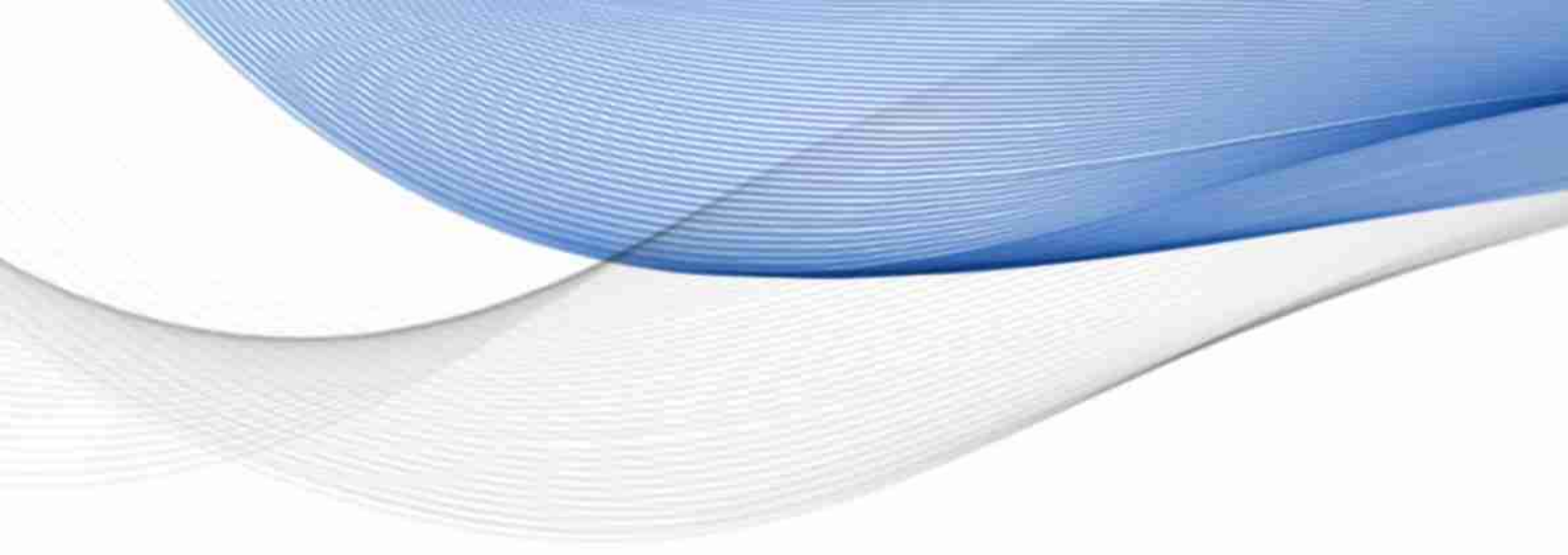




Epinefryna (EpiPen®) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergiczných (anafilaksji)

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Viatris Healthcare Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Viatris Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.1.1 Etiologia i patogeneza	9
2.1.2 Rozpoznanie	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie i powikłania	13
2.1.4 Epidemiologia	16
2.1.4.1 Zapadalność	16
2.1.4.2 Chorobowość.....	17
2.1.4.3 Śmiertelność	17
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	19
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
2.2 Wybór populacji docelowej	41
3 Interwencja - epinefryna (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior).....	42
3.1 Charakterystyka interwencji.....	42
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	44
3.1.2 Działania niepożądane	44
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	45
3.1.4 Kompetencje personelu.....	45
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	45
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce.....	45
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji	46
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla epinefryny	46
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	47
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	53
4 Komparator	55
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	55
4.2 Charakterystyka komparatorów	57
4.2.1 Charakterystyka adrenaliny (ampułko-strzykawka)	57
4.2.2 Status rejestracyjny komparatora	58
4.2.3 Działania niepożądane	58
4.2.4 Monitorowanie stosowania technologii	60

5	Efekty zdrowotne	61
6	Rodzaj i jakość dowodów	63
7	Podsumowanie	64
	Spis rycin	65
	Spis tabel	66
	Piśmiennictwo	67

Skróty i akronimy

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i>
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACAAI	<i>the American College of Allergy, Asthma, and Immunology</i>
ACSQHC	<i>Australian Commission on Safety and Quality in Health Care</i>
AIT	Immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
ALS	Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne (ang. <i>advanced life support</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCIA	<i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i>
BAT	Test aktywacji bazofilów (ang. <i>basophil activation test</i>)
BLS	Podstawowe zabiegi resuscytacyjne (ang. <i>basic life support</i>)
CCT	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRD	Diagnostyka oparta na komponentach alergenowych (ang. <i>component-resolved diagnostics</i>)
CSD-IA	Anafilaksja idiopatyczna steroidozależna (ang. <i>corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis</i>)
DGAKI	<i>German Society for Allergology and Clinical Immunology</i>
EAACI	Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ERC	Europejska Rada Resuscytacji (ang. <i>European Research Council</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
<i>i.m.</i>	Domięśniowo (ang. <i>intramuscularis</i>)
<i>i.v./IV</i>	Dożylnie (ang. <i>intravenosus</i>)
IA	Anafilaksja idiopatyczna (ang. <i>idiopathic anaphylaxis</i>)
IA-A	Anafilaksja idiopatyczna z obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>idiopathic anaphylaxis with angiodema</i>)
IAEM	<i>Irish Association for Emergency Medicine</i>
IA-G	Anafilaksja idiopatyczna uogólniona (ang. <i>idiopathic anaphylaxis, generalized</i>)
IA-Q	Anafilaksja idiopatyczna wątpliwa (ang. <i>idiopathic anaphylaxis questionable</i>)
IA-S	Anafilaksja idiopatyczna o objawach sugerujących anafilaksję, ale brak jest potwierdzenia klinicznego i reakcji na typowe leczenie
IA-V	Anafilaksja idiopatyczna o objawach odmiennych od typowych (ang. <i>idiopathic anaphylaxis variant</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	Immunoglobulina E
IL-13	Interleukina 13
IL-4	Interleukina 4
IL-5	Interleukina 5
mc.	Masa ciała
MCSD-IA	Anafilaksja idiopatyczna steroidozależna - pacjent wymaga dużych dawek steroidów

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OIOM	Oddział intensywnej opieki medycznej
OIT	Oddział intensywnej terapii
p.o.	Doustnie (ang. <i>per os</i>)
PEF	Pomiar szczytowego przepływu wydechowego za pomocą pikflometru (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
pMDI	Inhalator ciśnieniowy (ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>)
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PRR	Polska Rada Resuscytacji
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTGHiŻDz	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RC	<i>The Resuscitation Council UK</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
REMA	<i>Red Espanola Mastocytosis</i>
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
Th2	Limfocyt Th2
VIP	Wazoaktywny peptyd jelitowy
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
WMS	<i>Wilderness Medical Society</i>
ZRM	Zespół ratownictwa medycznego

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych epinefryny (inaczej nazywanej adrenaliną) (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w leczeniu pacjentów (dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych) z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.

Anafilaksja to ciężka, szybko rozwijająca się, potencjalnie zagrażająca życiu, układowa lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego). Z kolei wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu.

Najczęstsze przyczyny wystąpienia anafilaksji u dorosłych to leki (34%), pokarmy (31%) i jady owadów (20%). Z kolei u dzieci to pokarmy (70%), jady owadów (22%) i leki (7%). W około 30% przypadków u dorosłych i w około 15% przypadków u dzieci nie udaje się ustalić przyczyny (anafilaksja idiopatyczna).

Objawy (tj. swędząca skóra, świszczący oddech, chrypka, obrzęk ust, języka i gardła, zawroty głowy) pojawiają się zwykle w ciągu kilku do kilkunastu minut po narażeniu na czynnik wywołujący. Mogą one występować jednocześnie lub sekwencyjnie, ale w krótkim czasie od wystąpienia pierwszego objawu. Im szybciej się rozwijają, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu.

Rzeczywista zapadalność na anafilaksję w populacji ogólnej jest nieznana z powodu niedostatecznego zgłaszania się chorych do placówek opieki zdrowotnej, niespójnych definicji anafilaksji oraz różnych populacji badanych. WAO podaje, że rocznie na całym świecie zapadalność na anafilaksję oscyluje między 50 do 112 epizodów na 100 000 osobolat. Według EAACI częstość występowania anafilaksji w Europie wynosi 1,5 do 7,9 na 100 000 osobolat. Z kolei dane statystyczne z Polski podają, że reakcja anafilaktyczna pojawia się u 50-500 osób na 1 mln mieszkańców z czego 130 tys. Polaków doświadcza wstrząsu anafilaktycznego o różnym nasileniu. Wśród dzieci zapadalność na anafilaksję waha się od 1 do 761 na 100 000 osobolat. Zgony z powodu anafilaksji są rzadkie i wynoszą 0,05-0,51 na milion osób rocznie w przypadku leków, 0,03-0,32 w przypadku żywności i 0,09-0,13 w przypadku anafilaksji wywołanej jadem. Na podstawie wypowiedzi prof. Radosława Gawlika z 2024 roku wiadomo, że liczba zgonów w Polsce z powodu anafilaksji wynosi od 40 do 120, ale liczby te są zaniżone.

Postępowanie w przypadku wystąpienia anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego nie zależy od ich przyczyn. Jeśli objawy nie ograniczają się tylko do skóry, chorego należy przetransportować do szpitala. **Adrenalina jest lekiem pierwszego rzutu, który podaje się choremu domięśniowo.**

Wnioskuje się o refundację wstrzykiwaczy automatycznych adrenaliny (EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior) w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. żaden preparat z adrenaliną, nie jest obecnie refundowany. Adrenalina WZF® podlegała refundacji przez ponad 9 lat i stanowi jeden z wykorzystywanych sposobów praktyki klinicznej w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Preparat Adrenalina WZF® umożliwia podanie wyłącznie dawki 0,3 mg adrenaliny, tak jak w przypadku preparatu EpiPen® Senior, tym samym obejmując tę samą populację dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg z ryzykiem wystąpienia anafilaksji. W związku z tym, Adrenalina WZF® stanowi komparator dla preparatu EpiPen® Senior. Ampułko-strzykawka Adrenalina WZF® nie stanowi jednak komparatora dla autowstrzykiwacza EpiPen® Jr. o dawce 0,15 mg adrenaliny.

Autowstrzykiwacze EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłyby metodę leczenia wśród pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym, którą mogą zaaplikować samodzielnie.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych epinefryny (inaczej nazywanej adrenaliną) (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w leczeniu pacjentów (dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych) z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Anafilaksja to ciężka, szybko rozwijająca się, potencjalnie zagrażająca życiu, układowa lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego). Z kolei wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu. Wywołuje ją reakcja organizmu na alergen, w trakcie której stymulowana jest IgE-zależna degranulacja komórek tucznych, która powoduje uwolnienie dużej ilości histaminy. To prowadzi do skurczu mięśni gładkich, poszerzenia naczyń krwionośnych i wzrostu ich przepuszczalności, nagłego i dużego spadku ciśnienia tętniczego krwi. Anafilaksja może być alergiczna lub niealergiczna i przebiega jako reakcja na nadwrażliwość typu I (natychmiastowa) (Szczeklik 2024, Centrum Ratownictwa 2025).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 wstrząs anafilaktyczny obejmuje:

- T78.2 - wstrząs anafilaktyczny, nieokreślony (wstrząs alergiczny, reakcja anafilaktyczna, anafilaksja) (MSKCiPZ 2008).

Dodatkowo wyróżnić można anafilaksję spowodowaną:

- T88.6 - prawidłowo zastosowanym lekiem;
- T78.0 - niepożądaną reakcją na produkty spożywcze;
- T80.5 - podaniem surowicy (MSKCiPZ 2008).

Anafilaksja idiopatyczna jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości o objawach podobnych/zbliżonych do innych postaci anafilaksji. Dotyczy ok. 30-60% przypadków u dorosłych i ok. 20% przypadków u dzieci (Łukaszyk 2019). Klasyfikację anafilaksji idiopatycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Klasyfikacja anafilaksji idiopatycznej (Łukaszyk 2019).

Klasyfikacja	Parametr	Komentarz
	IA-G	Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy z towarzyszącym skurczem oskrzeli, hipotensja, omdlenie
	IA-A	Obrzęk naczynioruchowy (krtań, gardło, język); może być również pokrzywka
Częstość	Częste	Przynajmniej 2 epizody w okresie 2 miesięcy poprzedzających hospitalizację lub przynajmniej 6 epizodów/rok w roku poprzedzającym
	Nieczęste	Mniej niż 6 epizodów/rok
Ciężkość (reakcja na steroidy)	CSD-IA	Dawka prednizonu nie może być zmniejszona
	MCSD-IA	Pacjent wymaga przynajmniej 20 mg/dzień lub 60 mg/dzień prednizonu celem kontroli IA

Klasyfikacja	Parametr	Komentarz
Warianty	IA-Q	Pacjent ma objawy IA, ale dokumentacja i diagnoza są niepewne
	IA-V	Objawy różnią się od objawów typowych w IA
	Somatoformy IA (IA-S)	Objawy naśladują IA, ale pacjenci nie mają choroby organicznej, obiektywnych badań i nie reagują na standardowe leczenie
Skróty: IA - anafilaksja idiopatyczna; IA-G - anafilaksja idiopatyczna uogólniona; IA-A - anafilaksja idiopatyczna z obrzękiem naczynioruchowym; CSD-IA - anafilaksja idiopatyczna steroidozależna; MCSD-IA - anafilaksja idiopatyczna steroidozależna - pacjent wymaga dużych dawek steroidów; IA-Q - anafilaksja idiopatyczna wątpliwa; IA-V - anafilaksja idiopatyczna o objawach odmiennych od typowych; IA-S - anafilaksja idiopatyczna o objawach sugerujących anafilaksję, ale brak jest potwierdzenia klinicznego i reakcji na typowe leczenie		

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Anafilaksja to gwałtowna, ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości organizmu (alergiczna lub niealergiczna), która pojawia się w odpowiedzi na jakiś czynnik - zwykle pokarm, lek lub użądlenie owada (Fundacja CWZA 2025).

Najczęstsze przyczyny wystąpienia anafilaksji u dorosłych to leki (34%), pokarmy (31%) i jady owadów (20%). Z kolei u dzieci to pokarmy (70%), jady owadów (22%) i leki (7%). W około 30% przypadków u dorosłych i w około 15% przypadków u dzieci nie udaje się ustalić przyczyny (anafilaksja idiopatyczna). Zdarza się, że do wystąpienia anafilaksji konieczne jest zadziałanie w bliskim związku czasowym dwóch lub więcej czynników (np. uczulający alergen i wysiłek fizyczny) (Szczeklik 2024).

Przyczyny powstawania anafilaksji można podzielić na alergiczne zależne od IgE (występuje najczęściej), alergiczne niezależne od IgE oraz niealergiczne (występują rzadziej). Główne przyczyny powstawania anafilaksji zarówno alergicznych jak i niealergicznych wraz z opisem, przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Główne przyczyny anafilaksji u dzieci i dorosłych (Szczeklik 2024).

Główne przyczyny anafilaksji		
Alergiczne zależne od IgE	Alergiczne niezależne od IgE	Niealergiczne
- leki - najczęściej antybiotyki B-laktamowe, leki zwiotczające, cytostatyki, barbiturany, leki biologiczne; - pokarmy (zależnie od rejonu geograficznego i nawyków żywieniowych) - u dorosłych orzeszki ziemne, orzechy drzew, skorupiaki i ryby, białka mleka krowiego, pszenica, korzeń selera, białko mięsa ssaków (opóźniona anafilaksja występująca po 3-6 h od spożycia produktów z mięsa ssaków, np. wołowiny, wieprzowiny, baraniny, mięsa króliczego); u dzieci do 2. rż. najczęściej białko mleka i jajo kurze, w wieku przedszkolnym	- krew, składniki krwi i produkty krwiopochodne; - immunoglobuliny; - surowice zwierzęce i szczepionki; - blony dializacyjne.	- 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, niska temperatura; - zmiana metabolizmu kwasu arachidonowego - nadwrażliwość na ASA i inne leki przeciwzapalne (NLPZ); - mediatory anafilaksji lub substancje podobne w pokarmach (histamina, tyramina), zbyt mała aktywność enzymów rozkładających mediatory anafilaksji;

Główne przyczyny anafilaksji		
Alergiczne zależne od IgE	Alergiczne niezależne od IgE	Niealergiczne
orzech laskowy i orzech nerkowca, we wszystkich grupach wiekowych orzeszki arachidowe (roślina z rodziny bobowatych [strączkowa], a nie orzech drzewny), a w dalszej kolejności ryby, sezam, pszenica; • jady owadów błonkoskrzydłych (osa, pszczoła, szerszeń, trzmiel), niektóre gatunki mrówek (nie w Polsce); • białka podawane pozajelitowo - krew, składniki krwi i produkty krwiopochodne, hormony (np. insulina), enzymy (np. streptokinaza), surowice (np. przeciwężcowa), preparaty alergenów stosowane w diagnostyce <i>in vivo</i> i w immunoterapii; • alergeny wziewne - np. sierść konia; • lateks; • leki biologiczne (u dzieci np. tocylizumab, rytuksymab); • środki dezynfekujące z grupy biguanidów (np. chlorheksydyna); • kannabinoidy; • roztocze - anafilaksja (rzadko) po spożyciu potraw przygotowanych z przechowywanej mąki (<i>pancake syndrome</i>).		• inne lub nieznane mechanizmy - radiologiczne środki kontrastowe, zanieczyszczenia pokarmów i środki konserwujące.

