrząsu anafilaktycznego jest opóźnione i niewłaściwe leczenie.

### *Postępowanie wstępne [2, 11]*

Jeśli zebrane dane z wywiadu i badanie podmiotowe uzasadniają podejrzenie anafilaksji lub wstrząsu anafilaktycznego należy niezwłocznie rozpocząć leczenie:

- Ocenić drożność dróg oddechowych, oddychanie, krążenie i przytomność: w razie potrzeby udroźnij drogi oddechowe, w razie zatrzymania oddechu lub krążenia podejmij resuscytację;
- Przerwać narażenie: na substancję podejrzaną o wywołanie reakcji alergicznej (np. zatrzymać podawanie leku, usunąć żądło pszczoły lub przetaczanie preparatu krwiopochodnego);
- Podać adrenalinę:

1) u osób dorosłych z samoistnym krążeniem wstrzyknięcie 0,3 mg domięśniowo (maks. 0,5 mg; roztwór 1 mg/ml [0,1%, 1:1000]) w zewnętrzną powierzchnię uda. U dzieci 0,15 mg, maks. 0,3 mg i.m.). Wskazania: objawy wstrząsu, obrzęk dróg oddechowych lub zaburzenia oddychania. Podawać także w razie wątpliwości, czy jest to wstrząs anafilaktyczny, ponieważ jej

skuteczność jest największa, jeśli podanie nastąpi natychmiast po wystąpieniu objawów. Dawkę można powtarzać, co około 5–15 min, jeśli nie ma poprawy lub ciśnienie tętnicze jest wciąż zbyt niskie (u większości chorych poprawę stanu ogólnego osiąga się po podaniu 1–2 dawek). Wstrzyknięcie domięśniowe jest lepsze od podskórne, gdyż adrenalina szybciej wchłania się z mięśnia niż z tkanki podskórnej.

2) u osób z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie, które noszą przy sobie ampułkostrzykawkę z adrenaliną, natychmiast należy wstrzyknąć 1 dawkę adrenaliny i.m. w zewnętrzną powierzchnię uda, nawet, jeśli objawy są wyłącznie łagodne (nie ma przeciwwskazania do zastosowania w takiej sytuacji adrenaliny, a im wcześniej się ją poda, tym większa będzie skuteczność leczenia).

*Interwencje dodatkowe [2, 11]:*

- Ułożenie chorego na plecach z uniesionymi nogami: pomocne w leczeniu hipotensji, ale nie zaleca się u chorych z zaburzeniami oddychania, kobiet w zaawansowanej ciąży (powinny być układane na lewym boku) i osób wymiotujących;
- Udrożnienie dróg oddechowych: w przypadku wystąpienia stridoru lub dużego obrzęku twarzy, górnych dróg oddechowych, należy niezwłocznie rozważyć intubację dotchawiczą. W razie obrzęku zagrażającego niedrożnością dróg oddechowych i niemożności intubacji dotchawiczej należy wykonać konikotomię;
- Tlen: należy podać tlen 10 do 15 l/min chorym: z przedłużającą się anafilaksją, z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego, otrzymującym krótko działający B-mimetyk wziewnie, wymagającym otrzymywania kilku dawek adrenaliny;
- Zapewnienie dostępu do żył;
- Płyny podawane dożylnie: chorym ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego niereagującym na podanie adrenaliny domięśniowo należy przetoczyć 1-2 l roztworu NaCl w ciągu około 5 minut;
- Monitorowanie: ciśnienie tętnicze oraz jeżeli jest to możliwe, EKG, pulsoksymetrię i/lub gazometrię krwi tętniczej;
- Adrenalina podawana dożylnie: u chorych z ciężkim obrzękiem dróg oddechowych, skurczem oskrzeli lub spadkiem ciśnienia tętniczego, niereagujących na kilkukrotne wstrzyknięcie adrenaliny domięśniowo i przetaczanie płynów dożylnie, można rozważyć zastosowanie adrenaliny 0,1-0,3 mg w 10 ml 0,9% NaCl we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu kilku minut w ciągłym wlewie dożylnie 1–10 µg/min (roztwór 1 mg w 100 ml roztworu 0,9% NaCl). Jednak takie postępowanie wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. U chorych przyjmujących β-bloker adrenalina bywa nieskuteczna;



- Leki histaminowe: H<sub>1</sub>-bloker podawany w powolnym wstrzyknięciu i.v. (klemastyna 2 mg w 10 ml 0,9% NaCl albo antazolina 200 mg w 10 ml 0,9% NaCl). Nie podawaj H<sub>2</sub>-blokera w anafilaksji ani we wstrząsie anafilaktycznym;
- Leki rozkurczające oskrzela: stosuje się, jeśli skurcz oskrzeli nie ustępuje po podaniu adrenaliny – krótko działający β-mimetyk w 2,5 lub 5 mg w 3 ml 0,9% NaCl albo z inhalatora; w razie potrzeby inhalacje można powtarzać; β-mimetyków wziewnych nie stosuje się zamiast adrenaliny, ponieważ nie zapobiegają ani nie zmniejszają obturacji górnych dróg oddechowych (np. obrzęku krtani);
- Leki kurczące naczynia krwionośne: u chorych z ciśnieniem tętniczym skurczowym < 90 mm Hg pomimo stosowania adrenaliny i przetoczenia płynów można rozważyć podanie leku obkurczającego naczynia krwionośne w ciągłym wlewie dożylnym (noradrenalina lub dopamina);
- Glukagon: u chorych przyjmujących β-blokery i nieodpowiadających na leczenie adrenaliną można rozważyć podanie glukagonu w powolnym wlewie i.v. 1–5 mg w ciągu około 5 min, a następnie w ciągłym wlewie i.v. 5–15 µg/min, zależnie od reakcji klinicznej. Częste objawy niepożądane to nudności, wymioty i hiperglikemia;
- Glikokortykosteroidy: nie mają znaczenia w leczeniu ostrej fazy wstrząsu anafilaktycznego, ale mogą zapobiec późnej fazie anafilaksji. Nie stosuje się GKS zamiast adrenaliny w pierwszym rzucie. Podawane przez maks. 3 dni i.v. (np. metyloprednizolon 1–2 mg/kg, następnie 1 mg/kg/d, lub hydrokortyzon 200–400 mg, następnie 100 mg co 6h) lub doustnie.

W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy rozważyć podanie płynów dożylnie, leków przeciwhistaminowych oraz glikokortykosteroidów.

#### *Obserwacja po ustąpieniu objawów anafilaksji [2, 11]*

- Obserwacja chorego przez 8–24h ze względu na możliwość wystąpienia późnej fazy reakcji lub przedłużającej się anafilaksji. Przez 24h obserwuje się w szczególności chorych z ciężką anafilaksją o nieznannej etiologii, z powolnym początkiem objawów, chorych na ciężką astmę lub z silnym skurczem oskrzeli, jeżeli jest możliwość ciągłego narażenia na alergen i u chorych z reakcją dwufazową w wywiadzie.
- Chorych, u których 8h po zakończeniu leczenia nie występują objawy anafilaksji, można wypisać ze szpitala. Przy czym należy ich ostrzec o możliwości nawrotu objawów i sposobach postępowania w takich przypadkach. Wszyscy chorzy powinni mieć przepisaną ampułkostrzykawkę z adrenaliną, którą zawsze powinni nosić przy

sobie. Można też zapisać doustny H<sub>1</sub>-bloker i GKS z zaleceniem ich zastosowania po wstrzyknięciu adrenaliny (jeśli chory będzie mógł wtedy przyjmować leki doustne).

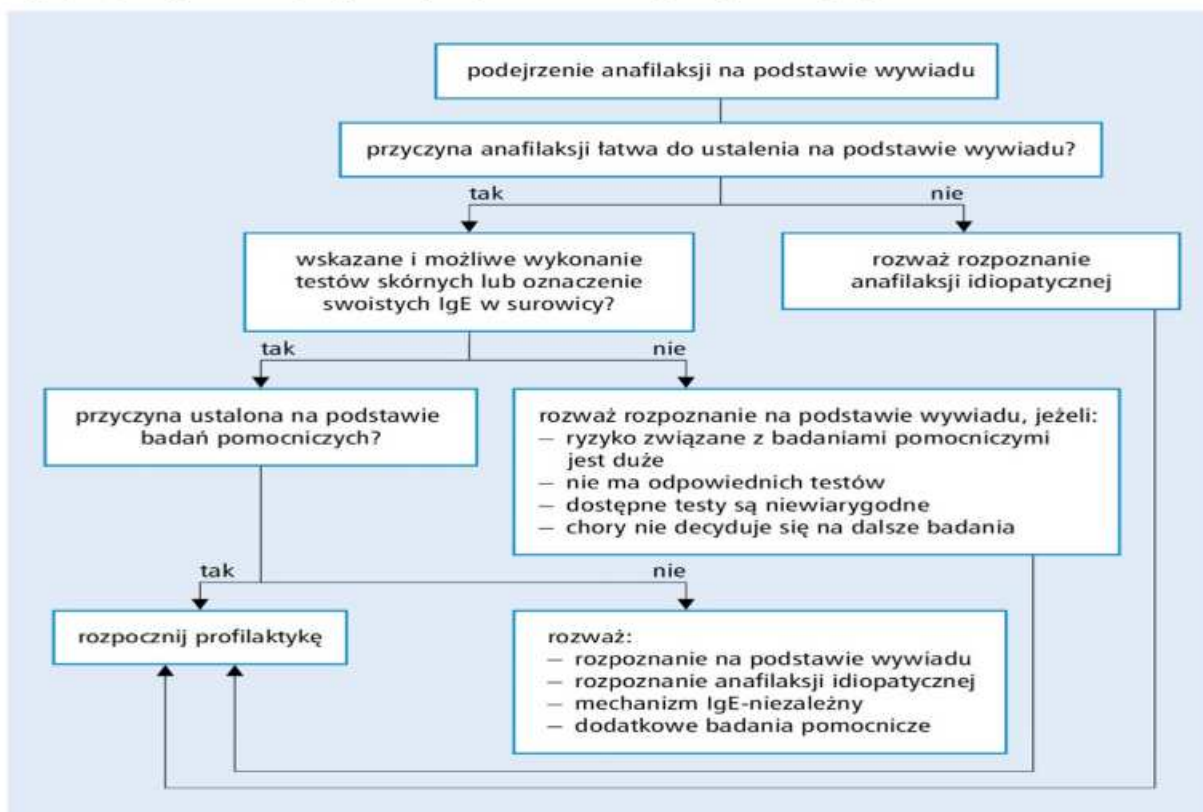
- Chorego należy skierować na konsultację alergologiczną w celu ustalenia przyczyny anafilaksji, sposobów zapobiegania i planu dalszego postępowania.