W przypadku anafilaksji idiopatycznej jako przyczyny jej powstawania zwraca się głównie uwagę na przyczyny alergiczne, tj. ukryte alergeny, np. barwniki, konserwanty, aspartam, glutaminian sodowy lub lateks gumy naturalnej. Jedna z hipotez dotycząca patogenezy anafilaksji idiopatycznej sugeruje, że zmieniony profil cytokinowy obniżający próg wrażliwości komórki tucznej w procesie degranulacji może być odpowiedzialny za objawy kliniczne. Autorzy publikacji wykazali, że u pacjentów z idiopatyczną anafilaksją poziom cytokin Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) był istotnie wyższy w porównaniu z osobami zdrowymi i pacjentami z objawami alergicznego nieżytu nosa. Warto wspomnieć, że epizody anafilaksji częściej obserwowane są u kobiet i dlatego też jedna z teorii sugeruje, że żeńskie hormony płciowe mogą obniżać próg degranulacji komórek tucznej i zasadochłonnej. Kolejna teoria patogenezy anafilaksji idiopatycznej zwraca uwagę na rolę histaminy w tej patologii. Wykazano, że niektórzy pacjenci z anafilaksją idiopatyczną mają zwiększoną wrażliwość skóry na iniekcje histaminy, a także zaobserwowano istotny wzrost stężenia w surowicy krwi pacjentów z anafilaksją czynnika uwalniającego histaminę (ang. *histamine-releasing factor*) (Łukaszyk 2019).

Wśród czynników ryzyka wystąpienia anafilaksji wyróżnia się:

- przebyty epizod anafilaksji i ponowne narażenie na czynnik, który ją wywołał (antybiotyki β -laktamowe, jady owadów błonkoskrzydłych, surowice, szczepionki, radiologiczne środki kontrastowe);
- wiek (u dorosłych częściej występują reakcje po ekspozycji na wcześniej wymienione czynniki);
- płeć żeńska (anafilaksja występuje częściej u kobiet i przebiega ciężiej niż u mężczyzn);
- atopia;
- miejsce przedostania się alergenów do ustroju (po podaniu antygenu pozajelitowo, zwłaszcza dożylnie, reakcje są częstsze i o cięższym przebiegu);
- mastocytoza;
- zespoły aktywacji mastocytów;
- wrodzona alfa-hipertryptazemia;
- choroby przewlekłe (np. choroby układu sercowo-naczyniowego, źle kontrolowana astma);
- niedobory enzymatyczne, zwłaszcza enzymów metabolizujących mediatory anafilaksji;
- stres emocjonalny;
- uprzednie narażenie na alergen (większe ryzyko ciężkiej anafilaksji przy narażeniu przerywanym niż przy stałym, jednocześnie narażenie na alergen podawany pozajelitowo i występujący w środowisku - np. podczas immunoterapii w okresie pylenia);
- wykonywanie procedur medycznych (np. podawanie środków diagnostycznych, testy *in vivo*, próby prowokacyjne, zabiegi chirurgiczne w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym) (Szczeklik 2024).

W około 30% reakcji anafilaktycznych, ważną rolę odgrywają tzw. kofaktory (czynniki sprzyjające), do których można zaliczyć wysiłek fizyczny, oziębienie, spożycie alkoholu, ostre zakażenia, niektóre leki (NLPZ) oraz stres emocjonalny (Szczeklik 2024).

W przypadku reakcji niealergiczych, w procesie powstawania anafilaksji nie biorą udziału mechanizmy immunologiczne. W związku z tym, wstrząs anafilaktyczny może już wystąpić przy pierwszej ekspozycji na dany czynnik (Szczeklik 2024).

2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego ustala się na podstawie typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz rozwoju objawów w krótkim czasie po kontakcie z czynnikiem mogącym wywołać reakcję anafilaktyczną (Podręcznik pediatrii 2025).

Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji według *World Allergy Organization* (WAO) przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji wg WAO 2020 (Podręcznik pediatrii 2025).

Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji
Prawdopodobieństwo anafilaksji jest duże, gdy objawy kliniczne odpowiadają konfiguracji jednego z dwóch poniższych punktów: 1) nagłe pojawienie się objawów (w ciągu minut lub godzin) w obrębie skóry i/lub błon śluzowych (np. uogólniona pokrzywka, świąd lub zaczerwienienie, obrzęk warg, języka i języczka) oraz ≥ 1 z poniższych: a. zaburzenia oddychania (np. duszność, stridor, skurcz oskrzeli z towarzyszącym świstem, zmniejszony PEF, hipoksemia); b. spadek ciśnienia krwi lub objawy wskazujące na niewydolność narządów (np. hipotensja, omdlenie, niekontrolowane oddanie moczu/stolca); c. ciężkie objawy ze strony przewodu pokarmowego (kurczowy ból brzucha, wielokrotne wymioty), zwłaszcza po ekspozycji na alergenów inne niż pokarmowe; 2) nagły spadek ciśnienia krwi lub obturacja drzewa oskrzelowego lub stridor po ekspozycji na znany lub bardzo prawdopodobny alergen* istotny dla pacjenta (w ciągu kilku minut lub godzin), nawet w przypadku braku typowych zmian skórnych. Spadek ciśnienia tętniczego definiowany jako zmniejszenie ciśnienia skurczowego $>30\%$ w stosunku do wyjściowej wartości osobniczej lub u niemowląt i dzieci do 10. rż. zmniejszenie do wartości obliczonej ze wzoru: $(70 \text{ mm Hg} + [2 \times \text{wiek w latach}])$, a u starszych $<90 \text{ mm Hg}$. 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 >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. *lub innym czynnikiem, np. IgE niezależna immunologiczna lub nieimmunologiczna aktywacja (bezpośrednia) mastocytów

W celu rozpoznania anafilaksji oraz anafilaksji idiopatycznej można również wykonać badania pomocnicze oraz rozpoznanie różnicowe.

Badania pomocnicze

Badania laboratoryjne najczęściej nie są potrzebne do ustalenia rozpoznania. Można jednak sprawdzić:

- stężenie tryptazy w surowicy (najczęściej stosowane) - poziom zwiększa się maksymalnie po 60-90 min od wystąpienia pierwszych objawów, a po 6-12 h wraca do wartości wyjściowej. Pobiera się próbkę krwi (najlepiej do 2 h od wystąpienia objawów) i porównuje się stężenie tryptazy podczas epizodu anafilaksji ze stężeniem podstawowym (>24 h od ustąpienia objawów);
- stężenie metylohistaminy w dobowej zbiórce moczu - metylohistamina jest metabolitem histaminy i jej zwiększone stężenie utrzymuje się do 24 h;
- stężenie histaminy w osoczu - zwiększone po 5-10 min od wystąpienia pierwszych objawów (powraca do wartości wyjściowej po 30-60 min).

Badania mające na celu ustalenie przyczyny reakcji wykonuje się nie wcześniej niż po upływie 3-4 tygodni od wystąpienia epizodu. Pomocne również jest oznaczenie IgE swoistych dla alergenu lub jego komponentów alergenowych przy użyciu technik molekularnych. W przypadku podejrzenia, że przyczyną jest pokarm lub lek, ewentualne próby prowokacyjne trzeba przeprowadzać bardzo ostrożnie. W niektórych sytuacjach pomocne mogą być specjalistyczne testy *in vitro*, np.: BAT z użyciem cytometrii przepływowej (Podręcznik pediatrii 2025, Szczeklik 2024).

Rozpoznanie różnicowe

W diagnostyce różnicowej anafilaksji należy uwzględnić schorzenia o przebiegu klinicznym podobnym do niej. Wśród schorzeń, które przebieg kliniczny mają podobny do anafilaksji, można wyróżnić: inne postaci wstrząsu (krwotoczny, kardiogeny, septyczny), omdlenie, ciężki napad astmy, ciężka reakcja lękowa, aspiracja ciała obcego, zaburzenia drożności krtani wywołane wysiłkiem, wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy, ostre zatrucie, hipoglikemia, padaczka, mastocytoza, rakowiak, guz chromochłonny, rak rdzeniasty tarczycy, ostry zespół wieńcowy, zator tętnicy płucnej i udar mózgu. Szczególnie u pacjentów z mastocytozą obserwuje się zwiększoną częstość występowania anafilaksji idiopatycznej. W praktyce w celu rozpoznania przyczyn anafilaksji ważne jest różnicowanie jej z częściej występującymi reakcjami wazowagalnymi (omdleniem). W omdleniu, które zdarza się znacznie częściej, poza towarzyszącym spadkiem ciśnienia skóra zwykle jest chłodna i biała, nie ma pokrzywki, obrzęków, świądu, obturacji oskrzeli i nudności, a zamiast tachykardii występuje bradykardia (Podręcznik pediatrii 2025, Łukaszuk 2019).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie i powikłania

Najczęstszym mechanizmem anafilaksji jest reakcja immunologiczna zależna od IgE. Rzadziej występują reakcje immunologiczne niezależne od IgE i reakcje niealergiczne. Ich wspólną cechą jest degranulacja mastocytów i bazofilów. Uwolnione i wytwarzane mediatory (m.in. histamina, tryptaza i metabolity kwasu arachidonowego, czynnik aktywujący płytki, tlenek azotu) powodują skurczenie mięśni gładkich 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. Powoduje to nasilenie i przedłużenie reakcji anafilaktycznej. Zwiększona przepuszczalność naczyń i szybkie przemieszczanie płynów do przestrzeni zewnątrznaczyniowej może spowodować utratę nawet 35% efektywnej objętości krwi krążącej w ciągu około 10 min. Objawy kliniczne anafilaksji są takie same, niezależnie od mechanizmu (Podręcznik pediatrii 2025, Szczeklik 2024).

Główne objawy anafilaksji ze strony:

- skóry i tkanki podskórnej:
 - objawy duże: pokrzywka lub obrzęk skóry w miejscu innym niż miejsce podania leku, rozlany rumień skóry ze świądem (90% przypadków, 80% u dzieci);
 - objawy małe: zaczerwienienie i świąd spojówek, uogólniony rumień skóry bez świądu (50%);
- układu oddechowego:
 - objawy duże: świszczący wydech i/lub stridor (udokumentowane przez pracownika ochrony zdrowia), obrzęk naczynioruchowy błony śluzowej górnych dróg oddechowych (obrzęk gardła, języka, języczka i/lub krtani), wskaźniki niewydolności oddechowej (tachykardia, sinica, $\text{SaO}_2 < 90\%$, widoczne zaangażowanie dodatkowych mięśni oddechowych) (50-60%);
 - objawy małe: kaszel (50%), kichanie, nieżyt nosa (15-20%);

- układ sercowo-naczyniowy - hipotensja, utrata świadomości (krótka, z wyjątkiem typowej reakcji wazowagalnej);
- przewód pokarmowy - nudności, gwałtowne wymioty, nasilony, kolkowy ból brzucha (30%);
- reakcja ogólnoustrojowa - obniżenie ciśnienia tętniczego i inne objawy wstrząsu (30%): ciepła, zaczerwieniona, sucha skóra (w zaawansowanej fazie wstrząsu chłodna, biała i spocona), zapadnięcie żył podskórnych, tachykardia, skąpomocz lub bezmocz, bezwiedne oddanie stolca i utrata przytomności, zatrzymanie krążenia;
- rzadsze - zawroty lub ból głowy, skurcze macicy, uczucie zagrożenia (Podręcznik pediatrii 2025, Szczeklik 2024).

Objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku do kilkunastu minut po narażeniu na czynnik wywołujący. Mogą one występować jednocześnie lub sekwencyjnie, ale w krótkim czasie (w ciągu 1 h) od wystąpienia pierwszego objawu. Im szybciej się rozwijają, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu. Objawy wyjściowo łagodne (np. ograniczone do skóry i tkanki podskórnej) mogą się szybko rozwinąć w zagrażające życiu, jeśli niezwłocznie nie zastosuje się właściwego leczenia (Szczeklik 2024).

U ok. 80-90% chorych objawy rozwiniętego wstrząsu anafilaktycznego poprzedza pojawienie się zmian skórnych - np. pokrzywki po przyjęciu pokarmu lub leku. Groźnymi objawami są: zawroty głowy, uczucie silnego osłabienia, kołatanie serca, chrypka, uczucie braku powietrza, nudności i wymioty. Gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi dotyczy 1/3 chorych. Skóra u pacjenta we wstrząsie anafilaktycznym jest chłodna, biała, spocona. Ostatecznie może dojść do utraty przytomności, a nawet zgonu, najczęściej spowodowanego opuchnięciem tkanek gardła, że dochodzi do zamknięcia krtani i niemożności oddychania (obrzęk Quinckego). Chorobami, które sprzyjają pojawieniu się powikłań wstrząsu anafilaktycznego, są choroby układu oddechowego (zwłaszcza źle leczona astma oskrzelowa u młodych chorych) oraz choroby układu krążenia. Zażywane przez chorego leki mogą być przyczyną wstrząsu anafilaktycznego (np. stosowane w nadciśnieniu tętniczym tzw. inhibitory konwertazy) lub utrudniać jego leczenie (stosowane w chorobach układu krążenia tzw. β-blokery) (Gaszyński 2017).

Do szczególnych przypadków należą: anafilaksja dwufazowa (występująca z częstością około 5%), anafilaksja oporna na leczenie (występująca z częstością około 1%) i anafilaksja przewlekająca się. Wystąpienie anafilaksji dwufazowej jest bardzo prawdopodobne, jeśli zostaną spełnione następujące kryteria:

- nowe lub nawracające objawy i/lub nieprawidłowości stwierdzane w badaniu przedmiotowym spełniające kryteria rozpoznania anafilaksji;
- początkowe objawy i/lub nieprawidłowości stwierdzane w badaniu przedmiotowym muszą całkowicie ustąpić przed pojawieniem się nowych objawów;
- nie doszło do ponownej ekspozycji na alergen, który wywołał początkowe objawy;
- nowe lub nawracające objawy i/lub nieprawidłowości stwierdzane w badaniu przedmiotowym pojawiają się w ciągu 1-48 h (najczęściej po około 8 h) po całkowitym ustąpieniu początkowych objawów.

Z kolei wystąpienie anafilaksji odpornej na leczenie jest bardzo prawdopodobne, jeśli zostaną spełnione oba kryteria wymienione poniżej:

- utrzymywanie się objawów anafilaksji pomimo wdrożenia właściwej interwencji;
- początkowe objawy anafilaksji wymagały podania ≥ 3 dawek adrenaliny *i.m.* lub rozpoczęcia leczenia od wlewu *i.v.* adrenaliny.

W przypadku anafilaksji przewlekającej się, jej wystąpienie jest prawdopodobne, jeśli objawy i/lub nieprawidłowości stwierdzone w badaniu przedmiotowym spełniają kryteria rozpoznania anafilaksji i utrzymują się ≥ 4 h (Szczeklik 2024).

Istnieje kilka różnych skal oceniających stopień nasilenia objawów anafilaksji. Ring i Messmer opracowali skalę, która jest obecnie w Polsce najczęściej stosowana. W tej skali wyróżnia się cztery stopnie anafilaksji. Uwzględnia ona reakcje ze strony skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego i układu sercowo-naczyniowego:

- I - brak objawów;
- II - występują objawy takie jak świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, a dodatkowo pojawiają się nudności, kurczowe bóle brzucha, wyciek z nosa, chrypka, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego >20 mm Hg;
- III - występują objawy wymienione wyżej, a dodatkowo pojawiają się obrzęk głośni, obturacja oskrzeli, sinica, wstrząs;
- IV - występują wszystkie objawy wymienione wyżej, co w konsekwencji doprowadza do zatrzymania oddechu, zatrzymanie krążenia (Gaszyński 2017).

Anafilaksja zagrożona wstrząsem anafilaktycznym jest bardzo prawdopodobna, gdy są spełnione niektóre z poniższych kryteriów:

- ostry początek choroby (czas wystąpienia: od kilku minut do kilku godzin) z zajęciem skóry i/lub błon śluzowych (np. uogólniona pokrzywka, świąd lub napadowe zaczerwienienie, obrzęk warg/języka/języczka) oraz ≥ 1 z następujących objawów:
 - upośledzenie czynności układu oddechowego (np. duszność, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, stridor, zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, hipoksemia);
 - obniżenie ciśnienia tętniczego lub towarzyszące objawy wskazujące na dysfunkcję narządu końcowego (np. hipotensja, omdlenie, mimowolne oddanie moczu i/lub stolca);
- ≥ 2 z następujących objawów, które występują szybko (czas wystąpienia: od kilku minut do kilku godzin) po ekspozycji na prawdopodobny alergen u danego pacjenta:
 - zajęcie skóry i/lub błon śluzowych (np. uogólniona pokrzywka, świąd z zaczerwienieniem, obrzęk warg/języka/języczka);
 - upośledzenie czynności układu oddechowego (np. duszność, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, stridor, zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, hipoksemia);
 - obniżenie ciśnienia tętniczego lub towarzyszące mu objawy;
 - utrzymujące się objawy ze strony układu pokarmowego (np. kurczowy ból brzucha, wymioty);

- obniżenie ciśnienia tętniczego po ekspozycji na znany alergen (występujące w ciągu kilku minut do kilku godzin):
 - niemowlęta i dzieci - niskie ciśnienie skurczowe (specyficzne dla wieku) lub jego spadek o >30%;
 - dorośli - ciśnienie skurczowe <90 mm Hg lub jego spadek >30% (Gaszyński 2017).

2.1.4 Epidemiologia

2.1.4.1 Zapadalność

Anafilaksja jest ostrą i zagrażającą życiu reakcją nadwrażliwości, która wymaga szybkiej diagnozy i leczenia. Chociaż zapadalność na anafilaksję jest różna w poszczególnych krajach, rośnie ona na całym świecie. Warto dodać, że rzeczywista zapadalność na anafilaksję w populacji ogólnej jest nieznana z powodu niedostatecznego zgłaszania się chorych do placówek opieki zdrowotnej, niespójnych definicji anafilaksji oraz różnych populacji badanych. Najrzetelniejsze dane opierają się w dużej mierze na ilości przyjętych chorych do szpitali, jednak należy zwrócić uwagę, że dane te są niedoszacowane (Aytekin 2025, Turner 2020).

World Allergy Organization podaje, że rocznie na całym świecie zapadalność na anafilaksję oscyluje między 50 do 112 epizodów na 100 000 osobolat. Niedawny przegląd systematyczny przeprowadzony przez *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy & Anaphylaxis Group* oszacował częstość występowania anafilaksji ze wszystkich przyczyn w Europie na 1,5 do 7,9 na 100 000 osobolat. Co więcej, 1 na 300 osób w Europie przynajmniej raz w życiu doświadcza anafilaksji. W Niemczech zapadalność na anafilaksję wynosi 2-3 przypadki na 100 tys. osób rocznie. W USA szacuje się, że częstość występowania anafilaksji dotyczy 40-50 osób na 100 tys. mieszkańców rocznie, podczas gdy w Wielkiej Brytanii jest to ok. 6-8 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. W przypadku dzieci szacowana zapadalność na anafilaksję waha się od 1 do 761 na 100 000 osobolat. Odnalezione dane wskazują również, że nawrót reakcji występuje u 26,5-54,0% pacjentów z anafilaksją w okresie obserwacji wynoszącym od 1,5 roku do 25 lat. Z kolei reakcje podwójne dotyczą 8-20% przypadków, a te o nieznanym przyczynie stanowią 20% przypadków (RC UK 2021, WAO 2020, Gaszyński 2017, Kłak 2016).

W odniesieniu do danych z Polski, z raportu „Anafilaksja problem zdrowotny i społeczny” wynika, że w Polsce liczba pacjentów, którzy otrzymali świadczenia w ramach NFZ z powodu anafilaksji (kody ICD-10: T78.0, 78.2, T80.5, T80.6) w latach 2008-2015, wyraźnie się zwiększyła. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego wskutek reakcji na pożywienie (T78.0), wzrost w 2015 r. w stosunku do 2008 r. był prawie trzykrotny (z 190 do 532), a w przypadku nieokreślonego wstrząsu anafilaktycznego (T78.2) wyniósł on 35% (z 1 786 do 2 404). Należy jednak zauważyć, że dane te są niedoszacowane i rzeczywista liczba pacjentów jest wyższa (Kłak 2016).

Prof. Radosław Gawlik w 2024 roku w jednym z wywiadów powiedział, że: „poprawa diagnostyki i rozpoznania anafilaksji spowodowała w ostatnich 10 latach sześciokrotny wzrost częstości występowania anafilaksji. Dane statystyczne mówią, że reakcja anafilaktyczna pojawia się przeciętnie u 50-500 osób na 1 mln mieszkańców z czego 130 tys. Polaków doświadcza wstrząsu anafilaktycznego o różnym nasileniu” (Rynek zdrowia 2024).

Według danych statystycznych częstość występowania reakcji anafilaktycznych wśród dzieci w Polsce waha się od 0,2 do 1,3%, a zjawisko dotyczy głównie dzieci z towarzyszącymi chorobami atopowymi. W przypadku anafilaksji pokarmowej u dzieci do 2 r.ż. częstość jej występowania uzależniona jest również od rodzaju uczulającego alergenu. Wśród nich najpopularniejsze są alergeny: białek mleka krowiego, jaja kurzego, orzechów ziemnych i orzechów drzewnych (PTGHiŻDz 2015).

2.1.4.2 Chorobowość

Chorobowość na anafilaksję w ciągu całego życia szacuje się w ogólnej populacji na 0,3-5,1%. W Stanach Zjednoczonych chorobowość w ciągu całego życia wynosi 0,05-2,0%, a w Europie około 3,0% (WAO 2020, Joyce 2018).

W 2011 roku przeprowadzone zostały dwa badania telefoniczne (jedno publiczne i jedno wśród pacjentów) mające na celu ocenę chorobowości na anafilaksję w Stanach Zjednoczonych w ciągu całego życia. W badaniu publicznym wzięło udział 1 000 osób dorosłych, z których 7,7% (95%CI: 5,7-9,7) zgłosiło wcześniejszą reakcję anafilaktyczną. Ankieta przeprowadzona wśród pacjentów obejmowała 1 059 respondentów, z których 17% (n=344) zgłosiło anafilaksję w wywiadzie. Po przeanalizowaniu danych ankietowych chorobowość na anafilaksję oszacowano na co najmniej 1,6% (Wood 2014).

Zakłada się, że 1 na 20 dorosłych jest zagrożony anafilaksją, a 1 na 13 dzieci w Stanach Zjednoczonych ma alergię pokarmową - częstą przyczynę anafilaksji. Alergia pokarmowa jest zgłaszana jako przyczyna ponad połowy wszystkich ciężkich epizodów anafilaksji u włoskich dzieci leczonych na oddziałach ratunkowych i od jednej trzeciej do połowy przypadków anafilaksji leczonych na oddziałach ratunkowych w Ameryce Północnej, Europie i Australii. Chorobowość na anafilaksję wywołaną pokarmem różni się w zależności od nawyków żywieniowych w danym regionie. W Stanach Zjednoczonych zakłada się, że każdego roku występuje około 29 000 epizodów anafilaksji związanych z żywnością, które skutkują około 2 000 hospitalizacji i 150 zgonami. Badanie przeprowadzone w Danii wykazało chorobowość na poziomie 3,2 przypadków anafilaksji związanej z żywnością na 100 000 mieszkańców rocznie, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym około 5%, z podobnymi wynikami w Wielkiej Brytanii i Francji (Lockey 2019).

2.1.4.3 Śmiertelność

Do najczęstszych czynników wyzwalających anafilaksję należą pokarmy (szczególnie wśród dzieci), leki oraz ukąszenia owadów (ERC 2021, WAO 2020, Tejedor-Alonso 2015). Zgony z powodu anafilaksji są rzadkie i wynoszą 0,05-0,51 na milion osób rocznie w przypadku leków, 0,03-0,32 w przypadku żywności i 0,09-0,13 w przypadku anafilaksji wywołanej jadem. Częstość występowania zgonów u pacjentów z ciężką anafilaksją wynosi od 0,3% do 2%.

W Wielkiej Brytanii ogólne rokowanie w przypadku anafilaksji jest dobre, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym poniżej 1% wśród osób zgłaszających się do szpitali, a wskaźnik śmiertelności w populacji ogólnej wynosi mniej niż jeden na milion rocznie. W przypadku anafilaksji pokarmowej śmiertelność w Wielkiej Brytanii spadła o połowę w latach 1998-2018. Ryzyko zgonu może być zwiększone u osób z wcześniej występującą astmą, szczególnie jeśli jest ona słabo kontrolowana lub jeśli leczenie adrenaliną jest opóźnione. W Australii szacowany wskaźnik śmiertelności wynosi 0,64 zgonu na milion mieszkańców rocznie. W Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2009 ogólny wskaźnik śmiertelności wahał się od 0,63 do 0,76

na milion mieszkańców i wydawał się stabilny w ciągu badanej dekady (roczna zmiana procentowa: -0,31%; 95% CI, -1,54% do 0,93) (RC UK 2021, Ben-Shoshan 2011, Ma 2014).

Pacjenci z alergią i chorobami współistniejącymi, takimi jak astma, choroby układu krążenia i wiek (osoby starsze) są bardziej narażeni na śmiertelną reakcję anafilaktyczną. Badania śmiertelnej anafilaksji wywołanej przez żywność w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych i Australii **zidentyfikowały spójne czynniki ryzyka śmiertelnej anafilaksji** wywołanej przez żywność: współistniejąca astma (90-100% przypadków śmiertelnych), wiek powyżej 10 lat w momencie wystąpienia śmiertelnego epizodu anafilaksji (54-65% przypadków śmiertelnych), **brak lub opóźniony dostęp do autowstrzykiwacza adrenaliny (80-87% przypadków śmiertelnych)** oraz alergia na orzeszki ziemne lub orzechy z drzew orzechowych (38-81% przypadków śmiertelnych). Pacjenci z alergią i nieoptymalną kontrolą astmy są narażeni na zwiększone ryzyko śmiertelnej anafilaksji wywołanej pokarmem. Śmiertelna anafilaksja wywołana pokarmem występuje zwykle przed 35. rokiem życia, podczas gdy anafilaksja wywołana lekami i owadami błonkoskrzydłymi występuje po 40. do 50. roku życia. Do zgłoszonych czynników ryzyka zgonów z powodu anafilaksji polekowej należy starszy wiek (75% ofiar śmiertelnych było w wieku 55-85 lat) oraz obecność chorób układu krążenia (33% ofiar śmiertelnych) lub układu oddechowego (17% ofiar śmiertelnych) (Tejedor-Alonso 2015, Liew 2009, Tang 2009, Pumphrey 2000).

Przypadki śmiertelne spowodowane spożyciem alergizujących pokarmów u podatnych osób pozostają poważnym problemem zdrowotnym. Brak terminowego podania adrenaliny na wczesnym etapie reakcji anafilaktycznej wiąże się z większą śmiertelnością. Przegląd 32 śmiertelnych przypadków zgłoszonych do krajowego rejestru, który został utworzony przez AAAAI, z pomocą *the Food Allergy and Anaphylaxis Network* wykazał, że większość zgonów (29 z 32 przeanalizowanych przypadków) wystąpiła u nastolatków lub młodych dorosłych (3 pacjentów miało mniej niż 10 lat) ze znaną alergią pokarmową. Czternastu z 32 pacjentów cierpiało na astmę. Orzeszki ziemne i orzechy drzewne spowodowały zgon w 90% przypadków. U młodszych dzieci wystąpiły dwa zgony spowodowane innymi pokarmami (mleko i ryby). Czterech pacjentów otrzymało domięśniowo adrenalinę, z czego dwóch z nich otrzymało ją w ciągu kilku minut od wystąpienia objawów, jednak wszyscy pacjenci zmarli z powodu śmiertelnej anafilaksji. U 10 pacjentów adrenalina została podana z opóźnieniem, 12 pacjentów nie otrzymało adrenaliny, a u pozostałych 6 pacjentów nie było wiadomo, czy otrzymali adrenalinę. W latach 2001-2006 zidentyfikowano 31 dodatkowych pacjentów z udokumentowanym zgonem z powodu wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Orzeszki ziemne były przyczyną 17 zgonów, orzechy z drzew - 8, mleko - 4, a krewetki - 2. Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane, cierpieli na astmę, chociaż jej nasilenie i leczenie w chwili śmierci było słabo udokumentowane. Czterech pacjentów miało dokumentację dotyczącą terminowego podania adrenaliny, jednak wszyscy zmarli. Autorzy badania doszli do wniosku, że brakowało edukacji i przygotowania alergików i ich rodzin do odpowiedniego reagowania w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (Bock 2001, Bock 2007, Boyce 2010, Lieberman 2010, Simons 2013).

W Polsce brak jest szczegółowych rejestrów medycznych, które odnotowywałyby przypadki anafilaksji oraz zgony przez nią spowodowane. **Eksperci szacują, że z powodu reakcji anafilaktycznej w Polsce w ciągu roku odnotowuje się 2-3 zgony na milion mieszkańców, ale dane te mogą być niedoszacowane.** Z kolei prof. Radosław Gawlik w 2024 roku powiedział, że liczba zgonów w Polsce z powodu anafilaksji wynosi od 40 do 120, ale liczby te są zaniżone (Rynek zdrowia 2024, Kłak 2016).

Raport „Anafilaksja problem zdrowotny i społeczny” przedstawia wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 2015 r. wśród 305 alergologów z całego kraju. Uzyskane wyniki wykazały, iż blisko trzy czwarte badanych (73%) zadeklarowało, że w chwili obecnej posiada wśród swoich pacjentów przynajmniej jedną osobę po przeżytym wstrząsie anafilaktycznym. Wśród tych pacjentów u 41% przyczyną wstrząsu anafilaktycznego było uczulenie na jad owadów. Drugą przyczyną pod względem częstości występowania było uczulenie na pokarmy i dodatki do pokarmów (30%), a trzecią uczulenie na leki (17%). W około 6% przypadków nie udało się stwierdzić przyczyny wstrząsu. Wszyscy badani alergolodzy, którzy mieli pod opieką pacjentów po wstrząsie anafilaktycznym, zabezpieczali swoich pacjentów adrenaliną. Prawie dwie trzecie z nich (62%) stosuje również w tym celu leki przeciwhistaminowe, a 59% glikokortykosteroidy. (Kłak 2016).

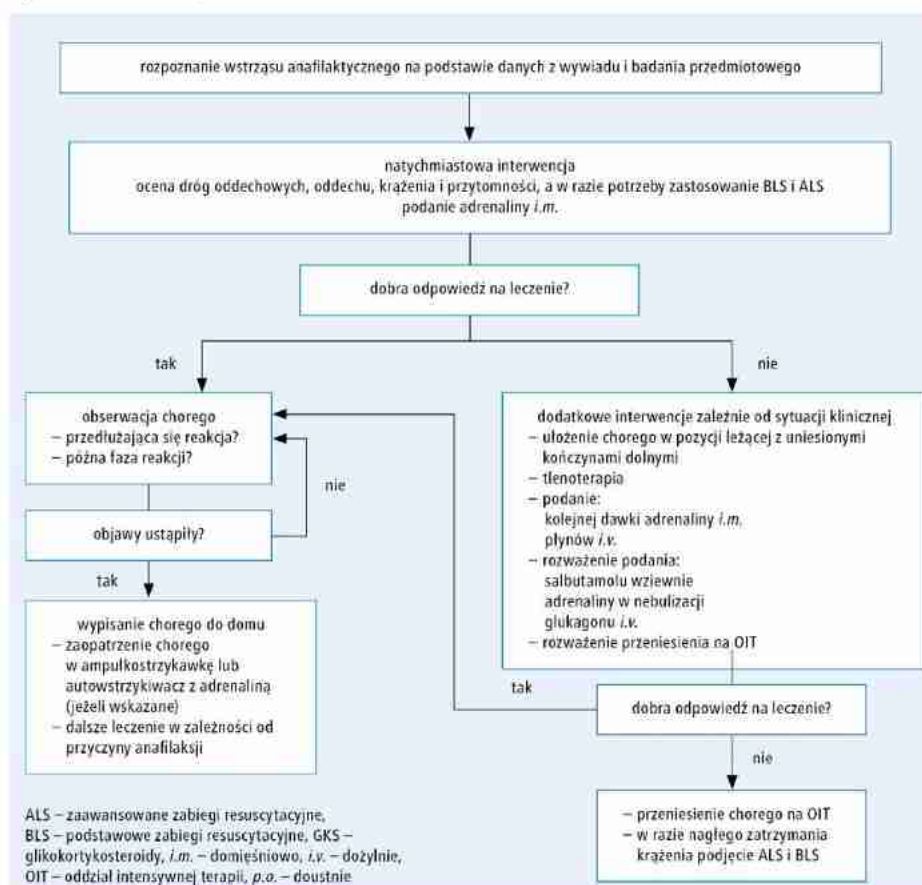
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Objawy anafilaksji mogą zmieniać się w czasie. Łagodne zmiany, które ograniczają się do skóry, mogą przerodzić się w krótkim czasie w zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny, dlatego tak ważne jest, aby niezwłocznie podać choremu odpowiednie leczenie. Opóźnione oraz niewłaściwe leczenie są najczęstszą przyczyną zgonu z powodu wstrząsu anafilaktycznego (Podręcznik pediatrii 2025).

Postępowanie w przypadku wystąpienia anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego nie zależy od ich przyczyn. Jeśli objawy nie ograniczają się tylko do skóry, chorego należy przetransportować do szpitala, nawet jeśli wydaje się, że zmiany ustępują (objawy mogą nawrócić po kilku godzinach w związku z późną fazą reakcji anafilaktycznej). Jedną z groźniejszych sytuacji jest brak objawów skórnych, a anafilaksja objawia się tylko gwałtownym skurczem oskrzeli i/lub spadkiem ciśnienia krwi (Podręcznik pediatrii 2025).

Algorytm postępowania w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Algorytm postępowania we wstrząsie anafilaktycznym (wg wytycznych WAO 2011-2015) (Podręcznik pediatrii 2025).



Pierwsza pomoc w przypadku anafilaksji, anafilaksji idiopatycznej lub wstrząsu anafilaktycznego polega najpierw na przerwaniu narażenia na substancję podejrzaną o wywołanie reakcji anafilaktycznej. Jest to konieczne, ze względu na to, żeby do krwi dostała się jak najmniejsza ilość alergenu (Gaszyński 2017).