### 5.1.8 Zapobieganie

U chorych z podejrzeniem anafilaksji lub z potwierdzonym epizodem anafilaksji w wywiadach ustala się, czy rzeczywiście była to reakcja anafilaktyczna i jaka była jej przyczyna. Badania w celu ustalenia przyczyny wykonuje się nie wcześniej niż po upływie 2–3 miesięcy od epizodu anafilaksji [2, 11].

Poniżej zaprezentowano algorytm postępowania w przypadku podejrzenia anafilaksji w wywiadzie.

Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia anafilaksji w wywiadzie [11]



---

### Prewencja pierwotna [2, 11]

#### 1. Środki ostrożności w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego:

- przy podawaniu leków – jeśli to możliwe, należy podawać leki doustnie, a nie pozajelitowo; zawsze zebrać wywiad w kierunku alergii, zwłaszcza przed podaniem leku dożylnie; nie należy lekceważyć adnotacji innych lekarzy lub opinii pacjenta o nadwrażliwości na lek; stosować zalecane sposoby testowania i podawania leku mogącego wywołać anafilaksję; przy wstrzyknięciu domięśniowo lub podskórnie; obserwować pacjenta przez 30–60 minut po podaniu leku mogącego wywołać anafilaksję.

#### Przy szczepieniach i podawaniu surowic:

- Szczepionki przeciwwirusowe – należy zebrać wywiad dotyczący nadwrażliwości na białko jaja kurzego;
- Antytoksyny (np. przeciwżółciowa, przeciwbłonicza, przeciw jadowi kiełbasianemu lub jadowi żmii) – należy podawać surowice ludzkie; gdy nie jest to możliwe, a gdy podejrzewa się alergię, podawać surowicę zwierzęcą po uprzednim zastosowaniu leku przeciwhistaminowego i GKS doustnie lub dożylnie.

#### W diagnostyce alergologicznej:

- Należy wykonywać raczej testy punktowe niż śródskórne; nie wykonać testów skórnych w okresie pylenia u chorych z alergią na pyłki roślin; próby prowokacyjne z lekami, doustne lub dooskrzelowe, wykonywać w warunkach szpitalnych; u chorych z anafilaksją w wywiadach raczej oznaczać swoiste IgE w surowicy niż wykonywać testy skórne.

#### 2. Zabezpieczenie procedur medycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem anafilaksji (np. immunoterapia swoista, podawanie leków biologicznych dożylnie, badania radiologiczne z użyciem środków cieniujących):

- Sprzęt i leki – stetoskop i aparat do mierzenia ciśnienia tętniczego; opaska uciskowa, strzykawki, igły do strzykawek, kaniule naczyniowe, adrenalina do wstrzyknięć; sprzęt do tlenoterapii; rurka ustno-gardłowa i worek samorozprężalny z maską twarzową; 0,9% NaCl (butelki lub worki 500 ml) i zestawy do przetaczania płynów dożylnych; lek przeciwhistaminowy do wstrzyknięcia dożylnego (klemastyna lub antazolina); GKS do wstrzyknięcia dożylnego (np. metyloprednizolon, hydrokortyzon); nebulizator i krótko działający  $\beta$ -mimetyk do nebulizacji;
- Ryzyko związane z podaniem alergenu, leku lub środka diagnostycznego można zmniejszyć, podając wcześniej doustnie lub dożylnie lek przeciwhistaminowy i/lub GKS.

### Prewencja wtórna [2, 11]

Postępowanie zapobiegawcze u osób, które przebyły wstrząs anafilaktyczny:

- Unikanie czynników wywołujących, jeśli zostały zidentyfikowane;
- Odczulanie, jeśli jest możliwe (np. immunoterapia swoista u osób z alergią na jady owadów błonkoskrzydłych lub swoiste odczulanie na leki) lub wytwarzanie tolerancji (w przypadku nadwrażliwości na leki np. chemioterapeutyki, przeciwciała monoklonalne, antybiotyki, ASA);
- Noszenie zawsze przy sobie ampułkostrzykawki z adrenaliną do samodzielnego wstrzyknięcia domięśniowo, H<sub>1</sub>-blokera podawanego doustnie i GKS podawanych doustnie;
- Wpisanie odpowiedniej informacji medycznej na kartce noszonej wraz z dokumentem tożsamości lub na noszonej bransoletce
- Profilaktyka farmakologiczna: przewlekłe stosowanie leku przeciwhistaminowego u chorych z anafilaksją idiopatyczną lub doraźne podanie GKS (doustnie lub dożylnie) i leku przeciwhistaminowego przed spodziewanym kontaktem z czynnikiem wywołującym. Nieskuteczna w anafilaksji powysiłkowej.

### 5.1.9 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych leczenia anafilaksji przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Zidentyfikowano aktualne polskie oraz 5 zagranicznych wytycznych (*NICE, WAO, AAAAI/ACAAI, EAACI, Working Group of the Resuscitation Council*). Szczegółowe informacje na temat poziomu dowodów i stopnia rekomendacji dla wytycznych AAAAI/ACAAI, EAACI zamieszczono w rozdziale 12.

#### 5.1.9.1 Wytyczne polskie

##### *Polska Rada Resuscytacji 2010 [4]*

Polskie wytyczne zostały oparte m.in. na brytyjskich wytycznych *Resuscitation Council (UK)* dotyczących postępowania w anafilaksji, które są skierowane do specjalistów ze służby zdrowia.

Do rozpoznania i leczenia anafilaksji należy używać schematu badania ABCDE:

- A - ocena drożności dróg oddechowych (ang. *airway*);
- B - ocena układu oddechowego (ang. *breathing*);
- C - ocena układu krążenia (ang. *circulation*);
- D - ocena stanu centralnego systemu nerwowego (ang. *disability*);
- E - ekspozycja (ang. *exposure*)

Leczenie objawów zagrażających życiu powinno następować po ich stwierdzeniu. Podstawowe zasady leczenia są takie same dla wszystkich grup wiekowych.

- Adrenalina jest najważniejszym lekiem używanym w leczeniu anafilaksji. Powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia. Jeśli objawy zagrożenia życia nie występują, ale obecne są cechy układowej reakcji alergicznej, pacjent wymaga wnikliwej obserwacji i leczenia objawowego z wykorzystaniem schematu ABCDE.
- Adrenalina jest podawana domięśniowo u większości osób, które używają jej w leczeniu anafilaksji. Podskórna oraz wziewna droga podania adrenaliny nie są zalecane w leczeniu anafilaksji, jako mniej efektywne od drogi domięśniowej. Dożylna postać adrenaliny powinna być podawana wyłącznie przez specjalistów. Podaż adrenaliny dożylnie jest obarczona znacznie większym ryzykiem wywołania szkodliwych działań ubocznych, jeśli zastosowano nieprawidłową dawkę lub błędnie rozpoznano anafilaksję.
- Ponadto zalecane jest dostarczenie tlenu oraz płynów (koloidy, krystaloidy).
- Leki przeciwhistaminowe powinno się zastosować po wstępnej resuscytacji - są lekami drugiego rzutu w leczeniu anafilaksji.
- Natomiast kortykosteroidy podawane po wstępnej resuscytacji mogą być pomocne w zapobieganiu lub skracaniu przedłużającej się reakcji anafilaktycznej.
- Pozostałe leki stosowane w leczeniu anafilaksji stanowią leki rozszerzające oskrzela i leki sercowo-naczyniowe, jako leki drugiego rzutu.
- Powinno się również wykonać badania typowe dla stanów nagłych jak np.: 12-odprowadzeniowe EKG, RTG klatki piersiowej, mocznik, elektrolity, badanie gazometryczne krwi tętnicznej.
- Pacjentom z podwyższonym ryzykiem idiopatycznej anafilaksji lub z ciągłym wysokim ryzykiem takiej reakcji przy wypisie ze szpitala powinno się przepisać adrenalinę z ampułkostrzykawką do samodzielnej iniekcji. Osoby takie powinny również zostać poinformowane i przeszkolone, kiedy i w jaki sposób jej używać.