Kolejnym ważnym krokiem jest ocena drożności dróg oddechowych, krążenia i przytomności. Jeżeli obserwowany jest stridor lub obrzęk twarzy oraz górnych dróg oddechowych należy rozważyć niezwłoczne wykonanie intubacji dotchawiczej. Opóźnienie intubacji może utrudnić jej wykonanie, a nieudana próba intubacji może nasilić obrzęk, ból i rabdomiolizę. W razie obrzęku zagrażającego niedrożnością dróg oddechowych i niemożności intubacji dotchawiczej należy wykonać konikotomię, chociaż narastanie obrzęku może też utrudnić jej wykonanie (Szczeklik 2024).

W następnym korku podaje się adrenalinę. Adrenalinę podaje się również w razie wątpliwości, czy jest to anafilaksja lub czy rozwinie się wstrząs anafilaktyczny, ze względu na to, że jest to najskuteczniejsza metoda leczenia, w przypadku jej natychmiastowego podania po wystąpieniu objawów. W związku z tym, adrenalina jest lekiem pierwszego rzutu, który podaje się domięśniowo lub podskórną. Dorosłym podaje się 0,3-0,5 mg w rozcieńczeniu 1:1 000, powtarzając w razie braku poprawy po 5-15 minutach (rzadko chorzy wymagają leczenia dożylnego). Profil bezpieczeństwa adrenalinę stosowanej domięśniowo jest wysoki, chociaż przejściowo mogą wystąpić bledź, kołatanie serca i ból głowy. U osób z reakcją

anafilaktyczną w wywiadzie, które noszą przy sobie ampułko-strzykawkę lub autowstrzykiwacz z adrenaliną, należy natychmiast wstrzyknąć 1 dawkę adrenaliny w przednio-boczną powierzchnię uda, nawet jeśli objawy są wyłącznie łagodne. Dawkowanie adrenaliny u dzieci jest inne i podaje się im 0,01 mg/kg masy ciała (mc.) (maks. 0,5 mg). W przypadku autowstrzykiwacza z adrenaliną: 0,15 mg można podać u dzieci z mc. 7,5-25 kg (z uwagi na długość igły w autowstrzykiwaczu, u dzieci z mc. 7,5-15 kg należy zachować ostrożność, aby uniknąć podania doszpikowego) oraz 0,3 mg (autowstrzykiwacz lub ampułko-strzykawka) u dzieci z mc. >25 kg. W wielu wytycznych podaje się uproszczone dawkowanie zależnie od wieku dziecka (>12 lat: 0,5 mg [lub 0,3 mg u małych dzieci lub przed okresem pokwitania], 6-12 lat: 0,3 mg, 6 mies. do 6 lat: 0,15 mg i <6 mies.: 0,1-0,15 mg). U większości chorych poprawę stanu ogólnego obserwuje się po podaniu 1-2 dawek (u 98% po 3 dawkach). Brak poprawy po 2 dawkach wymaga intensyfikacji leczenia (Gaszyński 2017, Pediatria dziecięca 2025).

Jeśli podejrzewa się wstrząs anafilaktyczny lub możliwość jego wystąpienia, konieczne jest wezwanie zespołu ratownictwa medycznego z lekarzem. Czekając na profesjonalną pomoc, powinno się położyć chorego z uniesionymi nogami. Jest to pomocne w leczeniu hipotensji. Wyjątek stanowią kobiety w zaawansowanej ciąży, chorzy wymiotujący oraz osoby z zaburzeniami oddychania. W przypadku chorych wymiotujących oraz kobiet ciężarnych zaleca się ułożenie ich w pozycji bocznej ustalonej, z czego kobiet w ciąży należy ułożyć na lewym boku. W przypadku chorych z zaburzeniami oddychania zalecana jest pozycja półsiedząca z uniesionymi nogami. Niemowlęta powinny pozostać w ułożeniu horyzontalnym. Jeśli anafilaksja wynika z użądlenia owada w kończynę górną lub dolną, nad miejscem użądlenia można założyć opaskę uciskową, a kończynę unieść powyżej poziomu serca. W miejscu użądlenia należy zrobić zimny okład np. z kostek lodu. Wszystkie te czynności spowolnią wchłanianie się jadu do krążenia (Gaszyński 2017, Pediatria dziecięca 2025).

Kolejnym krokiem jest podanie tlenu. Tlen przez maskę twarzową (zwykle 8-10 l/min) należy podawać chorym:

- z zaburzeniami oddechowymi (które mogą skutkować nawet niewydolność oddechową);
- z przedłużającą się anafilaksją (wymagającym podania ≥ 2 dawek adrenaliny);
- z przewlekłymi chorobami dróg oddechowych;
- z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego;
- otrzymującym krótko działający β -mimetyk wziewnie (Pediatria dziecięca 2025).

Następnie zapewnia się dostęp do żył obwodowych dwoma kaniulami o dużej średnicy (najlepiej $\geq 1,8$ mm) i stosuje się do tego zestawu do szybkich przetoczeń (w razie trudności wykorzystuje się dostęp doszpikowy) (Szczeklik 2024).

Chorym ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego i niereagującym na podanie domięśniowo adrenaliny przetacza się 1-2 l 0,9% NaCl tak szybko, jak to możliwe (5-10 ml/kg mc. w ciągu pierwszych 5-10 min u dorosłych i 10-20 ml/kg mc. u dzieci). Część chorych wymaga przetoczenia dużych objętości płynów (np. 4-8 l) i wówczas stosuje się zrównoważone roztwory krystaloidów. Nie powinno się stosować roztworów glukozy ani roztworów hydroksyetylowanej skrobi (Szczeklik 2024).

Następnym krokiem jest monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz wykonanie EKG, pulsoksymetrii lub gazometrii krwi tętniczej w zależności od stanu chorego. U chorego z ciężkim obrzękiem górnych dróg oddechowych, skurczem oskrzeli lub spadkiem ciśnienia tętniczego, bez reakcji na kilkukrotne wstrzyknięcie adrenaliny *i.m.* i przetaczanie płynów *i.v.* należy rozważyć stosowanie adrenaliny we wlewie ciągłym (*i.v.*) zaczynając u dorosłych od 1 µg/min. W zależności od odpowiedzi klinicznej można zwiększyć dawkę do 10 µg/min. Wyjątek stanowi zatrzymanie krążenia. Nie podaje się wtedy adrenaliny w bolusie ze względu na ryzyko niedotlenienia mięśnia sercowego i ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca. W przypadku dzieci rozważyć można podanie adrenaliny w ciągłym wlewie *i.v.* w dawce 0,1-0,2 µg/kg mc./min lub w przypadku braku poprawy klinicznej, w bolusie 2-4 µg/kg mc. podawanym w ciągu 1-2 min. Podawanie adrenaliny *i.v.* wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. U chorych przyjmujących β-bloker adrenalina bywa nieskuteczna. Wtedy przede wszystkim przetacza się płyny *i.v.* (maks. 50 ml/kg mc. w ciągu pierwszych 30 min) i należy rozważyć podanie glukagonu *i.v.* (Pediatria dziecięca 2025, Szczeklik 2024).

W aktualnym postępowaniu medycznym można również wyróżnić interwencje dodatkowe tj.:

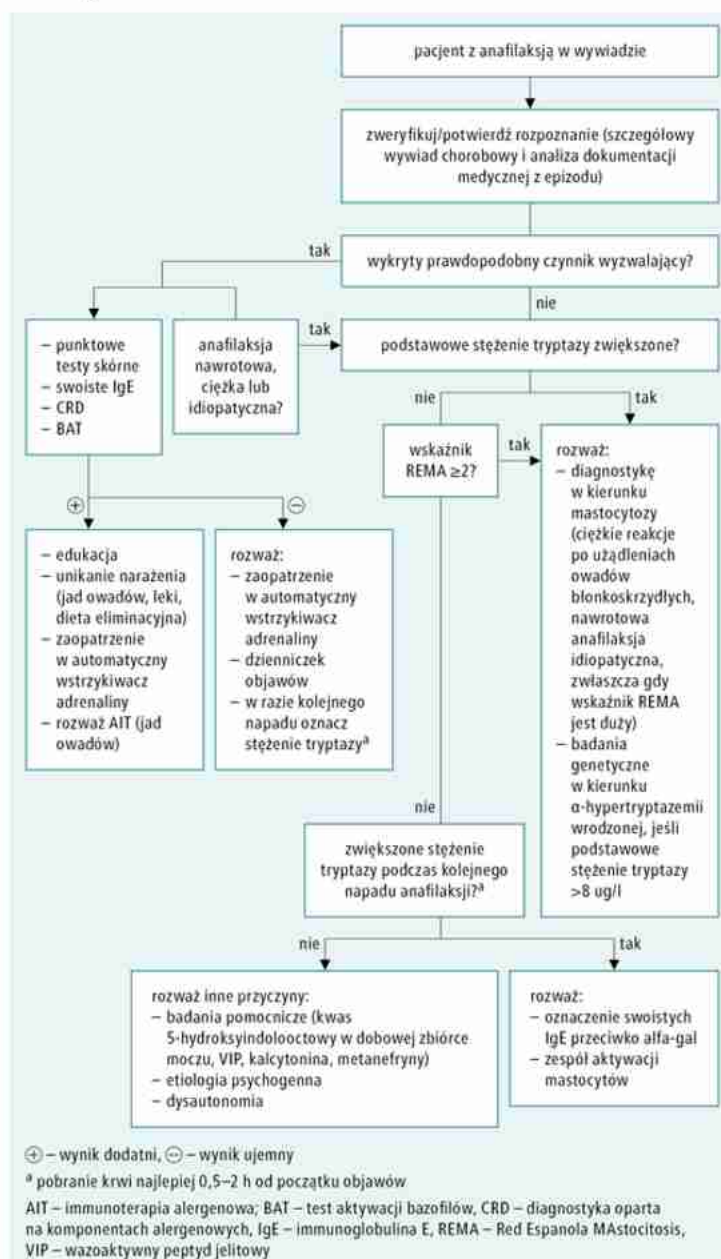
- leki przeciwhistaminowe - nie należy ich stosować zamiast adrenaliny, ponieważ nie wykazano, aby miały istotny wpływ na przebieg obturacji dróg oddechowych, spadek ciśnienia tętniczego ani wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. Stosowane są one jako leczenie dodatkowe, w podwójnej dawce, gdy występują: izolowany świąd skóry, wysiew bąbli pokrzywkowych, nasilenie obrzęku naczynioruchowego lub izolowane objawy ze strony nosa i oczu;
- leki rozkurczające oskrzela - stosowane, gdy skurcz oskrzeli nie ustępuje po podaniu adrenaliny;
- leki obkurczające naczynia krwionośne - podawane u chorych z ciśnieniem tętniczym skurczowym <90 mm Hg pomimo stosowania adrenaliny *i.m.* i przetoczenia płynów w dużej dawce;
- glukagon - rozważany u chorych przyjmujących β-blokery i nieodpowiadających na leczenie adrenaliną (także u kobiet ciężarnych);
- glikokortykosteroidy - nie należy ich stosować zamiast adrenaliny ani w 1. rzucie. Znajdują one zastosowanie przy obrzęku krtani, języka, języczka, gardła, obturacja oskrzeli;
- podanie adrenaliny w nebulizacji tlenowej - stosowane w przypadku obrzęku podgłośniowego krtani (Szczeklik 2024).

Ostatnim krokiem postępowania medycznego w przypadku anafilaksji, anafilaksji idiopatycznej oraz we wstrząsie anafilaktycznym jest obserwacja po ustąpieniu objawów anafilaksji. Chorego obserwuje się przez ≥2 h, jeśli wykazał dobrą odpowiedź (w ciągu 5-10 min) na pojedynczą dawkę adrenaliny podaną do 30 min od początku objawów i ustąpiły u niego wszystkie zdarzenia niepożądane. Jeśli chory wymagał podania 2 dawek adrenaliny lub przebył reakcję dwufazową, obserwację należy prowadzić przez ≥6 h. W przypadku ciężkiej reakcji wymagającej podania >2 dawek adrenaliny lub chorego na astmę ciężką lub występujące ciężkie objawy ze strony układu oddechowego lub możliwość dalszego narażenia na czynnik, który wywołał objawy anafilaksji lub pacjenta zgłaszającego się w późnych godzinach nocnych lub mieszkającego w miejscu o utrudnionym dostępie do placówki medycznej, obserwację prowadzi się przez ≥12 h (Szczeklik 2024).

Po wypisaniu chorego ze szpitala i podejrzeniu możliwości nawrotu anafilaksji, przypisuje się mu ampułko-strzykawkę z adrenaliną lub wstrzykiwacz (Adrenalina WZF®, EpiPen®), które chorzy zawsze powinni nosić przy sobie (Szczeklik 2024).

Bardzo ważne jest, aby u chorych z podejrzeniem anafilaksji lub z potwierdzonym epizodem anafilaksji w wywiadach ustalono, czy rzeczywiście była to reakcja anafilaktyczna i co ją wywołało. Badania w celu ustalenia przyczyny wykonuje się nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni od epizodu anafilaksji. Algorytm postępowania przy podejrzeniu anafilaksji w wywiadzie przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 2. Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia anafilaksji (wg wytycznych AAAAI/ACAAI z 2024 r.) (Szczeklik 2024).



2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym u dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych przeprowadzono w dniu 07.02.2025 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych. W trakcie przeglądu skupiono się na rekomendacjach i wytycznych klinicznych opublikowanych w ciągu 10 ostatnich lat.

Zgodnie z zdefiniowaną populacją w niniejszym podrozdziale wyszukiwano rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów dorosłych jak i dzieci, z wysokim ryzykiem kolejnego epizodu ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywoływanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów, leki, wysiłek fizyczny i inne (w tym anafilaksja idiopatyczna).

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji towarzystw naukowych:

- *World Allergy Organization (WAO)* z 2020 roku;
- *Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI)* z 2021 roku;
- *Europejska Rada Resuscytacji (ERC)* z 2021 roku;
- *Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP)* z 2024 roku (streszczenie wytycznych, ogólne założenia);
- *Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)* z 2022 roku
- *Polska Rada Resuscytacji (PRR)* z 2021 roku;
- *Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻDz)* z 2015 roku;
- *The Resuscitation Council UK (RC)* z 2021 roku;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2021 roku;
- *Irish Association for Emergency Medicine (IAEM)* z 2022 roku;
- *German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)* z 2022 roku;
- *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI)* z 2024 roku;
- *Wilderness Medical Society (WMS)* z 2022 roku;
- *American Academy of Pediatrics (AAP)* z 2017 roku;
- *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)* z 2024 roku;
- *Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC)* z 2021 roku.

We wszystkich wymienionych powyżej wytycznych, niezależnie czy dotyczyły one dzieci, czy dorosłych jako pierwszą linię leczenia anafilaksji, wstrząsu anafilaktycznego lub anafilaksji idiopatycznej rekomendowane jest stosowanie domięśniowego zastrzyku adrenaliny.

Dawkowanie epinefryny jest różne. Niektóre wytyczne uzależniają podawaną dawkę adrenaliny od masy ciała chorego (EACCI 2021, PTA 2022, PTGHiŻDZ 2015, DGAKI 2022, AAAAI & ACAAI 2024, WMS 2022, ASCIA 2024, ACSQHC 2021), a niektóre od jego wieku (WAO 2020, RC UK 2021, IAEM 2022, AAP 2017, ASCIA 2024, ACSQHC 2021). W wytycznych: WAO 2020, ERC

2021, PRR 2021, RC UK 2021, IAEM 2022, AAP 2017, ASCIA 2024 i ACSQHC 2021 rekomendowana dawka adrenaliny do stosowania przez pracowników służby zdrowia wynosi 0,01 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki całkowitej 0,5 mg. Maksymalna dawka całkowita 0,5 mg rekomendowana jest dla dzieci powyżej 12. roku życia i dla osób dorosłych lub dla osób ważących powyżej 50 kg. Wyjątek stanowią wytyczne DGAKI z 2022 roku, które podają, że maksymalna dawka adrenaliny jaką można podać osobie dorosłej wynosi 0,6 mg. W przypadku dzieci wytyczne podają, że jeśli ich masa ciała jest mniejsza niż 10 kg, powinni otrzymać 0,1 mg adrenaliny (WAO 2020, PTA 2022). Wytyczne wskazują również, że u dzieci o masie powyżej 7,5 kg można zastosować autowstrzykiwacz adrenaliny o dawce 0,15 mg (EAACI 2021, PTA 2022, WMS 2022, AAP 2017, ASCIA 2024). W wytycznych PTGHiŻDZ 2015 można znaleźć informację, że podanie adrenaliny dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg wiąże się z przekroczeniem dawki: trzykrotnym dla dziecka ważącego 5 kg i dwukrotnym dla dziecka o wadze 7,5 kg.

W odniesieniu do stosowania autowstrzykiwacza adrenaliny, jest on rekomendowany przez następujące wytyczne: WAO 2020, EAACI 2021, AAAAI & ACAAI 2024, AAP 2017, ASCIA 2024 i ACSQHC 2021. Wytyczne WMS z 2022 roku podają, że autowstrzykiwacze mogą być mniej podatne na błędy w dawkowaniu, ale wymagają okresowego przeszkolenia pacjentów oraz zespołu medycznego w celu prawidłowego jego użycia i uniknięcia obrażeń. Z kolei wytyczne RC UK 2021 podają, że na rynku są dostępne autowstrzykiwacze, które pacjent z ryzykiem wystąpienia anafilaksji może zastosować, ale we wszystkich placówkach opieki zdrowotnej preferowane jest podawanie adrenaliny z ampułki za pomocą strzykawki i igły w nagłych wypadkach, ponieważ automatyczne wstrzykiwacze nie pozwolą na podanie dawki odpowiedniej dla wieku/masy ciała u większości pacjentów. Jeśli jedynym dostępnym preparatem adrenaliny jest automatyczny wstrzykiwacz, można go użyć w pierwszej kolejności. Niektóre placówki (np. kliniki alergologiczne) mogą zalecić pacjentowi samodzielne podawanie adrenaliny za pomocą automatycznego wstrzykiwacza pod nadzorem, aby przeszkolić go w jego stosowaniu, co wiąże się ze znacznymi korzyściami dla pacjenta. Automatyczne wstrzykiwacze nie są zalecane w placówkach opieki zdrowotnej do podawania adrenaliny pacjentom potrzebującym więcej niż jednej dawki adrenaliny.

Tab. 4. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
WAO 2020 (Świat)	Dorośli i dzieci	- U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła anafilaksja, ostre postępowanie składa się z dwóch etapów: - Samodzielne postępowanie pacjenta z wykorzystaniem protokołu postępowania w nagłych wypadkach, w którym ważne jest podkreślenie kluczowej roli domięśniowego podania adrenaliny - Dodatkowe interwencje podejmowane przez pracowników służby zdrowia po przybyciu pomocy medycznej, które muszą obejmować dalsze podawanie adrenaliny, jeśli objawy anafilaksji utrzymują się. Dlatego też, gdy u pacjenta wystąpi anafilaksja, ważne jest, aby postępować następująco: usunąć ekspozycję na czynnik wyzwalający, jeśli to możliwe (np. przerwać podawanie leków /środków terapeutycznych), ocenić drogi oddechowe, oddychanie, krążenie, stan psychiczny i skórę, a jednocześnie wezwać pogotowie ratunkowe, wstrzykując epinefrynę (adrenalinę) domięśniowo w mięsień obszerny boczny mięśnia czworogłowego (przednio-boczne udo) i układając pacjenta zgodnie z jego prezentowanymi cechami.

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje										
		- Dawka rekomendowana do stosowania przez pracowników służby zdrowia wynosi 0,01 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki całkowitej 0,5 mg, podawana drogą domięśniową. Szczegółowe dawkowanie przedstawiono poniżej. <table><tr><td colspan="2">0,01 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki całkowitej 0,5 mg - jest to równoważne 0,5 ml 1 mg/ml (1:1 000) epinefryny (adrenaliny)</td></tr><tr><td>Niemowlęta poniżej 10 kg</td><td>0,01 mg/kg = 0,01 ml/kg na 1 mg/ml (1:1 000)</td></tr><tr><td>Dzieci w wieku 1-5 lat</td><td>0,15 mg = 0,15 ml na 1 mg/ml (1:1 000)</td></tr><tr><td>Dzieci w wieku 6-12 lat</td><td>0,30 mg = 0,30 ml na 1 mg/ml (1:1 000)</td></tr><tr><td>Młodzież i dorośli</td><td>0,50 mg = 0,50 ml na 1 mg/ml (1:1 000)</td></tr></table> - Dawkowanie należy powtarzać co 5-15 minut, jeśli objawy są odporne na leczenie. Epinefryna podawana drogą domięśniową jest ogólnie dobrze tolerowana. - Epinefryna podawana drogą dożylną nie jest rekomendowana do początkowego leczenia anafilaksji, a jeśli jest stosowana, powinna być podawana monitorowanym pacjentom przez personel z doświadczeniem w rozcieńczaniu i podawaniu prawidłowych dawek, a najlepiej podawana jako wlew dożylny za pomocą pompy infuzyjnej. - Postępowanie w przypadku anafilaksji jest kontynuowane po przeniesieniu do placówki opieki zdrowotnej (w tym w karetce pogotowia) z: tlenem o wysokim przepływie (najlepiej 100% przy użyciu maski twarzowej bez oddechu) dla wszystkich pacjentów z niewydolnością oddechową i tych, którzy otrzymują kolejne dawki epinefryny. - Tam, gdzie jest to wskazane, należy przeprowadzić resuscytację krążeniowo-oddechową z ciągłym uciskaniem serca. - U pacjentów z anafilaksją i objawami skurczu oskrzeli można podać wziewnie krótko działających B2-agonistów (np. salbutamol/albuterol). Należy jednak pamiętać, że leki rozszerzające oskrzela podawane w inhalacji lub nebulizacji nie są alternatywą dla wielokrotnego podawania domięśniowego adrenaliny (adrenaliny) w przypadku utrzymujących się objawów. - W przypadku niedrożności górnych dróg oddechowych należy rozważyć podanie epinefryny w nebulizacji. - Leki drugiego rzutu obejmują agonistów B2-adrenergicznych, glikokortykoidy i leki przeciwhistaminowe. - Leki przeciwhistaminowe są obecnie lekiem trzeciego rzutu w niektórych wytycznych, ze względu na obawy, że ich podanie może opóźnić stosowanie innego leczenia, takiego jak wielokrotne podawanie domięśniowej epinefryny. - Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w anafilaksji, w celu zapobiegania przedłużającym się objawom, w szczególności u pacjentów z objawami astmatycznymi, a także w celu zapobiegania reakcjom dwufazowym (np. dożylny hydrokortyzon lub metyloprednizolon). Istnieje jednak coraz więcej dowodów na to, że glikokortykosteroidy mogą nie przynosić korzyści w ostrym leczeniu anafilaksji, a nawet mogą być szkodliwe. - Pozajelitowe podawanie glukagonu może być stosowane u pacjentów z anafilaksją bez optymalnej odpowiedzi na epinefrynę (adrenalinę), w szczególności u pacjentów przyjmujących B-blokery, pomimo bardzo ograniczonych dowodów. <u>Pacjentom należy przepisać jeden lub więcej autowstrzykiwaczy epinefryny (adrenaliny).</u>	0,01 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki całkowitej 0,5 mg - jest to równoważne 0,5 ml 1 mg/ml (1:1 000) epinefryny (adrenaliny)		Niemowlęta poniżej 10 kg	0,01 mg/kg = 0,01 ml/kg na 1 mg/ml (1:1 000)	Dzieci w wieku 1-5 lat	0,15 mg = 0,15 ml na 1 mg/ml (1:1 000)	Dzieci w wieku 6-12 lat	0,30 mg = 0,30 ml na 1 mg/ml (1:1 000)	Młodzież i dorośli	0,50 mg = 0,50 ml na 1 mg/ml (1:1 000)
0,01 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki całkowitej 0,5 mg - jest to równoważne 0,5 ml 1 mg/ml (1:1 000) epinefryny (adrenaliny)												
Niemowlęta poniżej 10 kg	0,01 mg/kg = 0,01 ml/kg na 1 mg/ml (1:1 000)											
Dzieci w wieku 1-5 lat	0,15 mg = 0,15 ml na 1 mg/ml (1:1 000)											
Dzieci w wieku 6-12 lat	0,30 mg = 0,30 ml na 1 mg/ml (1:1 000)											
Młodzież i dorośli	0,50 mg = 0,50 ml na 1 mg/ml (1:1 000)											

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		Konieczne jest wyjaśnienie pacjentom, dlaczego, kiedy i jak wstrzykiwać autowstrzykiwacze epinefryny lub alternatywy (takie jak dostępne na rynku ampułko-strzykawki lub fiolki z adrenaliną), gdy autowstrzykiwacze epinefryny nie są dostępne.
EAACI 2021 (Europa)	Dorośli i dzieci	<i>Postępowanie doraźne w przypadku anafilaksji:</i> - Zaleca się niezwłoczne domięśniowe podanie adrenaliny w okolicy środkowej uda jako leczenia pierwszego rzutu w anafilaksji. <u>Sugeruje się stosowanie autowstrzykiwaczy zawierających adrenalinę jako leczenia pierwszego rzutu w anafilaksji przez osoby bez przeszkolenia medycznego.</u> - Zaleca się uzyskanie danych farmakokinetycznych dla każdego typu autowstrzykiwacza zawierającego adrenalinę, ponieważ różnych typów autowstrzykiwaczy nie można uznawać za równorzędne. - Sugeruje się przepisywanie autowstrzykiwaczy zawierających adrenalinę w dawce: 0,15 mg dla dzieci o masie ciała od 7,5 do 25-30 kg, 0,3 mg dla dzieci o masie ciała >25-30 kg, - co najmniej 0,3 mg dla młodzieży i dorosłych zagrożonych anafilaksją. <i>Postępowanie długoterminowe w przypadku anafilaksji:</i> - Zaleca się przeprowadzanie zorganizowanego i kompleksowego szkolenia w celu poprawy umiejętności rozpoznawania anafilaksji i stosowania autowstrzykiwaczy zawierających adrenalinę u osób zagrożonych anafilaksją, jako postępowania uzupełniającego przekazanie pacjentom podstawowych instrukcji dotyczących ich stosowania. - Brak jest zaleceń dotyczących stosowania czy niestosowania premedykacji lekami przeciwhistaminowymi w celu zapobiegania anafilaksji. - Sugeruje się stosowanie premedykacji adrenaliną podawaną podskórnie w celu zapobiegania anafilaksji w przypadku podawania surowicy przeciwjadowej (antytoksyny jadu) po ukąszeniu przez węża. - Sugeruje się, aby regulaminy organizacyjne obowiązujące w szkołach odzwierciedlały wytyczne dotyczące anafilaksji.
ERC 2021 (Europa)	Dorośli	<i>Anafilaksja</i> - Rozpoznanie anafilaksji należy opierać na stwierdzeniu objawów z dróg oddechowych (obrzęk), układu oddechowego (świst lub utrzymujący się kaszel) lub krążenia (hipotensja) z towarzyszącymi zmianami skórnymi i w obrębie błon śluzowych lub bez nich. Objawy mogą mieć związek z ekspozycją na znany czynnik wyzwalający u pacjenta z alergią, ale można podejrzewać anafilaksję także u pacjenta bez alergii w wywiadzie. - Należy wcześniej wezwać pomoc. - Jeśli to możliwe, należy usunąć lub przerwać kontakt z czynnikiem wyzwalającym anafilaksję. - Gdy podejrzewa się anafilaksję, należy jak najszybciej podać pacjentowi domięśniowo adrenalinę (0,5 mg - tj. 0,5 ml z ampułki zawierającej 1 mg leku w 1 ml) w przednio-boczną część uda. Jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie, domięśniową dawkę adrenaliny należy powtórzyć po około pięciu minutach. - Pacjent powinien zostać ułożony w pozycji leżącej. Należy unikać gwałtownych prób posadzenia lub postawienia pacjenta. - Należy zastosować schemat ABCDE i wcześniej rozpocząć leczenie objawów (tlenoterapia, plynoterapia, monitorowanie). - Należy wcześniej podać bolus krystaloidów <i>i.v.</i> oraz monitorować odpowiedź na plynoterapię - może się okazać konieczne podanie dużych objętości płynów. - W opornej na leczenie anafilaksji lub na oddziałach specjalistycznych doświadczony personel może podawać adrenalinę w bolusach <i>i.v.</i> (20-50 µg) lub w ciągłym wlewie dożylnym.

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		- W opornej na leczenie anafilaksji należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków naczynioskurczowych (wazopresyny, noradrenaliny, metaraminolu, fenylefryny). - U pacjentów przyjmujących β-blokery należy rozważyć podanie glukagonu <i>i.v.</i> - Gdy tylko podejrzewa się zatrzymanie krążenia, należy jak najszybciej rozpocząć uciśnięcia klatki piersiowej i postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi. - W sytuacji zagrożenia zatrzymaniem krążenia lub u pacjentów z zatrzymaniem krążenia należy rozważyć pozaustrojowe techniki podtrzymywania funkcji narządów lub resuscytacji, jeśli są dostępne. - W leczeniu pacjentów z podejrzaną lub potwierdzoną anafilaksją należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i obserwacji pacjenta.
PTP (Polska) 2024 (streszczenie)	Dzieci	Rekomendacje proponują praktyczny system szybkiej oceny stopnia ciężkości oraz algorytm postępowania i leczenia anafilaksji z podkreśleniem konieczności natychmiastowego, domięśniowego podania adrenaliny jako leku pierwszego wyboru w reakcji anafilaktycznej każdego stopnia ciężkości. Każde dziecko, które przebyło anafilaksję lub jest nią zagrożone, musi być bezwzględnie zaopatrzone w co najmniej jedno opakowanie adrenaliny do samodzielnego podania w każdym miejscu, w którym przebywa.
PTA 2022 (Polska)	Dorośli i dzieci	Anafilaksja - algorytm postępowania w pomocy doraźnej/ SOR 1. Należy ocenić, czy ma się do czynienia z anafilaksją: - Objawy skórne + objawy co najmniej jednego z pozostałych układów LUB - Gwałtowne objawy po kontakcie z alergenem: - spadek ciśnienia tętniczego lub - obturacyjne zwężenie dróg oddechowych lub - skurcz drzewa oskrzelowego. <u>Nawet pomimo braku objawów skórnych.</u> Przy ocenie czy ma się do czynienia z anafilaksją pod uwagę należy wziąć następujące objawy: - objawy skórne: pokrzywka, rumień, obrzęk, świąd; - wydolność układu oddechowego: stridor, świsty, duszność; - wydolność układu krążenia: tachykardia, spadek ciśnienia, omdlenie, wstrząs; - objawy z przewodu pokarmowego: nagłe wymioty, kurczowe bóle, biegunka. Następnie podaje się adrenalinę domięśniowo w mięsień czworogłowy uda. - Jeśli podaje się ampułkę 1 ml = 1mg: Zalecana dawka wg masy ciała: 0,01 mg/kg mc. - 10 kg: 0,1 mg = 0,1 ml; - 20 kg: 0,2 mg = 0,2 ml; - 30 kg: 0,3 mg = 0,3 ml; - 40 kg: 0,4 mg = 0,4 ml; - ≥50 kg: 0,5 mg = 0,5 ml (dawka maksymalna). - Jeśli podaje się ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz <i>i.m.</i>: Zalecana dawka wg masy ciała: - 7,5 kg - 25 kg: 0,15 mg; - >25 kg: 0,3 mg. Objawy wiodące - postępowanie: - hipotensja/wstrząs: podaj tlen 10 l/min, połóż chorego, załóż dostęp donaczyniowy, bolus 0,9% NaCl 10 ml/kg mc. maks. 500 ml <i>i.v.</i> lub doszpikowo, metyloprednizolon 1 mg/kg <i>i.v.</i>, wezwij pomoc z OIOM/ZRM;

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		• stridor: podaj tlen 10 l/min, pozycja półsiedząca, adrenalina 1-2 mg w 2 ml 0,9% NaCl w nebulizacji tlenowej, budesonid 2 mg w nebulizacji, załóż dostęp donaczyniowy, metyldprednizolon 1 mg/kg <i>i.v.</i>; • świszący oddech: podaj tlen 10 l/min, pozycja półsiedząca, salbutamol 2,5-5 mg w nebulizacji tlenowej lub 4-6 dawek pMDI, załóż dostęp donaczyniowy, metyldprednizolon 1 mg/kg <i>i.v.</i> Jeżeli do 5-10 min nie ma odpowiedzi na leczenie należy: 1. powtórzyć adrenalinę <i>i.m.</i>, powtórzyć bolus płynów, przekazać pacjenta na OIOM/ZRM lub 2. powtórzyć adrenalinę <i>i.m.</i>, powtórzyć adrenalinę w nebulizacji, wezwać pomoc z OIOM/ZRM lub 3. powtórzyć adrenalinę <i>i.m.</i>, powtórzyć salbutamol w nebulizacji lub pMDI, wezwać pomoc z OIOM/ZRM. W przypadku poprawy stanu klinicznego wskazana jest obserwacja pacjenta do 12-24 h przed wypisem: • wydać pacjentowi informacje o objawach klinicznych oraz podanych lekach; • wydać skierowanie do alergologa; • wypisać receptę na: ○ adrenalinę do samodzielnego podania; ○ doustny glikokortykosteroid (opcjonalnie); ○ lek przeciwhistaminowy II generacji w podwójnej dawce.
PRR 2021 (Polska)	Dorośli	Wytyczne opierają się na wytycznych przedstawionych przez Europejską Radę Resuscytacji, które opisane są powyżej. W odniesieniu do podawania adrenaliny rekomendacje Polskiej Rady Resuscytacji są następujące: Gdy podejrzewa się anafilaksję, należy jak najszybciej podać pacjentowi domięśniowo adrenalinę (0,5 mg - tj. 0,5 ml z ampułki zawierającej 1 mg leku w 1 ml) w przednio-boczną część uda. Jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie, domięśniową dawkę adrenaliny należy powtórzyć po około pięciu minutach.
PTGHiŻDz (Polska) 2015	Dzieci	W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy postępować zgodnie z aktualnym protokołem dla rozpoznania i leczenia anafilaksji. Adrenalina • Lek pierwszego rzutu w postępowaniu we wstrząsie anafilaktycznym. • Dawka podawana u dzieci drogą domięśniową wynosi 0,01 mg/kg m.c. (0,01 ml/kg m.c., stężenie 1:1 000). • Dostępne na rynku postaci leku zawierają odpowiednio 0,15 mg i 0,3 mg adrenaliny w ampułko-strzykawce. • UWAGA: Podanie adrenaliny dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg wiąże się z przekroczeniem dawki: 3-krotnym dla dziecka ważącego 5 kg i 2-krotnym dla dziecka o wadze 7,5 kg. W warunkach domowych i pozaszpitalnych - z powodu braku innych dostępnych form leku oraz ze względu na korzyści wynikające z podaży adrenaliny znacznie przewyższające potencjalne ryzyko działań niepożądanych - należy podawać dawkę 0,15 mg. Błędem jest niepodanie adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym. Inne leki stosowane we wstrząsie anafilaktycznym • B-mimetyki wziewne: mogą być pomocne przy objawach obturacji dróg oddechowych. • Adrenalina w nebulizacji: może być stosowana przy obrzęku krtani. • Glikokortykosteroidy: zastosowanie tych leków w anafilaksji jest dyskusyjne, brakuje dowodów naukowych w postaci badań z randomizacją wskazujących na skuteczność ich stosowania w ostrej reakcji anafilaktycznej, ale mogą być stosowane w leczeniu wspomagającym. • Leki przeciwhistaminowe: brak wiarygodnych danych potwierdzających ich przydatność w leczeniu reakcji anafilaktycznej, aczkolwiek leki przeciwhistaminowe-H1 są powszechnie stosowane jako leki drugiego rzutu