### 5.1.9.2 Wytyczne zagraniczne

*World Allergy Organization 2013 [9]*

Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji, które zostały przygotowane przez Światową Organizację Alergii pochodzą z 2013 roku. Zgodnie z wytycznymi WAO w profilaktyce i w leczeniu:

- Adrenalina podawana jest w autowstrzykiwaczu;
- Adrenalina podawana za pomocą ampułkostrzykawki (stanowi alternatywę dla adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu jednak jest niepreferowana);
- Plan w stanie zagrożenia: identyfikacja medyczna (bransoletka, karteczka w portfelu z informacją o alergii); stała obserwacja lekarzy specjalistów i alergologów;
- Ocena uczulenia na alergeny: przed wypisaniem z oddziału ratunkowego, należy rozważyć pomiar specyficznych alergenów w tym poziom IgE w surowicy krwi w celu oceny uczulenia na alergeny ustalone na podstawie historii epizodu anafilaktycznego;
- Co najmniej 3 - 4 tygodnie po epizodzie, należy potwierdzić uczulenia na alergeny za pomocą testów skórnych; jeśli u pacjenta testy wyjdą negatywnie pomimo wystąpienia u niego w przeszłości wstrząsu anafilaktycznego należy powtórzyć testy np. miesiąc później;
- Testy wyzwalające/prowokacyjne, np. z żywności lub leków, mogą być również konieczne w celu oceny ryzyka przyszłych epizodów anafilaksji;
- Badania powinny być prowadzone wyłącznie w odpowiednio wyposażonych ośrodkach opieki zdrowotnej, w których pracują wyszkoleni, doświadczeni profesjonaliści;
- Redukcja długofalowego ryzyka: żywność wyzwalająca anafilaksję: należy ściśle unikać żywności powodującej alergię;
- Jad owadów wyzwalający anafilaksję: unikanie kłujących owadów (ochrona 80 - 90% dorosłych i 98% dzieci przed anafilaksją);
- Leki wyzwalające anafilaksję: unikanie leków i stosowanie bezpiecznych substytutów;
- Anafilaksja idiopatyczna (wstrząs anafilaktyczny o nieznannej etiologii: kontynuować poszukiwania ukrytych lub nowych wyzwalaczy).

*European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2007 [6]*

W publikacji *Muraro 2007* zawarto zalecenia Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej dotyczące postępowania w anafilaksji u dzieci. Wytyczne zostały oparte na aktualnie dostępnych badaniach klinicznych.

- W fazie ostrej wczesne postępowanie ma wpływ na dalszy przebieg reakcji anafilaktycznej (adrenalina do samodzielnego podawania- ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz).
- Adrenalina jest podstawowym preparatem służącym do leczenia anafilaksji. U dziecka z nawracającymi epizodami anafilaksji, które rozpoczynają się nasilonym bólem brzucha, uzasadnione jest wczesne podanie adrenaliny, jeśli po kontakcie z tym samym alergenem wystąpił silny ból brzucha. Można również wcześniej podać adrenalinę u dzieci, które chorują na astmę, zwłaszcza, jeśli wymagają stałego leczenia przeciwastmatycznego;
- Preferowaną drogą podania jest domięśniowe podanie adrenaliny nie tylko ze względu na możliwość wykonania iniekcji w domu, ale również ze względu na szybkie uzyskanie efektywnych stężeń, lepszy profil bezpieczeństwa i dłuższe działanie od adrenaliny podanej dożylnie. Adrenalinę dożylnie podajemy w przypadku sytuacji ciężkich anafilaksji niereagujących na podanie domięśniowe;
- Płyny podajemy w ciężkich epizodach anafilaksji z objawami ze strony układu serowo naczyniowego;
- Wziewne  $\beta$ -2 mimetyki są konieczne, gdy wystąpi skurcz oskrzeli. Tlen stosujemy u pacjenta z objawami oddechowymi;
- Leki przeciwhistaminowe podaje się po ekspozycji na uczulający alergen lub też, jeśli wystąpią objawy alergiczne. Zaznaczając przy tym, iż podanie leków przeciwhistaminowych nie powinno nigdy opóźnić użycia adrenaliny;
- Glikokortykosteroidy są lekami stosowanymi w drugim rzucie anafilaksji;
- Glukagon i antagoniści receptorów  $H_2$  nie powinny być podawane u dzieci ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych;
- Adrenalina do samodzielnego podawania (ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz) stanowi podstawowe narzędzie postępowania w rozpoznanej anafilaksji. Autorzy wytycznych zwracają w szczególności uwagę na konieczność edukacji chorego w zakresie użytkowania adrenaliny do samodzielnego podania (ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz),
- Wskazaniem do jej przepisania są wcześniejsze reakcje ze strony układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego na pokarmy, lateks lub użądlenia; anafilaksję wywołaną wysiłkiem oraz anafilaksją idiopatyczną; dzieci z alergią na pokarmy i astmą,
- Względnym wskazaniem do przepisania adrenaliny do samodzielnego podawania (ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz) są: wcześniejsze reakcje po kontakcie z małą ilością alergenu pokarmowego, wcześniejsze łagodne reakcje anafilaktyczne po orzeszkach ziemnych,

odległość miejsca zamieszkania od pomocy medycznej, reakcje pokarmowe u nastolatków.

*European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014 [5]*

Najnowsze europejskie wytyczne leczenia anafilaksji zostały przygotowane przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej.

W pierwszym etapie leczenia anafilaksji zaleca się:

- Adrenalinę, która stanowi potencjalnie ratujący życie lek i dlatego musi być niezwłocznie podana, jako lek pierwszego rzutu w leczeniu nagłych przypadków anafilaksji (poziom dowodów IV, stopień rekomendacji C);
- Wczesne podanie adrenaliny należy dostosowywać indywidualnie, gdy u pacjenta stwierdzono reakcje uczuleniową, która może rozwinąć się w anafilaksję (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Adrenalina powinna być podawana przez wstrzyknięcie domięśniowe w połowie zewnętrznej części uda (poziom dowodów I, stopień rekomendacji B);
- Dodatkowe wstrzyknięcie adrenaliny może zostać wykonane po 5 minutach od podania pierwszej dawki leku (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Przy braku odpowiedzi na 2 lub więcej dawek adrenaliny domięśniowo, należy rozważyć podanie adrenaliny we wlewie, który może być wykonany wyłącznie przez doświadczony personel medyczny (poziom dowodów IV, stopień rekomendacji D);

Pozostałe interwencje (II linia):

- Czynniki wyzwalające anafilaksję powinny być usunięte (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Pomoc powinna zostać wezwana jak najszybciej włącznie z oceną stanu pacjenta (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Pacjenta, który doświadczył epizodu anafilaksji i jest niestabilny krążeniowo należy umieścić w pozycji leżącej z podniesionymi kończynami dolnymi. Pacjent powinien przyjąć pozycję siedzącą w przypadku, gdy wystąpią u niego duszności, natomiast pozycję boczną ustaloną w przypadku, gdy jest nieprzytomny (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Dostarczenie tlenu o wysokiej koncentracji za pomocą maski u wszystkich pacjentów z epizodem anafilaksji (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Dostarczenie płynów dożylnie (krystaloidy) u pacjentów z niestabilnością układu krążenia (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);



- Wziewne  $\beta$ -2 mimetyki stosowane są, gdy wystąpią objawy skurczu oskrzeli (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);

Pozostałe interwencje (III linia):

- Doustne leki przeciwhistaminowe H1 i H2, mogą złagodzić objawy skórne anafilaksji (poziom dowodów I, stopień rekomendacji B);
- Systemowe glikokortykosteroidy mogą zmniejszać ryzyko późnych objawów ze strony układu oddechowego. Wysokie dawki glikokortykosteroidów w postaci nebulizacji mogą przynosić korzyści w przypadku niedrożności górnych dróg oddechowych (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);

Monitorowanie i wypisanie ze szpitala:

- Pacjenci z upośledzoną czynnością oddechową powinni być ściśle monitorowani przez przynajmniej 6-8 godzin, natomiast pacjenci z niestabilnością krążeniową powinni być monitorowani przez 12-25 godzin (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Przed wypisaniem ze szpitala powinno określić się przyszłe ryzyko anafilaksji i przepisać receptę na adrenalinę w ampułkostrzykawce (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D);
- Pacjenci przy wypisie ze szpitala powinni otrzymać dokładne instrukcje jak należy postępować w przypadku wystąpienia nawrotu anafilaksji. Ponadto, powinni uzyskać informacje jak unikać alergenu i dokładny opis instrukcji dotyczący korzystania z ampułkostrzykawki z adrenaliną. Pacjent powinien być pod stałą obserwacją lekarzy specjalistów i alergologów (poziom dowodów V, stopień rekomendacji D).

*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology 2010 [12]*

W amerykańskich wytycznych zaprezentowano ocenę i postępowanie terapeutyczne u pacjentów z epizodami anafilaksji w wywiadzie chorobowym.