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		w leczeniu świądu, pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego w przebiegu anafilaksji. UWAGA: Każde dziecko, u którego wystąpiła reakcja anafilaktyczna w warunkach pozaszpitalnych, powinno być bezwzględnie hospitalizowane.
RC UK 2021 (Wielka Brytania)	Dorośli i dzieci	Leki stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznej: • adrenalina: ○ domięśniowe podanie adrenaliny jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku anafilaksji (nawet jeśli dostępny jest dostęp dożylny); ○ pojedyncza dawka adrenaliny podana domięśniowo jest dobrze tolerowana i stwarza minimalne ryzyko dla osoby z reakcją alergiczną; ○ jeśli objawy anafilaksji utrzymują się pomimo podania dwóch dawek adrenaliny w postaci doustnej, należy postępować zgodnie z algorytmem postępowania w przypadku anafilaksji odpornej na leczenie i wezwać specjalistyczną pomoc, aby umożliwić rozpoczęcie dożylnego wlewu adrenaliny. Dawkowanie adrenaliny podawanej domięśniowo: - dorośli i dzieci* powyżej 12 roku życia: 0,5 mg (0,5 ml na 1 mg/ml adrenaliny); - 6-12 lat: 0,3 mg (0,3 ml na 1 mg/ml adrenaliny); - 6 miesięcy - 6 lat: 0,15 mg (0,15 ml na 1 mg/ml adrenaliny); - poniżej 6 miesięcy: 0,1-0,15 mg (0,1-0,15 ml na 1 mg/ml adrenaliny). * Podać 0,3 mg (0,3 ml) dziecku, które jest małe lub w okresie przedpokwitaniowym. • adrenalina podawana we wlewie dożylnym (podawana tylko przez specjalistów); • adrenalina w nebulizacji: może być skuteczna jako środek pomocniczy w leczeniu niedrożności górnych dróg oddechowych spowodowanej obrzękiem krtani, ale tylko po leczeniu adrenaliną podawaną domięśniowo (lub dożylnie), a nie jako alternatywa; • autowstrzykiwacze adrenaliny: są często przepisywane pacjentom zagrożonym anafilaksją w celu wczesnego samodzielnego podania lub wstrzyknięcia przez opiekuna lub członka rodziny w przypadku reakcji anafilaktycznej. W zależności od marki, są one dostępne w trzech dawkach adrenaliny: 0,15 mg, 0,3 mg i 0,5 mg. We wszystkich placówkach opieki zdrowotnej preferowane jest podawanie adrenaliny z ampułki za pomocą strzykawki i igły w nagłych wypadkach, ponieważ automatyczne wstrzykiwacze nie pozwolą na podanie dawki odpowiedniej dla wieku/masy ciała u większości pacjentów. Jeśli jedynym dostępnym preparatem adrenaliny jest automatyczny wstrzykiwacz, można go użyć w pierwszej kolejności. Niektóre placówki (np. kliniki alergologiczne) mogą zalecić pacjentowi samodzielne podawanie adrenaliny za pomocą automatycznego wstrzykiwacza pod nadzorem, aby przeszkolić go w jego stosowaniu, co wiąże się ze znacznymi korzyściami dla pacjenta. Automatyczne wstrzykiwacze nie są zalecane w placówkach opieki zdrowotnej do podawania adrenaliny pacjentom potrzebującym więcej niż jednej dawki adrenaliny. Jeśli potrzebne są kolejne dawki adrenaliny, należy podać je z ampułki za pomocą strzykawki i igły; • tlen; • płyny dożylne: w przypadku spadku ciśnienia/wstrząsu lub słabej odpowiedzi na początkową dawkę adrenaliny; • leki przeciwhistaminowe: nie są rekomendowane jako część wstępnego leczenia anafilaksji w nagłych wypadkach, ale mogą być stosowane w leczeniu objawów skórnych, które często występują jako część reakcji alergicznych, w tym anafilaksji; • sterydy: nie zaleca się rutynowego stosowania kortykosteroidów w leczeniu anafilaksji. Należy rozważyć podanie sterydów po wstępnej resuscytacji w przypadku reakcji opornych na leczenie lub trwającej astmy/wstrząsu. Sterydy nie mogą być podawane preferencyjnie w stosunku do adrenaliny;

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		inne leki: leki rozszerzające oskrzela (nie powinny być stosowane jako alternatywa dla dalszego leczenia pozajelitowego adrenaliną w przypadku utrzymujących się problemów z oddychaniem), leki nasercowe (adrenalina pozostaje lekiem wazopresyjnym pierwszego rzutu w leczeniu anafilaksji).
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Dorośli i dzieci	<i>Ocena w celu potwierdzenia epizodu anafilaktycznego i decyzja o skierowaniu po leczeniu ratunkowym w przypadku podejrzenia epizodu anafilaktycznego</i> - Należy udokumentować ostre objawy kliniczne podejrzonej reakcji anafilaktycznej (szybko rozwijające się, zagrażające życiu problemy dotyczące dróg oddechowych [obrzęk gardła lub krtani] i/lub oddychania [skurcz oskrzeli z tachypnoe] i/lub krążenia [niedociśnienie i/lub tachykardia] oraz w większości przypadków, związane z nimi zmiany skórne i śluzówkowe). - Zanotować czas wystąpienia reakcji. - Zanotować okoliczności bezpośrednio poprzedzające wystąpienie objawów, aby pomóc zidentyfikować możliwy czynnik wyzwalający. - Po wystąpieniu podejrzonej reakcji anafilaktycznej u dorosłych lub młodzieży w wieku co najmniej 16 lat, należy pobrać próbki krwi do badania tryptazy z komórek tłuszczowych w następujący sposób: - próbka jak najszybciej po rozpoczęciu leczenia ratunkowego; - druga próbka najlepiej w ciągu 1-2 godzin (ale nie później niż 4 godziny) od wystąpienia objawów. - Po podejrzeniu reakcji anafilaktycznej u dzieci w wieku poniżej 16 lat należy rozważyć pobranie próbek krwi do badania tryptazy komórek tłuszczowych w następujący sposób, jeśli uważa się, że przyczyna jest związana z jadem, lekiem lub idiopatyczna: - próbka jak najszybciej po rozpoczęciu leczenia ratunkowego - druga próbka najlepiej w ciągu 1-2 godzin (ale nie później niż 4 godziny) od wystąpienia objawów. - Poinformuj daną osobę (lub w stosownych przypadkach, jej rodzica i/lub opiekuna), że próbka krwi może być wymagana podczas wizyty kontrolnej w specjalistycznym ośrodku alergologicznym w celu pomiaru wyjściowej tryptazy komórek tłuszczowych. - Dorośli i młodzież w wieku 16 lat lub starsi, u których zastosowano leczenie doraźne z powodu podejrzenia anafilaksji, powinni być obserwowani przez 6-12 godzin od wystąpienia objawów, w zależności od ich reakcji na leczenie doraźne. U osób z reakcjami, które są kontrolowane szybko i łatwo, można rozważyć krótszy okres obserwacji, pod warunkiem, że otrzymają one odpowiednią opiekę po reakcji przed wypisaniem ze szpitala. - Dzieci w wieku poniżej 16 lat, które zostały poddane leczeniu doraźnemu z powodu podejrzenia anafilaksji, powinny zostać przyjęte do szpitala pod opieką pediatrycznego zespołu medycznego. - Po zastosowaniu leczenia doraźnego w przypadku podejrzenia anafilaksji, należy zaoferować pacjentom skierowanie do specjalistycznego ośrodka alergologicznego (w miarę możliwości dostosowanego do wieku), składającego się z pracowników służby zdrowia posiadających umiejętności i kompetencje niezbędne do dokładnego zbadania, zdiagnozowania, monitorowania i zapewnienia ciągłego leczenia oraz edukacji pacjentów w zakresie podejrzenia anafilaksji. - Po zastosowaniu leczenia doraźnego w przypadku podejrzenia anafilaksji, należy zaoferować pacjentom (lub, w stosownych przypadkach, ich rodzicom i/lub opiekunom) odpowiedni wstrzykiwacz adrenaliny jako środek tymczasowy przed wizytą u alergologa. - Przed wypisem pracownik służby zdrowia posiadający odpowiednie umiejętności i kompetencje powinien zaoferować pacjentom (lub w stosownych przypadkach, ich rodzicom i/lub opiekunom) następujące informacje: - informacje o anafilaksji, w tym oznaki i objawy reakcji anafilaktycznej;

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		- informacje o ryzyku wystąpienia reakcji dwufazowej informacje o tym, co należy zrobić, jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna (użyć wstrzykiwacza adrenaliny i wezwać pogotowie ratunkowe); - demonstracja prawidłowego użycia wstrzykiwacza adrenaliny i kiedy go użyć; - porady dotyczące unikania podejrzanego czynnika wyzwalającego (jeśli jest znany); - informacje o potrzebie skierowania do specjalistycznej służby alergologicznej i procesie skierowania; - informacje o grupach wsparcia dla pacjentów. Każdy szpital zapewniający leczenie w nagłych wypadkach w przypadku podejrzenia anafilaksji powinien mieć oddzielne ścieżki skierowań dla podejrzenia anafilaksji u dorosłych (i młodzieży) i dzieci.
IAEM 2022 (Irlandia)	Dorośli i dzieci	Leczenie anafilaksji - Należy najpierw ocenić, czy ma się do czynienia z anafilaksją. Stosuje się do tego metodę ABCDE. Anafilaksja jest prawdopodobna, gdy spełnione są <u>wszystkie</u> 3 poniższe kryteria: - Nagły początek i szybka progresja objawów - większość reakcji rozwija się w ciągu kilku minut. - Problemy z drogami oddechowymi (ang. <i>airway</i>) i/lub oddychaniem (ang. <i>breathing</i>) i/lub krążeniem (ang. <i>circulation</i>) (ABC). - Należy postępować zgodnie z zasadą ABC, a wszelkie problemy zagrażające życiu należy leczyć na bieżąco. - Drogi oddechowe - obrzęk gardła i języka (obrzęk gardła/krtani), ochrypły głos, stridor, pacjent może skarżyć się na „zaciśnięcie gardła”. - Oddychanie - duszność, świszczący oddech, zwiększona częstość oddechów, skurcz oskrzeli, zatrzymanie oddechu - Krążenie - błądność, tachykardia, niedociśnienie, zawroty głowy, zapość, zatrzymanie akcji serca. - Zmiany skórne i/lub śluzówkowe - mogą być subtelne lub nieobecne w 20% reakcji anafilaktycznych. Mogą również wystąpić objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak wymioty, ból brzucha i nietrzymanie moczu. - W następnej kolejności dzwoni się po pogotowie ratunkowe. - Po tym należy usunąć czynnik wywołujący reakcję anafilaktyczną i położyć pacjenta w odpowiedniej pozycji (siedząca lub leżąca). Należy unikać chodzenia lub stania podczas ostrej reakcji, ponieważ może to spowodować śmierć w ciągu kilku minut. Odpowiednia jest pozycja półleżąca lub leżąca płaska, z uniesieniem nóg lub bez. - Adrenalina domięśniowa to lek pierwszego rzutu (nawet jeśli jest dostępna adrenalina dożylna). Dawka domięśniowa dla dorosłych: stosować 1 mg/ml (1:1 000) adrenaliny. Zalecana dawka podawana domięśniowo to: 0,5 mg = 0,5 ml 1 mg/ml adrenaliny. Adrenalinę wstrzykuje się w przednio-boczną część uda, na jego 1/3 wysokości. Dawkowanie adrenaliny przedstawiono poniżej: - dorośli i dzieci >12 lat: 0,5 mg <i>i.m.</i>; - dzieci 6-12 lat: 0,3 mg <i>i.m.</i>; - dzieci 6 mies. - 6 lat: 0,15 mg <i>i.m.</i>; - dzieci <6 mies.: 0,1-0,15 mg <i>i.m.</i> Podanie pojedynczej dawki adrenaliny domięśniowo jest zwykle dobrze tolerowane i stwarza minimalne ryzyko w kontekście reakcji alergicznej u danej osoby. - Jak najszybciej podłączyć monitorowanie (puls, ciśnienie krwi, EKG, pulsoksymetria): pomoże to ocenić reakcję pacjenta na adrenalinę. Zmierzyć parametry życiowe (częstość oddechów, nasycenie tlenem, tętno, ciśnienie krwi, poziom świadomości) i osłuchać świszczący oddech, aby monitorować efekt leczenia i ocenić, czy konieczne jest podanie kolejnych dawek adrenaliny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		- Jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie, należy powtórzyć dawkę adrenaliny podanej domięśniowo. Kolejne dawki należy podawać w odstępach około 5-minutowych, w zależności od reakcji pacjenta. - Jeśli cechy anafilaksji utrzymują się pomimo podania 2 dawek adrenaliny domięśniowo, pacjent powinien być leczony z powodu opornej anafilaksji i należy rozpocząć wlew adrenaliny przy wsparciu eksperta. - Tlen: początkowo należy podać najwyższe możliwe stężenie tlenu za pomocą maski z rezerwuarem tlenu. Jeśli to możliwe, należy miareczkować tlenoterapię w celu utrzymania saturacji tlenem na poziomie 94-98%. Jeśli pacjent jest zagrożony hiperkapniczną niewydolnością oddechową, saturacja 88-92% może być odpowiednia. - Płyny podawane dożylnie: w przypadku niedociśnienia/wstrząsu lub słabej reakcji na początkową dawkę adrenaliny należy podać szybki bolus płynów dożylnych w ilości 500-1000 ml płynu krystaloidowego. W celu zmniejszenia ryzyka hiperchloremii należy użyć płynu krystaloidowego niezawierającego glukozy, np. płynu Hartmanna. - Leki przeciwhistaminowe: nie są zalecane jako część wstępnego leczenia anafilaksji w nagłych wypadkach. Wykazano, że nie przynoszą one żadnych korzyści w leczeniu zagrażającej życiu ostrej anafilaksji i nie powinny być stosowane, dopóki pacjent nie zostanie ustabilizowany. Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w celu złagodzenia objawów skórnych po ustabilizowaniu stanu pacjenta. - Sterydy: nie zaleca się rutynowego podawania kortykosteroidów. Nie ma silnych dowodów na to, że kortykosteroidy pomagają skrócić przedłużające się objawy lub zapobiegają reakcjom dwufazowym. W przypadku anafilaksji wcześnie podanie sterydów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przyjęcia na intensywną terapię, nawet po uwzględnieniu nasilenia początkowych objawów. Doustne sterydy mogą być korzystne w przypadku, gdy ostre zaostrzenie astmy mogło przyczynić się do nasilenia reakcji.
DGAKI 2021 (Niemcy)	Dorośli i dzieci	• Najważniejszym lekiem w ostrym leczeniu anafilaksji jest adrenalina (epinefryna). • U pacjentów niewymagających resuscytacji, natychmiastowe domięśniowe podanie adrenaliny w dawce 0,15-0,6 mg w zewnętrzną część górnej części uda jest leczeniem farmakologicznym pierwszego wyboru. W przypadku braku efektu i w zależności od zdarzeń niepożądanych, wstrzyknięcie można powtarzać co 5-10 minut w zależności od objawów klinicznych. • Dawkowanie adrenaliny w wystąpieniu objawów ze strony układu oddechowego, wstrząsie: (stężenie adrenaliny 1:1 000, 1 mg/ml) dawka 10 µg/kg. Masa ciała <15 kg - 0,05-0,1 ml; 15-30 kg - 0,15-0,3 ml; >30-60 kg - 0,3-0,6 ml; >60 kg u dorosłych - 0,3-0,6 ml. • Podskórne wstrzyknięcie adrenaliny nie jest już zalecane ze względu na jej niewystarczające wchłanianie i wynikające z tego opóźnione działanie. • Jeśli objawy nie ustabilizują się, a dekompensacja krążeniowa lub oddechowa jest nieuchronna, adrenalinę należy podać dożylnie. W tym celu stosuje się rozcieńczenie 1 mg adrenaliny w 100 ml 0,9% NaCl, tj. roztwór 10 µg/ml miareczkowany pojedynczymi bolusami 1 µg/kg masy ciała, pod ciągłym monitorowaniem parametrów krążenia w zależności od efektów i skutków ubocznych. • Dopamina, noradrenalina i wazopresyna są stosowane w nagłych wypadkach przez lekarzy medycyny ratunkowej, a także w warunkach intensywnej terapii z wykorzystaniem motoryki krążeniowo-oddechowej. • W przypadku wyraźnych reakcji sercowo-naczyniowych lub płucnych zaleca się podawanie tlenu przez maskę oddechową, w szczególności maskę do bezdechu. • Centralna rola histaminy jako mediatora reakcji alergicznych i działanie antagonistów receptora histaminowego H1 w ostrej pokrzywce lub zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek są bezsporne; nie wykazano jednak ich wpływu na krążenie i skurcz oskrzeli. • Glikokortykoidy odgrywają drugorzędą rolę w ostrej fazie anafilaksji ze względu na ich stosunkowo powolny początek działania.