- Historia choroby jest najważniejszym narzędziem przy określeniu czy pacjent miał anafilaksję i co było jej przyczyną (siła rekomendacji C);
- Należy rozważyć dokładną diagnostykę w celu wykluczenia innych zaburzeń (siła rekomendacji C);
- Badania laboratoryjne mogą być pomocne w celu potwierdzenia anafilaksji lub wykluczenia innych przyczyn (tryptaza w osoczu) (siła rekomendacji B);
- U pacjentów z wcześniejszym epizodem anafilaktycznym niezbędna jest edukacja. Podkreślenie na początku leczenia jak należy stosować adrenalinę w ampułkostrzykawce, noszenie identyfikatora oraz numeru telefonu do pogotowia ratunkowego (siła rekomendacji C);

- Szybkie rozpoznawanie oznak i objawów anafilaksji ma kluczowe znaczenie. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek wątpliwości, to na ogół należy podać adrenalinę (siła rekomendacji C);
- Adrenalina jest najważniejszym lekiem podawanym w leczeniu anafilaksji. Adrenalina jest lekiem z wyboru, a odpowiednia jej dawka powinna być podana niezwłocznie na początku widocznej reakcji anafilaktycznej (siła rekomendacji C);
- Podanie koloidu lub krystaloidów i szybki transport do szpitala są niezbędne u pacjentów niestabilnych lub opornych na leczenie początkowe anafilaksji (siła rekomendacji C);
- Adrenalina dożylnie powinna zostać podana w przypadku, gdy jest niska odpowiedź na leczenie adrenaliną podaną domięśniowo lub podskórnie. Ponadto, adrenalina podawana dożylnie jest wskazana u pacjentów, u których występują epizody arytmii;
- Tlen należy podawać w przypadku utrzymywania się długotrwałej reakcji anafilaktycznej;
- Pacjenci z utrzymującym się niedociśnieniem tętniczym pomimo podania adrenaliny powinny dostarczyć się im koloidy lub krystaloidy;
- U pacjentów ze skurczem oskrzeli należy podać wziewne leki beta adrenergiczne;
- Zastosowanie wazopresorów (dopamina) w celu utrzymania ciśnienia skurczowego >90 mmHg, jeśli podanie adrenaliny nie załagodzi niedociśnienia;
- Leki przeciwhistaminowe są stosowane, jako terapia wspomagająca i określane, jako leki II rzutu stosowane po podaniu adrenaliny (przydane do zmniejszenia objawów skórnych i sercowo-naczyniowych);
- Kortykosteroidy okazały się nieskuteczne w leczeniu ostrej fazy anafilaksji, natomiast można zastosować je w zapobieganiu przewlekłej anafilaksji;

#### Anafilaksja wywołana pożywieniem:

- Wykazano dużą skuteczność epinefryny w początkowym leczeniu anafilaksji pokarmowej, ale mogą być wymagane kolejne dawki (siła rekomendacji C);
- Dłuższa obserwacja pacjenta jest niezbędna w przypadku, gdy u chorego stwierdzono anafilaksję wywołaną przez pokarm (siła rekomendacji C)

#### Anafilaksja idiopatyczna

- Empiryczne zastosowanie doustnych kortykosteroidów w połączeniu z antagonistami H<sub>1</sub> wykazało zmniejszenie częstotliwości nasilenia epizodów (siła rekomendacji C);

- Pacjenci z anafilaksją idiopatyczną powinni nosić ze sobą adrenalinę w ampułkostrzykawce (siła rekomendacji C);

#### Anafilaksja wywołana jadem owadów

- Pacjenci z epizodem anafilaksji w historii choroby powinni nosić ze sobą adrenalinę w postaci ampułkostrzykawki oraz otrzymać instrukcje właściwego jej użytkowania (siła rekomendacji A);
- Immunoterapia swoistym jadem owadów powinna zostać zastosowana u pacjentów z systemową wrażliwością na owady kłujące (siła rekomendacji B)

#### Prewencja w anafilaksji

- Zapobieganie anafilaksji powinno być dostosowywane indywidualnie biorąc pod uwagę wiek, płeć, warunki mieszkaniowe, aktywność fizyczną oraz dostęp do opieki medycznej (siła rekomendacji C);
- Immunoterapia swoistym jadem owadów jest skuteczna u 98% pacjentów, którzy mieli w przeszłości epizody anafilaksji wywołane jadem owadów (siła rekomendacji A);
- Pacjent z epizodem anafilaksji idiopatycznej powinien być poinformowany o metodach zapobiegania anafilaksji (siła rekomendacji C);
- Profilaktykę farmakologiczną należy stosować w wybranych sytuacjach na przykład w celu zapobiegania powtarzającym się reakcjom anafilaktycznym spowodowanym podawaniem radiograficznych środków kontrastowych i fluoresceiny, jak również w celu zapobiegania idiopatycznej anafilaksji. Ponadto, w tych szczególnych sytuacjach, profilaktyczne podawanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych znacznie zmniejsza występowanie kolejnych reakcji anafilaktycznych (siła rekomendacji C);
- Edukacja pacjenta może być najważniejszym narzędziem prewencyjnym (siła rekomendacji B);

#### *NICE 2011 [13]*

W wytycznych *NICE 2011* zaprezentowano ocenę epizodów anafilaktycznych i postępowania w nagłych przypadkach.

- Udokumentowane ostre objawy kliniczne podejrzenia reakcji anafilaktycznej, czyli problemy związane z drogami oddechowymi (w gardle lub obrzęk krtani), problemy z oddychaniem (skurcz oskrzeli) lub krążeniowe (niedociśnienie, tachykardia). W większości przypadków problemy związane ze zmianami błon śluzowych);
- Rejestrowanie czasu zapoczątkowania reakcji anafilaktycznej;
- Zidentyfikowanie objawów wyzwalających reakcję anafilaktyczną;

- U osób dorosłych i młodzieży w wieku >16 r.ż. należy oznaczyć tryptazę w osoczu; u dzieci poniżej < 16 r.ż. oznaczenie tryptazy w osoczu, jeśli przyczyną reakcji anafilaktycznej jest jad owada, leki lub przyczyna nieznana;
- Dorosłych i młodzież w wieku 16 lat, którzy otrzymali leczenie dorażne należy obserwować przez 6-12 godzin od wystąpienia objawów, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Osoby z reakcją anafilaktyczną, która została szybko opanowana można obserwować krócej pod warunkiem, iż otrzymają oni odpowiednią opiekę przez wypisem ze szpitala;
- Dzieci poniżej 16 r.ż. należy przyjąć na odpowiedni oddział pediatryczny;
- Po wypisie ze szpitala należy pacjenta objąć odpowiednią opieką specjalistyczną,
- Przepisanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu;
- Pacjenci przy wypisie ze szpitala powinni otrzymać dokładne instrukcje jak należy postępować w przypadku wystąpienia nawrotu anafilaksji oraz jak należy używać adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

*Working Group of the Resuscitation Council (UK) [14, 15]*

- Według Angielskiej Rady Resuscytacji częstość występowania reakcji anafilaktycznej rośnie.
- Reakcja anafilaktyczna zagrażająca życiu charakteryzuje się problemami ze strony dróg oddechowych, problemami krążeniowymi oraz problemami związanymi ze skórą i zmianami śluzowymi;
- Do rozpoznania i leczenia anafilaksji należy używać schematu badania ABCDE (A - ocena drożności dróg oddechowych (ang. *airway*); B - ocena układu oddechowego (ang. *breathing*); C - ocena układu krążenia (ang. *Circulation*, D - ocena stanu centralnego systemu nerwowego (ang. *disability*); E - ekspozycja (ang. *exposure*);
- Badania z randomizacją nie są łatwe do przeprowadzenia w przypadku anafilaksji. Istnieją jednak przeglądy systematyczne z dostępnymi dowodami i doświadczenia klinicystów umożliwiające sformułowanie wytycznych;
- Dokładne leczenie zależy od położenia pacjenta, dostępnych urządzeń medycznych i leków oraz umiejętności i doświadczenia leczenia reakcji anafilaktycznej;
- Wczesne podanie adrenaliny w postaci domięśniowej jest leczeniem z wyboru u pacjentów z reakcją anafilaktyczną;
- Adrenalina podawana dożylnie może być podawana wyłącznie przez specjalistów;

- 
- Wszystkich pacjentów z podejrzeniem reakcji anafilaktycznych należy skierować do alergologa;
  - Osoby z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej powinny nosić ze sobą adrenalinę w autowstrzykiwaczu oraz powinny przejść odpowiednie szkolenie z jego stosowania.

## 6 Charakterystyka ocenianej interwencji

### 6.1 Mechanizm działania

Adrenalina to naturalnie występująca katecholamina wydzielana przez rdzeń nadnerczy w odpowiedzi na wysiłek lub stres. Jest to sympatykomimetyczna amina, która silnie pobudza receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne i dlatego jej działanie na narządy docelowe jest złożone. Jest to lek z wyboru w przypadku szybkiego łagodzenia reakcji nadwrażliwości (na alergeny) lub w przypadku anafilaksji idiopatycznej lub powysiłkowej.

Adrenalina silnie zwęża naczynia krwionośne w wyniku pobudzenia receptorów alfa. Przeciwdziała to rozszerzaniu naczyń krwionośnych i zwiększonej przepuszczalności naczyń, które prowadzą do utraty płynu wewnątrznaczyniowego i niedociśnieniu, i są głównymi cechami farmakotoksycznymi wstrząsu anafilaktycznego. Poprzez pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych znajdujących się w oskrzelach, adrenalina silnie rozszerza oskrzela, co łagodzi świszczący oddech i duszności.

Adrenalina łagodzi również świąd, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy związane z anafilaksją.

Adrenalina ulega szybkiej inaktywacji w organizmie, głównie w wątrobie przez enzymy COMT (katecholo-O-metylotransferazę) i MAO (oksydazę monoaminową). Duża część dawki adrenaliny jest wydalana w postaci metabolitów w moczu. Okres półtrwania wynosi około 2 do 3 minut. Jednakże po wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym miejscowe zwężenie naczyń może opóźnić wchłanianie, przez co działanie może być dłuższe niż wynika to z okresu półtrwania [1].

### 6.2 Wskazanie

Adrenalina WZF® jest wskazana w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej [1].

### 6.3 Dawkowanie

Ampułkostrzykawka ma blokadę umożliwiającą podanie jednorazowej dawki 300 mikrogramów adrenaliny. Ze względu na stabilność produktu ampułkostrzykawka zawiera 1 ml roztworu. Po podaniu dawki leku

w ampułkostrzykawce pozostaje 0,7 ml roztworu, ale ampułkostrzykawka nie nadaje się do ponownego użytku i należy ją w bezpieczny sposób usunąć.

Preparat należy podawać natychmiast po wystąpieniu objawów ciężkiej reakcji alergicznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego). Mogą one wystąpić w ciągu kilku minut od zetknięcia się z alergenem i zazwyczaj są to: pokrzywka, zaczerwienienie lub obrzęk naczyńnioruchowy. Objawy o ciężkim przebiegu obejmują układ oddechowy i krążenia.

Preparat należy wstrzykiwać tylko w mięsień w przednio-bocznej części uda, nie wstrzykiwać w mięśnie pośladka. Miejsce, w które wstrzyknięto preparat należy lekko masować przez 10 sekund po wykonaniu iniekcji.

Zazwyczaj stosuje się od 0,005 mg/kg mc do 0,01 mg/kg mc, jednak w niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie większej dawki.

*Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg:* zazwyczaj stosuje się 300 mikrogramów (0,3 ml). U dorosłych o większej niż przeciętna masie ciała może być konieczne powtórne wstrzyknięcie, aby odwrócić skutki reakcji alergicznej. W niektórych przypadkach pojedyncza dawka adrenaliny może być niewystarczająca do całkowitego odwrócenia skutków ostrej reakcji alergicznej. U tych pacjentów wstrzyknięcie dodatkowej dawki (z innej ampułkostrzykawki) może być wykonane po 10-15 minutach.

*Dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg* nie można podać dawki mniejszej niż 300 mikrogramów z odpowiednią dokładnością ze względu na konstrukcję ampułkostrzykawki. Dlatego też mniejsze dawki mogą być stosowane wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu i pod kontrolą lekarza.

Preparat należy wstrzykiwać wyłącznie domięśniowo [1].

## 6.4 Przeciwwskazania

W stanach zagrożenia życia nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania adrenaliny.

Nadwrażliwość na adrenalinę lub którykolwiek ze składników preparatu.

## 6.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów, którym przepisano preparat należy poinformować o sposobie podawania oraz pouczyć, w jakich sytuacjach preparat należy stosować.

- Preparat jest przeznaczony do stosowania w sytuacjach zagrożenia życia, wynikającego z wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, w tym wstrząsu anafilaktycznego powinni nosić przy sobie preparat (w obowiązującym

terminie ważności dopuszcza się przechowywanie produktu leczniczego przez okres 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C). Po zastosowaniu preparatu pacjent powinien natychmiast uzyskać pomoc lekarską [1].

Należy zachować ostrożność:

- U chorych z chorobą serca, sercem płucnym, zaburzeniami rytmu serca lub tachykardią;
- U pacjentów z nadczynnością tarczycy;
- U chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi;
- U chorych z guzem chromochłonnym;
- U chorych z wysokim ciśnieniem śródgałkowym;
- U chorych z ciężką niewydolnością nerek;
- U chorych z gruczolakiem gruczołu krokowego prowadzącym do zalegania moczu,
- U chorych z hiperkalcemią, hipokaliemią, cukrzycą,
- U pacjentów w podeszłym wieku oraz u kobiet w ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu adrenaliny.

Preparat zawiera pirosiarczyn sodu, który może wywołać reakcje alergiczne, w tym również objawy anafilaktyczne i skurcz oskrzeli u osób z nadwrażliwością, szczególnie u osób z astmą w wywiadzie. Pacjentów z tymi schorzeniami należy dokładnie poinstruować odnośnie okoliczności, w których mogą stosować preparat.

W przypadku wykonywania wstrzykiwań w to samo miejsce może wystąpić martwica, spowodowana zwężeniem naczyń krwionośnych. Przypadkowe wstrzyknięcie do naczynia może spowodować krwotok mózgowy, spowodowany nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Przypadkowe wstrzyknięcie w rękę lub stopy może wywołać nagłe zmniejszenie przepływu krwi do przylegających tkanek w wyniku zwężenia naczyń [1].

## 6.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Działanie adrenaliny mogą nasilać trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, mieszane selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, takie jak wenlafaksyna, sybutramina lub milnacypran oraz inhibitory monoaminoooksydazy (nagły wzrost ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca), inhibitory COMT, hormony tarczycy, teofilina, oksytocyna, leki parasympatykolytyczne, niektóre leki przeciwhistaminowe (difenhydramina, chlorfeniramina), lewodopa i alkohol.



- Podczas podawania adrenaliny i nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków może wystąpić ciężkie nadciśnienie tętnicze i bradykardia.
- Jednoczesne stosowanie leków sympatykomimetycznych i adrenaliny może nasilać działanie adrenaliny.
- Preparat należy stosować ostrożnie u osób przyjmujących preparaty, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, np. glikozydy naparstnicy, chinidyna, chlorowcowane środki znieczulające.
- Działaniu hipertensyjnemu adrenaliny można przeciwdziałać przez podanie szybko działających leków rozszerzających naczynia krwionośne lub preparatów blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne.
- Działanie przeciwanafilaktyczne może być antagonizowane przez leki  $\beta$ -adrenolityczne, szczególnie nieselektywne.
- Adrenalina hamuje wydzielanie insuliny, dlatego u osób z cukrzycą może być konieczne zwiększenie dawki insuliny lub innych leków hipoglikemicznych [1].

## 6.7 Informacje dotyczące rejestracji leku *Adrenalina WZF*

Tabela 6 Dane rejestracyjne dla produktu *Adrenalina WZF*<sup>®</sup> [1]

Informacje	Dane na temat produktu <i>Adrenalina WZF</i> <sup>®</sup>
Nazwa handlowa	<i>Adrenalina WZF</i> 300 mikrogramów/0,3 ml
Substancja czynna	Epinefryna
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Droga podania	Domięśniowo (i.m.)
Postać leku	Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty roztwór.
Zawartość opakowania	Jedna ampułkostrzykawka szklana zawierająca 1 ml roztworu, zamknięta korkiem gumowym z zamontowanym popychaczem i blokadą umożliwiającą podanie jednorazowej dawki 300 mikrogramów adrenaliny. Ampułkostrzykawka jest pakowana w blister z folii PVC i papieru i umieszczona w tekturowym pudełku.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 10697
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki adrenergiczne i dopaminergiczne
Kod ATC	C01CA24
Data dopuszczenia do obrotu	30.04.2004 r.

Informacje	Dane na temat produktu <i>Adrenalina WZF</i> <sup>®</sup>
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego	16.12.2008-r.
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

Adrenalina do samodzielnego podawania (ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz) jest zatwierdzana w ramach procedur krajowych we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej [16].

*Adrenalina WZF* podawana w postaci domięśniowej w dawce 0,3 ml, jako roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce otrzymała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w dniu 30 kwietnia 2004 roku [1].

## 6.8 Rekomendacje kliniczne dla epinefryny

Przegląd rekomendacji oceny technologii medycznych (europejskich i światowych) w zakresie stosowania adrenaliny do samodzielnego podania (ampułkostrzykawka/autowstrzykiwacz) przeprowadzono na stronach agencji:

- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [17],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [18],
- *Public Health Agency of Canada* [19],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [36],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [20],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [21],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [22],
- IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [23],
- HAS (*Haute Autorite de Sante*) [24].