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		W przypadku anafilaksji należy najpierw ustalić, czy możliwe jest powstrzymanie dalszej ekspozycji na alergen. Jeśli to możliwe, należy wezwać dalszą pomoc w celu uzyskania warunków do odpowiedniej opieki medycznej.
AAAAI & ACAAI 2024 (Stany Zjednoczone)	Dorośli i dzieci	Wytyczne AAAAI & ACAAI z 2024 roku stanowią uzupełnienie wytycznych z 2015 roku, które uaktualniały wytyczne z 2014 roku. Zmiany jakie nastąpiły to: - Aktualizacja zaleceń dotyczących tego, czy pacjent musi udać się na pogotowie, jeśli stosuje epinefrynę w przypadku anafilaksji. Wezwanie pogotowia ratunkowego po zastosowaniu autowstrzykiwacza z epinefryną może nie być wymagane, jeśli pacjent doświadcza szybkiej, całkowitej i trwałej odpowiedzi na leczenie i ma dostęp do dodatkowych autowstrzykiwaczy epinefryny. Sytuacje, które uzasadniają wezwanie pogotowia ratunkowego, obejmują ciężką anafilaksję, objawy, które nie ustępują szybko, całkowicie lub prawie całkowicie, lub objawy, które powracają lub nasilają się. - Uzupełnienie zaleceń dotyczących tego, jak, gdzie i kto powinien przechowywać automatyczne wstrzykiwacze z epinefryną. - Aktualizacja dotycząca diagnozy anafilaksji. Zrewidowane kryteria <i>World Allergy Organization</i> (WAO), <i>Brighton & Delphi Consensus</i> mają na celu stworzenie bardziej powszechnie akceptowanych definicji i kryteriów reakcji anafilaktycznych. - Aktualizacja dotycząca rozpoznawania i leczenia anafilaksji u niemowląt. Diagnozowanie anafilaksji u niemowląt i małych dzieci może być trudne, a nie ma kryteriów diagnostycznych anafilaksji specyficznych dla wieku. Dlatego też, aktualne kryteria anafilaksji <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy & Anaphylaxis Network</i> lub <i>World Allergy Organization</i> powinny być stosowane w celu ustalenia diagnozy anafilaksji u niemowląt/małych dzieci. - Aktualizacja dotycząca oceny i leczenia wstrząsu anafilaktycznego w kontekście zabiegu chirurgicznego. - Aktualizacja dotyczące niuansów związanych ze stosowaniem beta-blokerów i inhibitorów ACE u pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Wytyczne AAAAI & ACAAI dotyczące postępowania w anafilaksji z 2014 roku: - Chorych z objawami anafilaksji należy szybko i ostrożnie monitorować i przygotować do podania preparatu z adrenaliną (poziom rekomendacji C). - Ułożyć chorego w odpowiedniej pozycji (poziom rekomendacji: C). - Podać tlen osobom z objawami ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i osobom z obniżoną saturacją oraz rozważyć podanie tlenu wszystkim osobom niezależnie od objawów ze strony układu oddechowego (poziom rekomendacji: D). - Rozważyć możliwość istnienia innych schorzeń/przyczyn niż anafilaksja odpowiadających za stan pacjenta, aby włączyć optymalne leczenie (poziom rekomendacji: C). - Sprawdzić czy u pacjenta występuje ryzyko ostrej reakcji anafilaktycznej (opóźnione podane adrenaliny, astma, późna faza reakcji anafilaktycznej w wywiadzie, choroby sercowo-naczyniowej) i postępować z uwzględnieniem tych czynników (poziom rekomendacji: C). - Podać adrenalinę domięśniowo w mięśnie uda jako leczenie początkowe ostrej anafilaksji po jej potwierdzeniu. Adrenalina jest pierwszą linią leczenia (poziom rekomendacji: C). - Jeżeli pacjent nie odpowiada na adrenalinę podaną domięśniową podać ją w infuzji dożylniej w warunkach monitorowanych (poziom rekomendacji: C). - Jeżeli dostęp dożylny nie jest możliwy do uzyskania, rozważyć podanie adrenaliny śródkrotnie (poziom rekomendacji: D).

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		• Przygotować się do intubacji, jeżeli jest konieczna (poziom rekomendacji: C). • Pacjentom z zapaścią naczyniową z powodu anafilaksji podać duże ilości dożylnych lub podanych śródkrotnie płynów (fizjologiczna NaCl) przez dużej średnicy dostęp donaczyniowy/doszpikowy (poziom rekomendacji: B). • Podać dodatkowo wazopresory lub glukagon (szczególnie u pacjentów przyjmujących B-blokery), jeżeli parenteralnie podana adrenalina i płynoterapia zawiodły w normalizacji ciśnienia tętniczego (poziom rekomendacji: B). • Podać B-agonistę w inhalacji, jeżeli anafilaksji towarzyszy skurcz oskrzeli (poziom rekomendacji: B). • Rozważyć pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. <i>extracorporeal membran oxygenation</i>) u osób z anafilaksją nieodpowiadających na standardową resuscytację (poziom rekomendacji: D). • Nie podawać rutynowo leków antyhistaminowych lub kortykosteroidów zamiast adrenaliny. Ich podanie powinno być rozważane jako terapia wspomagająca (poziom rekomendacji: B). • Zidentyfikować czynniki wyzwalające anafilaksję, uwzględniając niejasne i mniej częste czynniki (poziom rekomendacji: C). • Poważnie rozważyć obserwację pacjentów, którzy doświadczyli anafilaksji przed 4 do 8 godzinami i obserwować pacjentów z czynnikami ryzyka ostrej anafilaksji w wywiadzie (np. astma, późna faza reakcji anafilaktycznej w wywiadzie lub przedłużona reakcja anafilaktyczna) przez dłuższy czas (poziom rekomendacji: C). • Przepisać adrenalinę w autowstrzykiwaczu pacjentom, którzy doświadczyli reakcji anafilaktycznej i poinstruować ich odnośnie do właściwego używania i podawania adrenaliny w autowstrzykiwaczu (poziom rekomendacji: C). • Zalecić wizytę u alergologa/immunologa po wypisaniu ze szpitala (AWA Adrenalina WZF®). Poziom rekomendacji: A - oparte na badaniach o poziomie dowodów I; B - oparte na badaniach o poziomie dowodów II lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I; C - oparte na badaniach o poziomie dowodów III lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I lub II; D - oparte na badaniach o poziomie dowodów IV lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I-III. Poziom dowodów: Ia - metaanalizy badań RCT; Ib - przynajmniej jedno RCT; IIa - przynajmniej jedno CCT; IIb - przynajmniej jedno badanie <i>quasi</i>-eksperymentalne; III - jedno badanie nieeksperymentalne opisowe (np. typu <i>comparative study</i>); IV - opinie ekspertów, rady eksperckie, praktyka kliniczna. W wytycznych z 2015 roku zostały dodane lub uaktualnione następujące zagadnienia: • Dyskusja na temat definicji anafilaksji. • Kontrowersje i nierozstrzygnięte kwestie związane z anafilaksją. • Anafilaksja w mastocytozie i zespole monoklonalnej aktywacji komórek tucznych (MCAS). • Nietypowe objawy anafilaksji. Wytyczne AAAAI & ACAAI z 2024 roku odnoszące się do wnioskowanego wskazania: <u>Wybrane rekomendacje dotyczące diagnozy anafilaksji:</u> • Sugeruje się, aby spełnienie kryteriów diagnostycznych anafilaksji nie było wymagane przed zastosowaniem epinefryny (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). • Sugeruje się, aby ani decyzja kliniczna o podaniu epinefryny, ani odpowiedź kliniczna na epinefrynę nie były stosowane jako marker zastępczy w celu ustalenia rozpoznania anafilaksji (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). <u>Anafilaksja u niemowląt oraz dzieci</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		- Sugeruje się, aby klinicyści korzystali z aktualnych kryteriów <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy & Anaphylaxis Network</i> lub kryteriów anafilaksji <i>World Allergy Organization</i>, aby pomóc w rozpoznaniu anafilaksji u niemowląt/dzieci, ponieważ nie ma kryteriów specyficznych dla tej grupy wiekowej (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). - Sugeruje się, aby klinicyści byli świadomi, że u niemowląt i małych dzieci wiek pacjenta nie jest skorelowany z ciężkością reakcji (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Sugeruje się, aby klinicyści byli świadomi, że anafilaksja jest mało prawdopodobna jako początkowa reakcja na pokarm lub lek przy pierwszej ekspozycji u niemowląt (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). - Sugeruje się, aby klinicyści byli świadomi, że rodzice niemowląt i małych dzieci mogą zgłaszać objawy specyficzne dla wieku, które są rzadziej zgłaszane przez starsze dzieci i dorosłych (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Sugeruje się, aby lekarze przepisywali automatyczny wstrzykiwacz epinefryny o dawce 0,1 mg lub 0,15 mg niemowlętom/dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). <u>Autowstrzykiwacze epinefryny: kiedy i jak przepisywać</u> <u>Rekomenduje się, aby lekarze rutynowo przepisywali autowstrzykiwacze epinefryny pacjentom z podwyższonym ryzykiem anafilaksji. Przy podejmowaniu decyzji, czy przepisać autowstrzykiwacze epinefryny pacjentom z niższym ryzykiem, sugeruje się, aby lekarze zaangażowali się we wspólny proces podejmowania decyzji, który uwzględnia czynniki ryzyka, wartości i preferencje pacjentów</u> (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Sugeruje się, aby w jurysdykcjach, w których dostępne są pojedyncze opakowania autowstrzykiwaczy epinefryny, lekarze brali pod uwagę czynniki ryzyka ciężkiej anafilaksji u pacjenta, jego wartości i preferencje oraz czynniki kontekstowe przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu tylko jednego lub wielu autowstrzykiwaczy epinefryny. Sugeruje się, aby rutynowo przepisywali więcej niż jeden autowstrzykiwacz epinefryny, gdy pacjenci wymagali wcześniej wielu dawek epinefryny w celu leczenia epizodu anafilaksji i/lub mieli w wywiadzie reakcje dwufazowe (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Sugeruje się, aby lekarze doradzali pacjentom i opiekunom, aby podawali epinefrynę przy pierwszych oznakach podejrzenia anafilaksji. Sugeruje się, aby klinicyści doradzali pacjentom lub opiekunom, aby nie podawali adrenaliny z wyprzedzeniem pacjentowi bezobjawowemu (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Sugeruje się, aby lekarze doradzali pacjentom, że natychmiastowa aktywacja służb ratownictwa medycznego może nie być wymagana, jeśli pacjent doświadczy szybkiej, pełnej i trwałej odpowiedzi na leczenie epinefryną, pod warunkiem, że dodatkowa epinefryna i opieka medyczna są łatwo dostępne, jeśli zajdzie taka potrzeba. Sugeruje się, aby klinicyści doradzali pacjentom, aby zawsze aktywowali służby ratownictwa medycznego po zastosowaniu epinefryny, jeśli anafilaksja jest ciężka, nie ustępuje szybko, nie ustępuje całkowicie lub prawie całkowicie, lub nawraca lub pogarsza się po pierwszej dawce epinefryny (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Ciężkie działania niepożądane domięśniowej epinefryny są rzadkie i nie powinny stanowić przeszkody w przepisywaniu lub wczesnym podawaniu autowstrzykiwacza epinefryny, gdy jest to wskazane. Aby zarządzać ryzykiem zdarzeń niepożądanych, zalecamy, aby lekarze doradzali pacjentom i opiekunom w zakresie właściwego stosowania autowstrzykiwacza epinefryny, częstych działań niepożądanych oraz potrzeby natychmiastowo-

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		wej oceny i leczenia w przypadku wystąpienia oznak lub objawów poważnych zdarzeń niepożądanych (siła rekomendacji: silne; jakość dowodów: niska). - Sugeruje się, aby lekarze omawiali z pacjentami potencjalne obciążenia finansowe i psychospołeczne związane z autowstrzykiwaczami epinefryny, angażując się we wspólne podejmowanie decyzji (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Podjęcie decyzji o wyborze autowstrzykiwacza epinefryny do przepisania, sugeruje się, aby lekarze wzięli pod uwagę dawkowanie, długość igły, przystępność cenową, dostęp i preferencje terapeutyczne pacjenta (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska). - Podczas wizyt z pacjentami, którym przepisano autowstrzykiwacze epinefryny, zalecamy, aby klinicyści rutynowo dokonywali przeglądu podstawowych zasad przenoszenia, przechowywania i stosowania autowstrzykiwacza epinefryny; zachęcali pacjentów do regularnego ćwiczenia podawania autowstrzykiwacza epinefryny za pomocą urządzenia treningowego; oraz omówić strategię radzenia sobie z barierami w przestrzeganiu zaleceń, których mogli doświadczyć pacjenci (siła rekomendacji: silne; jakość dowodów: niska).
WMS 2022 (Stany Zjednoczone)	Dorośli i dzieci	- Epinefryna jest podstawowym, podstawowym leczeniem, które należy zastosować po zdiagnozowaniu anafilaksji (1A). Jeśli to możliwe, rozsądne jest odseparowanie pacjenta od wywołującego alergenu, ale nie należy wywoływać wymiotów w celu wyeliminowania alergenu pokarmowego (1C). - Rekomendowana dawka: standardowa dawka początkowa dla dorosłych w przypadku anafilaksji wynosi 0,3 do 0,5 mg <i>i.m.</i> w Stanach Zjednoczonych i 0,5 mg w Europie (stężenie 1 mg/ml). Dawka pediatryczna <i>i.m.</i> wynosi 0,01 mg/kg mc., aż do osiągnięcia dawki dla dorosłych. W przypadku pediatrycznych autowstrzykiwaczy epinefryny, 0,15 mg jest akceptowaną dawką dla pacjentów ważących od 7,5 do 25 kg. Zarówno dla dzieci, jak i dorosłych, nie ma skumulowanej dawki maksymalnej. - Biorąc pod uwagę skuteczność i szybkość podania, epinefryna podawana domięśniowo jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu anafilaksji. Preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest przednia część uda, a następnie mięsień naramienny (1B). Inhalatory epinefryny dostępne bez recepty nie okazały się praktycznym ani skutecznym sposobem leczenia anafilaksji (1B). - Wybór urządzenia do podawania epinefryny przez organizację zależy od kosztów, szkolenia operatora i bezpieczeństwa zarówno dla pacjenta, jak i osoby udzielającej pierwszej pomocy (1C). Autowstrzykiwacze mogą być mniej podatne na błędy w dawkowaniu, ale wymagają okresowego szkolenia w celu prawidłowego użycia i uniknięcia obrażeń. Dzięki regularnemu szkoleniu, metoda ampułki lub fiolki i strzykawki jest bezpiecznie stosowana od dziesięcioleci przez <i>National Outdoor Leadership School</i> i <i>Outward Bound</i>. Trzecia opcja obejmuje ampułko-strzykawki lub strzykawki z ustaloną dawką epinefryny. - Standardowe dawki epinefryny podawane domięśniowo mogą być powtarzane co 5 do 15 minut w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na początkowe leczenie anafilaksji lub kilka godzin później w przypadku reakcji dwufazowej (1B). - Brak jest bezwzględnych przeciwwskazań do podawania epinefryny w anafilaksji; jednak podawanie dożylnie wiąże się z dodatkowym ryzykiem i na ogół wymaga zaawansowanej wiedzy medycznej i monitorowania (1C). - Prawidłowe unieruchomienie kończyny i technika iniekcji mogą zmniejszyć ryzyko urazów związanych z autowstrzykiwaczem epinefryny, zwłaszcza u dzieci. W przypadku niezamierzonego cyfrowego wstrzyknięcia epinefryny, opcje leczenia obejmują ciepłe okłady, miejscową nitroglicerynę, a w ciężkich przypadkach miejscowe wstrzyknięcie fentolaminy (1C). - Leki przeciwhistaminowe mogą pomóc złagodzić ogólne nasilenie anafilaksji, jeśli zostaną podane wcześniej z epinefryną (1C).