Tabela 7 Rekomendacje refundacyjne

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja
AOTM	Polska	Nie odnaleziono
IQWiG	Niemcy	Nie odnaleziono
IRF	Dania	Nie odnaleziono

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja
Public Health Agency of Canada [25]	Kanada/2014	Rekomendowana w leczeniu anafilaksji, gdzie jej niezwłocznie podanie jest priorytetem i nie powinno być opóźnione. Adrenalina jest lekiem z wyboru w leczeniu anafilaksji w środowiskach lokalnych i opieki zdrowotnej, ponieważ zapobiega i łagodzi obrzęk górnych dróg oddechowych, niedociśnienie tętnicze i wstrząs. Dostępne adrenaliny do samodzielnego podawania: (Allerject™, Anapen®, EpiPen®, Twinject®)
NICE [13]	Anglia/2011	Adrenalina rekomendowana, jako leczenie doraźne u pacjentów z podejrzeniem anafilaksji. Adrenalina stosowana w postaci ampułkostrzykawki, jako środek tymczasowy przed wizytą u specjalisty alergologa (szpital).
SMC [26]	Szkocja/2011	Pozytywna rekomendacja dla produktu Jext 150 i 300 mg, jako roztwór do wstrzykiwań w autowstrzykiwaczu. Adrenalina rekomendowana w leczeniu ostrych, nagłych i ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, żywności, leków i innych alergenów, jak również reakcje anafilaktyczne idiopatyczne lub anafilaksja indukowana przez wysiłek fizyczny.
PBAC [27,28, 29, 30]	Australia 2003/2006^/2010*/2011*	Pozytywne rekomendacje zostały wydane dla 2 produktów EpiPen® i Anapen®. Adrenalina rekomendowana w leczeniu nagłych przypadków ostrych reakcji alergicznych anafilaksji wynikających z reakcji na użądlenia owadów, żywność, leki lub inne alergeny. Dostęp do adrenaliny w sytuacji, gdy pacjent jest przyjęty do szpitala w leczeniu anafilaksji^. Rekomendacja pozytywna została oparta na podstawie akceptowalnych całkowitych współczynników kosztów-efektywność, chociaż oszacowane inkrementalne współczynniki koszty-efektywność były wysokie i niepewne.
PTAC [31, 32]	Nowa Zelandia/2005/^2014*	Rekomendacja pozytywna wydana dla produktu EpiPen®. Produkt EpiPen® został wpisany na listę, jako lek o średnim priorytecie.^ Adrenalina w autowstrzykiwaczu jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z alergią na jad pszczoły i osy.*
HAS [3334]	Francja/2014	Dwie pozytywne rekomendacje: Anapen® i EpiPen®. Adrenalina rekomendowana jest w leczeniu doraźnym objawów wstrząsu anafilaktycznego spowodowanego przez alergię na orzeszki ziemne lub inne jedzenie, leki, w leczeniu anafilaksji idiopatycznej lub anafilaksji wywołanej przez wysiłek fizyczny. Dodatkowo, zaznaczono, iż EpiPen® w autowstrzykiwaczu jest bezpośrednio wskazany do stosowania u pacjentów, którzy mają wysokie ryzyko ciężkich reakcji alergicznych, w tym zaznaczone w historii choroby.

Zidentyfikowano 7 pozytywnych rekomendacji dla adrenaliny do samodzielnego podania w autowstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce. W większości pozytywne rekomendacje zostały wydane dla produktu EpiPen® i Anapen®.

Na odnaleziono rekomendacji na stronach agencji: polskiej, duńskiej i niemieckiej.

## 6.9 Decyzje refundacyjne dla epinefryny

Decyzje refundacyjne były poszukiwane w oparciu o informacje związane z:

- Biuletynem Informacji o Lekach/Zespół Gospodarki Lekami (Polska) [35],
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [37],
- PBS (Australia) [38],
- *Danish Medicines Agency* (Dania) [39],
- TLV, *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* (Szwecja) [40];
- *Medicijnkosten* (Holandia) [41];
- *Medical Product Database* (Kela, Finlandia) [42],
- *Open Drug Database* (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [43],
- *Agenzia Italiana del Farmac* (Włochy) [44],
- *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [45].

Uwzględniono wszystkie preparaty zawierające epinefrynę przeznaczone do samodzielnego podania czyli w postaci ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza.

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 8 Decyzje refundacyjne

Kraj	Decyzja refundacyjna
Polska	Brak refundacji
Nowa Zelandia	Nie odnaleziono
Australia	Refundacja dla produktów Epipen Junior <sup>®</sup> , Epipen <sup>®</sup> i Anapen <sup>®</sup> .
Szwecja	Dotacja dla produktów Epipen <sup>®</sup> , Epipen Junior <sup>®</sup> , Anapen <sup>®</sup> , Anapen Junior <sup>®</sup> , Jext <sup>®</sup> , Emerade <sup>®</sup> .
Dania	Pełna refundacja dla produktów: Epipen <sup>®</sup> i Epipen Junior <sup>®</sup> w dawkach 0,1 ml i 0,3 ml.
Holandia	Pełna refundacja dla produktów Epipen <sup>®</sup> i Anapen <sup>®</sup> w autowstrzykiwaczu.
Finlandia	Refundacja podstawowa (zwrot 35% kosztów) dla produktu Epipen <sup>®</sup> i Epipen Junior <sup>®</sup> w ampułkostrzykawce w dawkach 0,15 ml i 0,3 ml.
Niemiecka część Szwajcarii	10% refundacja dla produktów Epipen <sup>®</sup> i Epipen Junior <sup>®</sup> w ampułkostrzykawce w dawkach 0,3 i 0,5 ml.
Belgia	Refundowane produkty Epipen <sup>®</sup> (0,3 ml) i Jext <sup>®</sup> (0,3 ml/0,15 ml) w ampułkostrzykawkach.
Włochy	Nie odnaleziono
Hiszpania	Nie odnaleziono

W Polsce jedynym refundowanym preparatem zawierającym epinefrynę jest Adrenalina WZF 0,1% jako roztwór do wstrzyknięć.

## 7 Alternatywne świadczenia

### 7.1 Uzasadnienie komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [46].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [50].

Zgodnie ze schematem postępowania terapeutycznego zaproponowanym w przeglądzie systematycznym *Armstrong 2014* [52] przygotowanym dla NICE istnieją 4 możliwe schematy postępowania u pacjentów z wcześniejszym epizodem anafilaktycznym:

- opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, lekarz POZ) bez wypisania recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) plus wypisanie recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) bez przepisania recepty na adrenalinę domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) plus przepisanie adrenaliny domięśniowo w ampułkostrzykawce.

Wyżej przedstawione schematy postępowania zostały potwierdzone przez eksperta medycznego [redacted] (w drodze konsultacji bezpośrednich), jako schematy terapeutyczne mające zastosowanie również w polskiej praktyce medycznej.

Zgodnie ze światowymi [9] i europejskimi [5] wytycznymi leczenia anafilaksji adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia

życia. W wytycznych klinicznych zaznacza się, iż stanowi ona jedyny i najważniejszy lek używany w leczeniu anafilaksji. Ponadto, adrenalina w ampułkostrzykawkach lub autowstrzykiwaczu do samodzielnego podawania wstrzykiwana wyłącznie domięśniowo jest uznana za lek pierwszego wyboru w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego.

Wg opinii eksperta medycznego [redacted] nie ma alternatywnego leku dla adrenaliny podawanej w ampułkostrzykawce lub autowstrzykiwaczu w leczeniu doraźnym, ostrych reakcji anafilaktycznych (anafilaksji).

Adrenalina może być również podawana podskórnie, domięśniowo, dożylnie lub w postaci nebulizacji.

W przypadku wystąpienia objawów anafilaksji (reakcja  $\geq$  II°) należy niezwłocznie podać adrenalinę domięśniowo, za pomocą ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza. Podanie adrenaliny domięśniowo jest lepiej tolerowane przez pacjentów, ze względu na możliwość powikłań sercowo-naczyniowych, niż podanie dożylne, poza tym pozwala na uzyskanie czasu na założenie dostępu żylnego w przypadku jego braku. Adrenalinę podaje się dożylnie w przypadkach pełnoobjawowego wstrząsu anafilaktycznego tylko w formie rozcieńczonej. W przypadku podawania adrenaliny podskórnej jej czas uwalniania jest również wolniejszy od podania domięśniowego. W przypadku obturacji górnych lub dolnych dróg oddechowych adrenalina może być podawana dodatkowo w postaci nebulizacji, co prowadzi do zmniejszenia obrzęku błony śluzowej i rozkurczu oskrzeli [3].

Mając na uwadze światowe i europejskie wytyczne kliniczne leczenia anafilaksji oraz opinię eksperta medycznego można stwierdzić, iż nie istnieje alternatywna interwencja dla adrenaliny stosowanej domięśniowo w ampułkostrzykawce do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) zagrażających życiu.

Zgodnie ze schematem postępowania w leczeniu epizodów anafilaksji przy braku dostępu do adrenaliny (nie przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce lub przy jej braku w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej) należy niezwłocznie zadzwonić na pogotowie ratunkowe, a adrenalina może być następnie podana przez personel medyczny [4, 5, 9].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparator można uznać brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego (tj. nie wypisanie recepty na adrenalinę przez lekarza POZ lub alergologa). Następnie adrenalina może być podana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w szpitalnym oddziale ratunkowym, SOR). Wybór

interwencji alternatywnej stanowi aktualną praktykę kliniczną i został potwierdzony przez eksperta medycznego [REDACTED].

## 7.2 Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [50] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Obecnie w Polsce dostępne są 3 adrenaliny przeznaczone do samodzielnego podania w postaci ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza i nie znajdują się one na wykazie leków refundowanych [53, 54]:

- Adrenalina WZF® (roztwór do wstrzykiwań w postaci ampułkostrzykawki w dawce 0,3 ml/300 mikrogramów;
- Epipen® (roztwór do wstrzykiwań w postaci autowstrzykiwacza w dawkach: 0,15 ml/150 mikrogramów i 0,3 ml/300 mikrogramów;
- Anapen® (roztwór do wstrzykiwań w postaci ampułkostrzykawki w dawce: 0,15 ml/150 mikrogramów i 0,3 ml/300 mikrogramów.

Jedyną epinefryną, jaka w chwili obecnej jest finansowana ze środków publicznych jest Adrenalina WZF 0,1% dostępna, jako roztwór do wstrzykiwań w ampułce w dawce 1 mg/1 ml. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 3,20 zł.

Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i ulotką dla pacjenta, adrenalina WZF 0,1% może być podawana wyłącznie przez lekarza [60]. Ponadto, wskazaniem do jej stosowania oprócz wstrząsu anafilaktycznego jest: nagłe zatrzymanie krążenia (resuscytacja krążeniowo-oddechowa); napad astmy oskrzelowej; ciężka bradykardia; wstrząs kardiogeny czyli jednostki chorobowe o wysokim stopniu zagrożenia życia, w których nie można zastosować adrenaliny samodzielnie. Zatem adrenalina 0,1% nie może stanowić alternatywy dla adrenaliny do samodzielnego natychmiastowego podawania [59].

### *Dawkowanie*

Preparat można podawać podskórnie, domięśniowo, dożylnie.

We wstrząsie anafilaktycznym oraz w ostrych reakcjach anafilaktycznych u dorosłych podawana jest domięśniowo lub podskórnie 0,3 - 0,5 mg. W ciężkich przypadkach nawet 1 mg w dawce jednorazowej. We wstrząsie anafilaktycznym preferowana jest domięśniowa droga podania. W razie potrzeby dawki mogą być powtarzane, co 10-15 minut, a w uzasadnionych

---

przypadkach nawet, co 5 min. Powoli dożylnie 0,3 - 1 mg po rozcieńczeniu (10 krotnym lub większym). Podanie dożylnie jest zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów w ciężkim, zagrażającym życiu wstrząsie lub w sytuacjach szczególnych, np. w trakcie znieczulenia ogólnego.

Natomiast u dzieci domięśniowo lub podskórnio 10 µg/kg mc., maksymalnie jednorazowo do 0,5 mg. We wstrząsie anafilaktycznym preferowana jest domięśniowa droga podania. W razie potrzeby dawki mogą być powtarzane, co 10 - 15 minut. Powoli dożylnie 10 µg/kg mc. po rozcieńczeniu (10-krotnym lub większym). Podanie dożylnie jest zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów w ciężkim, zagrażającym życiu wstrząsie lub w sytuacjach szczególnych - np. w trakcie znieczulenia ogólnego [59].



## 8 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [46] ocenianymi punktami końcowymi w analizie klinicznej powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

Najgroźniejszym powikłaniem reakcji anafilaktycznej jest zgon pacjenta, który występuje zwykle w ciągu kilku minut od początku objawów, rzadko bywa opisywany później [47].

Ciężka anafilaksja może być związana z dłuższą hospitalizacją. W badaniu *Banerji 2013* [57] obserwacją objęto kohortę 716 pacjentów (mediana 48 lat), którzy z powodu anafilaksji wywołanej lekami wymagali pomocy w szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (około 30%). Mediana czasu trwania hospitalizacji wyniosła 3 dni (1-6 dni), 41% pacjentów było objętych leczeniem w ramach intensywnej terapii. Anafilaksja, aż u 23% pacjentów hospitalizowanych związana była z niewydolnością układu krążenia a 4% pacjentów wymagało reanimacji. Warto podkreślić, iż u 4% pacjentów, w związku z przebyłym epizodem anafilaksji konieczna była dalsza hospitalizacja (inny szpital lub oddział). Powyższe dane dotyczą pacjentów z anafilaksją związaną z lekami, należy jednak mieć na uwadze, iż prawdopodobieństwo, iż czynnikiem wyzwalającym anafilaksje u osób dorosłych są leki jest najwyższe z pośród pozostałych czynników i wynosi 44,1% [58]. Potwierdzeniem powyższych danych są również wyniki pierwszego europejskiego badania: *Network of Severe Allergic Reactions (NORA)*, w którym udział wzięło 10 Europejskich Państw w tym również Polska. W badaniu, aż 38,3% pacjentów miało zdiagnozowaną poważną anafilaksję o nasileniu III-IV (według klasyfikacji Ring), a więc obejmujące między innymi zatrzymanie pracy serca, oddychania, co może wiązać się z dłuższym niż 2 dni czasem hospitalizacji.

W opracowaniu *Simons 2010* [48] zwrócono również uwagę na opóźnienia we wstrzyknięciu adrenaliny, która jest związana ze zgonami lub dłuższą hospitalizacją z powodu anafilaksji.

W przeglądzie systematycznym *Rubin 2014* starano się określić i ocenić punkty końcowe stosowane w badaniach z randomizacją przeprowadzonych w leczeniu anafilaksji u dzieci. W wyniku wyszukiwania baz medycznych: *MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and CINAHL* do 2012 roku nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań w leczeniu anafilaksji u dzieci. Autorzy podkreślają, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia.

Według *Rubin 2014* [49] oraz wytycznych Angielskiej Rady Resuscytacji [14], adrenalina jest jedynym lekiem z wyboru w leczeniu anafilaksji, choć nie ma badań z randomizacją wspierające jej stosowanie. Adrenalina jest podawana z logicznego punktu widzenia i jej zastosowanie jest poparte przez opinie ekspertów medycznych.

Potencjalne punkty końcowe, jakie powinny być oceniane w leczeniu anafilaksji wg *Rubin 2014*:

- Zgony;
- Długość hospitalizacji;
- Działania niepożądane

W publikacji *Cichocka-Jarosz 2014* [51] poruszono problem niskiego zaopatrzenia w adrenalinę po przebytych epizodach anafilaksji i użycia jej podczas następnych reakcji anafilaktycznych (*compliance*).

Za odpowiednie punkty końcowe uznano:

- Zgony;
- Długość hospitalizacji;
- Wskaźnik *compliance*;
- Poprawa pierwszych objawów anafilaksji;
- Czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaksji;
- Działania niepożądane.

## 9 Typ badania

Do analizy głównej, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [46], powinny zostać włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

Należy podkreślić, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia [48]. Głównym problemem etycznym jest potencjalne opóźnienie leczenia, które jest nie do przyjęcia w stanie klinicznym, który może doprowadzić do zgonu w ciągu kilku minut. W przypadku anafilaksji wywołanej lekami mediana czasu do zatrzymania akcji serca jest raportowana do 5 minut, w ciągu 15 minut występuje w przypadku anafilaksji wywołanej jadem owadów oraz do 30 minut w anafilaksji wywołanej pokarmem. Doprowadzenie do zgonu często przypisywane jest zbyt późnym wstrzyknięciem adrenaliny.

Z punktu widzenia klinicznego przeprowadzanie badań randomizowanych w anafilaksji jest również utrudnione. Głównym czynnikiem jest nieprzewidywalny charakter choroby, obejmujący nagłe wystąpienie subiektywnych wielosystemowych i niespecyficznych objawów, które mogą różnić się ciężkością oraz czasem trwania u różnych osób. Czas pojawienia się objawów zagrażających życiu po ekspozycji na dany czynnik wyzwalający może wynosić od minuty do godziny. Ponadto, brak jest dostępności do odpowiednich testów do potwierdzenia rozpoznania ostrych epizodów anafilaksji w diagnostyce.

Czynniki logistyczne wpływające na trudności z przeprowadzaniem badań klinicznych dotyczą m.in. nieaktualnej terminologii i definicji wstrząsu anafilaktycznego. Epizody anafilaksji często występują na poziomie lokalnej społeczności (np. dom, restauracja, szkoła), gdzie pacjenci często trafiają na oddział ratunkowy już po ustaniu wstrząsu anafilaktycznego.

Ponadto, trudno sobie wyobrazić badanie skuteczności leków z użyciem placebo we wstrząsie anafilaktycznym.

Trudno też, z uwagi na epizodyczny charakter anafilaksji, dobrze zaplanować badania obserwacyjne.

Należy nadmienić, iż wytyczne kliniczne oraz rekomendacje dla leków stosowanych w anafilaksji opierają się głównie na doświadczeniu praktycznym w kontakcie z narażonymi na wystąpienie anafilaksji. Autorzy wytycznych sami podkreślają, iż nie ma randomizowanych badań potwierdzających skuteczność stosowanego leczenia w anafilaksji. Najważniejsze informacje konieczne w zapobieganiu i skutecznym postępowaniu w anafilaksji obejmują: znajomość wczesnych objawów, umiejętność stosowania adrenaliny zarówno

przez personel medyczny, jak i przez rodziców dziecka oraz znajomość zachowań profilaktycznych [4, 6].

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ analiza kliniczna powinna zawierać porównanie, czyli przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia w tym brak badań randomizowanych w momencie wystąpienia anafilaksji do analizy głównej zostaną włączone badania najwyższej wiarygodności (obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, serie przypadków) dostępne w postaci pełnotekstowej.

W przypadku braku badań porównujących analizowane interwencje w analizie zostaną przedstawione badania zarówno dla adrenaliny w ampułkostrzykawce oraz interwencji alternatywnej z badań bez grupy kontrolnej.

Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej należy się spodziewać dowodów naukowych opartych na badaniach z zakresu skuteczności praktycznej.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa zostaną włączone komunikaty bezpieczeństwa ze stron: FDA, EMA oraz URPL. Zostaną przeanalizowane opisy przypadków, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu adrenaliny w ampułkostrzykawce lub w autowstrzykiwaczu.

## 10 Podsumowanie

Tabela 9 Elementy schematu PICOS

PICOS	
Populacja	Pacjenci $\geq 6$ r.ż. u których wystąpiły ostre reakcje alergiczne (anafilaksja)
Interwencja	Adrenalina podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza* do samodzielnego podania. *W celu identyfikacji wszystkich badań dla adrenaliny w leczeniu doraźnym
Komparator	Brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Następnie adrenalina jest podawana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w szpitalnym Oddziale Ratunkowym, SOR).
Punkty końcowe	Zgony, hospitalizacje, działania niepożądane, wskaźnik <i>compliance</i> , poprawa pierwszych objawów anafilaksji, czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaksji.
Typ badań	Ze względu na liczne ograniczenia w przeprowadzaniu badań randomizowanych w analizowanej jednostce chorobowej, jaką jest anafilaksja (trudności etyczne, kliniczne i logistyczne) do analizy głównej włączone zostaną badania najwyższej wiarygodności (obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej w tym serie przypadków) w postaci pełnotekstowej. W przypadku braku badań porównujących ocenianą interwencją z komparatorem w analizie zostaną przedstawione badania zarówno dla adrenaliny w ampułkostrzykawce oraz interwencji alternatywnej z badań bez grupy kontrolnej.  Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej należy się spodziewać dowodów naukowych opartych na badaniach z zakresu skuteczności praktycznej.  Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa zostaną włączone komunikaty bezpieczeństwa ze stron: FDA, EMA oraz URPL oraz badania na populacji osób z ryzykiem anafilaksji. Ponadto, zostanie przeprowadzone wyszukiwanie w bazach medycznych w celu identyfikacji opisów przypadków

## 11 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania

[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia anafilaksji w Polsce

## 12 Załączniki

Tabela 10 Poziomy rekomendacji *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* [5]

Poziom dowodów	Opis
Poziom I	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kliniczne
Poziom II	2 grupy, nierandomizowane badania kliniczne (kohortowe, case-control)
Poziom III	1 grupa, nierandomizowane badanie kliniczne (badanie pretest/protest)
Poziom IV	Badania opisowe obejmujące analizę punktów końcowych (serie przypadków)
Poziom V	Opisy przypadków i opinie ekspertów, recenzje i konsensusy
Stopień rekomendacji	Opis
Stopień A	Poziom spójności badań na poziomie I
Stopień B	Poziom spójności na poziomie I lub II lub ekstrapolacja badań na poziomie I
Stopień C	Badania na poziomie IV lub ekstrapolacja badań na poziomie II lub III
Stopień D	Dowody na poziomie V lub trudności ze spójnością lub niespójność badań na jakimkolwiek poziomie

Tabela 11 Siła rekomendacji *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology* 2010 [12]

Siła rekomendacji	Opis
A	Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I
B	Bezpośrednio na poziomie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane rekomendacji z dowodów na poziomie I
C	Bezpośrednio na poziomie dowodów kategorii III lub ekstrapolowane rekomendacji z dowodów na poziomie I lub II
D	Bezpośrednio na poziomie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane rekomendacji z dowodów na poziomie I, II lub III
LB	Na podstawie metod laboratoryjnych

## 13 Spis tabel

Tabela 1 Anafilaksja - dane epidemiologiczne .....	8
Tabela 2 Dane epidemiologiczne .....	9
Tabela 3 Objawy anafilaksji [2].....	12
Tabela 4 Skala nasilenia reakcji anafilaktycznych (skala <i>Ring i Messmer</i> ) [3].....	13
Tabela 5 Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji wg WAO [2, 11] .....	14
Tabela 6 Dane rejestracyjne dla produktu <i>Adrenalina WZF</i> ® [1].....	33
Tabela 7 Rekomendacje refundacyjne.....	34
Tabela 8 Decyzje refundacyjne .....	36
Tabela 9 Elementy schematu PICOS .....	45
Tabela 10 Poziomy rekomendacji <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> [5].....	47
Tabela 11 Siła rekomendacji <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2010 [12].....	47



## 14 Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF® 300 mikrogramów/roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
2. Szczeklik A. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2012, wyd.4.
3. Lachowska-Kotowska P., Grzywa-Celinska A., Prystupa A., Kotowski M., Celinski R. Anafilaksja – rozpoznawanie i leczenie w praktyce lekarskiej. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 2013, Tom 19, Nr 2, 99–102.
4. Jasmeet Soar, Gavin D. Perkins, Gamal Abbas, Zatrzymanie krążenia – postępowanie w sytuacjach szczególnych: zaburzenia elektrolitowe, zatrucia, tonięcie, przypadkowa hipotermia, hipertermia, astma, anafilaksja, zabiegi kardiochirurgiczne, urazy, ciąża, porażenie prądem. Wytyczne resuscytacji 2010. [www.prc.krakow.pl](http://www.prc.krakow.pl).
5. Muraro A, G. Roberts G, Worm M. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014 Aug;69(8):1026-45.
6. Muraro A, Roberts G, Clark A, The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy. 2007 Aug;62(8):857-71.
7. Panesar SS, Javad S, de Silva D. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013 Nov;68(11):1353-61.
8. Turner Paul J., Hazel Gowland M. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J Allergy Clin Immunol 2014.
9. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:193–204.
10. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy. 2013 Jul;68(7):929-37.
11. Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.1>.
12. Lieberman Phillip, Nicklas Richard A. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. J Allergy Clin Immunol 2010;126:477-80.
13. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. NICE clinical guideline 2011.
14. Soar Jasmeet, Pumphrey Richard, Cant Andrew. Emergency treatment of anaphylactic reactions—Guidelines for healthcare providers. Resuscitation (2008) 77, 157–169.
15. Soar Jasmeet. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers. Working Group of the Resuscitation Council (UK). January 2008.
16. EMA Adrenaline injectors. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Adrenaline\\_auto\\_injectors/human\\_referral\\_000367.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Adrenaline_auto_injectors/human_referral_000367.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>
18. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) <https://www.iqwig.de/en/home.2724.html>
19. Public Health Agency of Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/index-eng.php>
20. Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.health.gov.au>

22. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
23. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/>
24. Haute Autorité de Santé (HAS). [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil)
25. Canadian immunization guide part 2. Public Health Agency of Canada
26. Adrenaline tartrate 150 and 300 microgram solution for injection in a pre-filled pen (Jext®). (No: 687/11). 01 February 2011 (Issued 09 September 2011)
27. June 2003 PBAC Outcomes Positive Recommendations.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-06/positive-recommendations>
28. March 2006 PBAC Outcomes Positive Recommendations.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
29. March 2010 PBAC Outcomes Positive Recommendations  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/positive-recommendations>
30. November 2011 PBAC Outcomes Positive Recommendations.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positive-recommendations>
31. November 2005: PTAC minutes for web publishing. <http://www.pharmac.govt.nz/2005/11/01/1105.pdf>
32. PTAC meeting held on 8 & 9 May 2014 <http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2014-05.pdf>
33. Anapen 0,15, 0,30, 050 mg. Commission de la transparence Avis 23 avril 2014
34. Epipen 0,15, 030 mg.. Commission de la transparence Avis 8 janvier 2014
35. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/>
36. NICE UK. <http://www.nice.org.uk/>
37. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/>
38. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/>
39. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/>
40. TLV (Szwecja) <http://www.tlv.se/In-English/in-english/>
41. Medicijnkosten (Holandia); <https://www.medicijnkosten.nl/>
42. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/>
43. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/>
44. Agenzia Italiana del Farmac (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/>
45. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/>
46. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf)
47. Lockey R. Anafilaksja. Przegląd Alergologiczny tom 2. nr 3. marzec 2005
48. Simons F, Estelle R. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2010, 10:384–393
49. Rubin T, Clayton J. Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment. Rubin et al. BMC Pediatrics 2014, 14:158.

50. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
51. Cichocka-Jarosz E., Samoliński B. Anafilaksja jako ogólnoświatowy problem społeczny – wskazówki dla lekarzy POZ i pacjentów. *Alergologia Polska* 2014, SII-S-18.
52. Armstrong N, Wolff R, van Mastrigt G. A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. *Health Technology Assessment* 2013; Vol. 17: No. 17.
53. Baza Informacji o Lekach w Polsce Ministerstwa Zdrowia: <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start/> (stan na dzień 16.01.2015 r.).
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)
55. Cichocka-Jarosz E., Samoliński B. Anafilaksja jako ogólnoświatowy problem społeczny – wskazówki dla lekarzy POZ i pacjentów. *Alergologia Polska* 2014, s11–s18.
56. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2014 Dec 15.
57. Banerji A. Retrospective Study of Drug-induced Anaphylaxis Treated in the Emergency Department or Hospital: Patients. Characteristics, Management, and 1-Year Follow-up. (*J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:46-51.
58. Worm M. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 69 (2014) 1397–1404.
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF 0,1% (1 mg/ml) rozwór do wstrzyknięcia.
60. Ulotka dla pacjenta dla produktu: Adrenalina WZF 0,1% (1 mg/ml) rozwór do wstrzyknięcia