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		• Leki przeciwhistaminowe nie wywołujące sedacji mogą być preferowane w terenie, aby pomóc pacjentowi zachować czujność i potencjalną zdolność do chodzenia (2B). • Dodanie leku przeciwhistaminowego H2 do leku przeciwhistaminowego H1 poprawiło wyniki w reakcjach alergicznych i może być korzystne w przypadku anafilaksji, ale dokładna przyrostowa korzyść nie jest znana (2B). • Wziewni β-agoniści mogą być podawani jako leczenie wspomagające w przypadku świszczącego oddechu, zwłaszcza u osób z astmą w wywiadzie (1C). • Dowody na korzyść kortykosteroidów w anafilaksji są niespójne; jednak w oczekiwaniu na rozstrzygające dowody, dalsze empiryczne stosowanie jest uzasadnione, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści w połączeniu z niskim profilem skutków ubocznych (1C). W szczególności, kortykosteroidy powinny być podawane w przypadku anafilaksji z komponentą oddechową u pacjentów z astmą (1C). • Epinefryna może być podawana co 5 do 15 minut domięśniowo w celu leczenia opornej anafilaksji, wraz z dodatkowym leczeniem lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami, a także wziewnymi agonistami β u pacjentów ze skurczem oskrzeli (1C). Rekomendacje: 1A - silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 1B - silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 1C - silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości; 2A - słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 2B - słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 2C - słaba rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości.
AAP 2017 (Stany Zjednoczone)	Dzieci	• Szybkie domięśniowe podanie epinefryny w środkową część uda w celu leczenia anafilaksji zmniejsza śmiertelność i zachorowalność. • <u>Przepisywanie automatycznych wstrzykiwaczy epinefryny do użytku w społeczności jest ważne dla pacjentów wysokiego ryzyka, aby umożliwić szybkie leczenie i zmniejszyć śmiertelność.</u> • Zapobieganie nawrotom powinno obejmować skierowanie do specjalisty alergologa i pisemny spersonalizowany plan postępowania w nagłych wypadkach. • Dzieci i opiekunowie powinni zostać przeszkoleni w zakresie rozpoznawania anafilaksji i udzielania pierwszej pomocy. Epinefryna do wstrzykiwań jest dostępna w dwóch mocach. W przypadku anafilaksji należy stosować epinefrynę o stężeniu roztworu 1:1 000 (1 mg/ml) do podawania domięśniowego. • Wytyczne AAP zalecają dawkowanie w oparciu o masę ciała dziecka lub status dojrzewania płciowego w porównaniu do stosowania dawek związanych z wiekiem podanych w wytycznych RC UK (AAP: 10 μg/kg (max 300 μg u dzieci w wieku przedpokwitaniowym i maks. 500 μg u nastolatków); RC UK: dorośli lub dzieci >12 lat: 500 μg, dzieci 6-12 lat: 300 μg, dzieci <6 lat: 150 μg). Zgodnie z wytycznymi AAP w placówkach opieki zdrowotnej można również stosować automatyczne wstrzykiwacze epinefryny. Dawki te są zgodne z aktualnymi wytycznymi WAO. • AAP zaleca stosowanie dawki 150 μg do automatycznego wstrzykiwania u niemowląt, chociaż uznaje się, że jest to podwójna dawka dla osób ważących <7,5 kg. • W Wielkiej Brytanii dostępne są obecnie trzy wstępnie odmierzone dawki do autoiniekcji: 150, 300 i 500 μg, podczas gdy w USA dostępne są tylko dwie dawki (dawka 500 μg nie jest dostępna). • Gdy trudno jest odróżnić anafilaksję od innych problemów medycznych, takich jak astma lub wdychane ciała obce, bezpieczniejsze jest leczenie domięśniowe epinefryną, a następnie ścisła obserwacja. • Należy pamiętać, że wiele rodzin obawia się stosowania wstrzykiwaczy automatycznych ze względu na ryzyko zranienia dziecka. Do urazów może

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje																													
		dojść w przypadku niezamierzonego wstrzyknięcia w palec lub inne części ciała, a także gdy dziecko nie jest odpowiednio zabezpieczone. Edukacja ma zatem kluczowe znaczenie dla podkreślenia wagi stosowania wstrzykiwaczy automatycznych. - Nastolatki są narażone na zwiększone ryzyko śmierci z powodu zachowań wysokiego ryzyka, takich jak spożywanie alkoholu, zażywanie narkotyków lub nieposiadanie przy sobie wstrzykiwacza automatycznego. - Większość zgonów ma miejsce w społeczności; dlatego ważne jest, aby rozważyć przepisanie autowstrzykiwaczy osobom z grupy ryzyka i zapewnić odpowiednie szkolenie. Niektórzy eksperci zalecają, aby wszyscy pacjenci z alergiami pokarmowymi IgE-zależnymi posiadali autowstrzykiwacz, ponieważ trudno jest przewidzieć wystąpienie lub nasilenie przyszłych reakcji. - Kontynuować leczenie drugiego rzutu, jak opisano w poprzednich wytycznych, takie jak leki przeciwhistaminowe i steroidy, w stosownych przypadkach. - Współpracować z lokalnymi specjalistami ds. alergii w zakresie wypisu, dalszego postępowania i badań.																													
ASCIA 2024 (Australia, Nowa Zelandia)	Dorośli i dzieci	Leczenie anafilaksji Adrenalina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu anafilaksji i działa w celu zmniejszenia obrzęku błony śluzowej dróg oddechowych, wywołania rozszerzenia oskrzeli, wywołania zwężenia naczyń krwionośnych i zwiększenia siły skurczu serca. Dawkowanie adrenaliny: <table><tr><th>Wiek (lata)</th><th>Waga (kg)</th><th>Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*</th><th>Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)</th></tr><tr><td><1</td><td><7,5</td><td>0,1</td><td>Niedostępne</td></tr><tr><td>1-2</td><td>10</td><td>0,1</td><td rowspan="3">7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**</td></tr><tr><td>2-3</td><td>15</td><td>0,15</td></tr><tr><td>4-6</td><td>20</td><td>0,2</td></tr><tr><td>7-10</td><td>30</td><td>0,3</td><td rowspan="2">>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***</td></tr><tr><td>10-12</td><td>40</td><td>0,4</td></tr><tr><td>>12 i dorośli</td><td>>50</td><td>0,5</td><td>>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****</td></tr></table> *Ampułki z adrenaliną 1:1 000 zawierają 1 mg adrenaliny na 1 ml; **EpiPen® Jr jest urządzeniem zawierającym adrenalinę w dawce 0,15 mg; *** EpiPen® jest urządzeniem zawierającym adrenalinę w dawce 0,3 mg; ****Anapen® 500 jest urządzeniem zawierającym adrenalinę w dawce 0,5 mg. UWAGA: - Jeśli w przypadku ciężkiej reakcji wymagane jest podanie wielu dawek (np. 2-3 dawek podawanych w odstępach 5-minutowych), należy rozważyć podanie adrenaliny we wlewie, jeśli dostępne są odpowiednie umiejętności i sprzęt. - W przypadku leczenia anafilaksji w nagłych wypadkach należy stosować ampułki adrenaliny 1:1 000 zarówno do podawania domięśniowego, jak i do infuzji w razie potrzeby (nie należy stosować adrenaliny 1:10 000). Podczas gdy 10-20 kg było poprzednią wytyczną dotyczącą wagi dla stosowania urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny o dawce 0,15 mg, urządzenie o dawce 0,15 mg może być obecnie przepisywane również niemowlętom o wadze 7,5-10 kg przez pracowników służby zdrowia, którzy dokonali rozważnej oceny. Stosowanie wstrzykiwacza o dawce 0,15 mg u niemowląt ważących 7,5 kg lub	Wiek (lata)	Waga (kg)	Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*	Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)	<1	<7,5	0,1	Niedostępne	1-2	10	0,1	7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**	2-3	15	0,15	4-6	20	0,2	7-10	30	0,3	>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***	10-12	40	0,4	>12 i dorośli	>50	0,5	>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****
Wiek (lata)	Waga (kg)	Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*	Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)																												
<1	<7,5	0,1	Niedostępne																												
1-2	10	0,1	7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**																												
2-3	15	0,15																													
4-6	20	0,2																													
7-10	30	0,3	>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***																												
10-12	40	0,4																													
>12 i dorośli	>50	0,5	>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****																												

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje																													
		więcej wiąże się z mniejszym ryzykiem, zwłaszcza w przypadku stosowania bez przeszkolenia medycznego, niż stosowanie ampułki i strzykawki z adrenaliną.																													
ACSQHC 2021 (Australia)	Dorośli i dzieci	Pacjentowi z anafilaksją lub podejrzeniem anafilaksji bezzwłocznie podaje się adrenalinę domięśniowo, przed jakimkolwiek innym leczeniem, w tym lekami na astmę. Kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe nie są lekami pierwszego rzutu w przypadku anafilaksji. <i>Wytyczne dla pacjentów</i> Po rozpoznaniu objawów anafilaksji należy niezwłocznie użyć wstrzykiwacza adrenaliny (jeśli został przepisany) i natychmiast wezwać pomoc. Wykonać domięśniowe wstrzyknięcie adrenaliny w zewnętrzną część uda. Użycie wstrzykiwacza adrenaliny przy pierwszych objawach anafilaksji może pomóc odwrócić reakcję alergiczną i zapobiec zagrożeniu życia. Jeśli pacjent nie ma pewności, bezpieczniej jest użyć adrenaliny niż czekać na nasilenie się objawów. Zastrzyk adrenaliny powinien zadziałać w ciągu kilku minut. Jeśli po pięciu minutach chory nie poczuje się lepiej, należy użyć drugiego wstrzykiwacza adrenaliny, jeśli chory jest w jego posiadaniu. <i>Wytyczne dla klinicystów</i> Natychmiast po rozpoznaniu anafilaksji należy podać adrenalinę we wstrzyknięciu domięśniowym w środkową część przednio-bocznego uda za pomocą igły o odpowiedniej długości. Podskórne lub wziewne drogi podania adrenaliny nie są rekomendowane, ponieważ są mniej skuteczne. Kobiety w ciąży doświadczające anafilaksji wymagają takiej samej dawki adrenaliny podawanej domięśniowo jak inni pacjenci. Rekomendowane dawki adrenaliny podawanej domięśniowo są wskazane poniżej. <table><tr><th>Wiek (lata)</th><th>Waga (kg)</th><th>Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*</th><th>Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)</th></tr><tr><td><1</td><td><7,5</td><td>0,1</td><td>Niedostępne</td></tr><tr><td>1-2</td><td>10</td><td>0,1</td><td rowspan="3">7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**</td></tr><tr><td>2-3</td><td>15</td><td>0,15</td></tr><tr><td>4-6</td><td>20</td><td>0,2</td></tr><tr><td>7-10</td><td>30</td><td>0,3</td><td rowspan="2">>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***</td></tr><tr><td>10-12</td><td>40</td><td>0,4</td></tr><tr><td>>12 i dorośli</td><td>>50</td><td>0,5</td><td>>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****</td></tr></table> *Ampułki z adrenaliną 1:1 000 zawierają 1 mg adrenaliny na 1 ml; **EpiPen® Jr i Anapen® Junior są urządzeniami zawierającymi adrenalinę w dawce 0,15 mg; *** EpiPen® i Anapen® 30 są urządzeniami zawierającymi adrenalinę w dawce 0,3 mg; ****Anapen® 500 jest urządzeniem zawierającym adrenalinę w dawce 0,5 mg. - Opóźnione podanie adrenaliny jest czynnikiem ryzyka śmiertelnej anafilaksji. - Jeśli podejrzewa się anafilaksję w obecności alergii lub historii anafilaksji lub po ekspozycji na potencjalny alergen, bezpieczniej jest podać adrenalinę wcześniej niż czekać na progresję, która może być trudna do odwrócenia. Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania adrenaliny w anafilaksji. - W większości sytuacji preferowane jest podanie adrenaliny domięśniowo i jest ono bezpieczniejsze niż droga dożylna (IV). Zdarzenia niepożądane były zgłaszane u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali przedawkowaną adrenalinę IV, ale są one rzadkie w przypadku adrenaliny <i>i.m.</i> - Dożylna infuzja adrenaliny powinna być podawana tylko wtedy, gdy jest to klinicznie uzasadnione oraz przez klinicystów przeszkolonych w stosowaniu	Wiek (lata)	Waga (kg)	Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*	Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)	<1	<7,5	0,1	Niedostępne	1-2	10	0,1	7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**	2-3	15	0,15	4-6	20	0,2	7-10	30	0,3	>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***	10-12	40	0,4	>12 i dorośli	>50	0,5	>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****
Wiek (lata)	Waga (kg)	Objętość (ml) adrenaliny 1:1 000 ampułek*	Urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (do stosowania zamiast ampułek)																												
<1	<7,5	0,1	Niedostępne																												
1-2	10	0,1	7,5-20 kg (~<5 lat) Urządzenie 0,15 mg**																												
2-3	15	0,15																													
4-6	20	0,2																													
7-10	30	0,3	>20 kg (~>5 lat) Urządzenie 0,3 mg***																												
10-12	40	0,4																													
>12 i dorośli	>50	0,5	>50 kg (~12 lat) Urządzenie 0,5 mg****																												

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Populacja	Rekomendowane interwencje
		dożylniej adrenaliny i w warunkach opieki krytycznej, gdzie dostępne jest odpowiednie monitorowanie hemodynamiczne. • Powtarzane iniekcje adrenaliny dożylnie można podawać w odstępach pięciominutowych, jeśli objawy pacjenta nie ulegają poprawie. Jeśli stan pacjenta nie poprawia się po dwóch do trzech dawkach adrenaliny, należy eskalować opiekę zgodnie z protokołami organizacyjnymi. • Nie należy podawać kortykosteroidów ani leków przeciwhistaminowych jako leków pierwszego rzutu, ponieważ nie są one skuteczne w leczeniu anafilaksji. Kortykosteroidy działają z opóźnieniem od czterech do sześciu godzin i są środkami pomocniczymi w leczeniu anafilaksji - nie zastępują adrenaliny. • Nie należy podawać prometażyny ani innych uspokajających leków przeciwhistaminowych, ponieważ działanie uspokajające może maskować pogorszenie stanu pacjenta lub reakcję dwufazową. Wstrzyknięcie prometażyny może pogorszyć niedociśnienie i spowodować martwicę mięśni. • Należy rozważyć implikacje leczenia prowadzonego w placówce opieki zdrowotnej i to, co komunikuje ono w odniesieniu do stosowania adrenaliny. Unikanie stosowania adrenaliny w przypadku ciężkiej reakcji alergicznej lub preferencyjne stosowanie kortykosteroidów, leków rozszerzających oskrzela lub leków przeciwhistaminowych może nieumyślnie przekazać pacjentom komunikat, że powinni opóźnić użycie wstrzykiwacza adrenaliny, zwiększając w ten sposób potencjalne ryzyko późniejszej anafilaksji. • Jeśli pacjent ma znaną alergię i został mu przepisany wstrzykiwacz adrenaliny, należy umieścić w karcie leków pacjenta zlecenie podania adrenaliny domięśniowo w razie potrzeby. Może to przyspieszyć podanie adrenaliny domięśniowej, jeśli pacjent doświadczy anafilaksji podczas opieki.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z ryzykiem wystąpienia nagłego epizodu ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywoływanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów, leki, wysiłek fizyczny i inne (w tym anafilaksja idiopatyczna). W przypadku dzieci, otrzymanie przez nich EpiPen® Jr., zależne jest od ich wagi. Zastosowanie produktu u dzieci o masie ciała mniejszej niż 7,5 kg nie jest zalecane, chyba że w stanach zagrożenia życia i na wyraźne zalecenie lekarza.

Wskazania refundacyjne są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi (ChPL EpiPen® Jr., ChPL EpiPen® Senior).

Analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - epinefryna (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior)

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL EpiPen® Jr., ChPL EpiPen® Senior). W Tab. 5 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie pacjentów z nagłymi ciężkimi reakcjami alergicznymi na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, okres ważności, kod GTIN	- EpiPen® Jr., 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz automatyczny). Przezroczysty i bezbarwny roztwór. Okres ważności: 19 miesięcy; - EpiPen® Senior, 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz automatyczny). Przezroczysty i bezbarwny roztwór. Okres ważności: 2 lata. - GTIN EpiPen® Jr: 05909990613366 (1 wstrzykiwacz 2 ml), 05909990949434 (2 wstrzykiwacze 2 ml), - GTIN EpiPen® Senior: 05909990613373 (1 wstrzykiwacz 2 ml), 05909990949441 (2 wstrzykiwacze 2 ml)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające serce, z wyjątkiem glikozydów nasercowych, leki wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne. Kod ATC: C01CA24.
Substancja czynna	Epinefryna (adrenalina)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
Dawkowanie	EpiPen® Jr <u>Dzieci i młodzież:</u> Dawka u dzieci wynosi zazwyczaj 0,01 mg/kg masy ciała. Jednakże lekarz może zalecić większą lub mniejszą dawkę produktu, w oparciu o dokładną ocenę każdego pacjenta i rozpoznanie ryzyka wystąpienia reakcji zagrażających życiu, które są wskazaniem do podania produktu. Przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego EpiPen® Jr. nie można podać dawki mniejszej niż 150 mikrogramów. Lekarz powinien rozważyć zastosowanie innych postaci farmaceutycznych epinefryny do wstrzykiwań u małych dzieci, jeśli konieczne będzie podawanie mniejszych dawek. <i>Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 30 kg*:</i> Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 300 mikrogramów. *Dla tych pacjentów dostępny jest EpiPen® Senior zawierający 300 mikrogramów epinefryny w jednej dawce. <i>Dzieci o masie ciała od 15 kg do 30 kg:</i> Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 150 mikrogramów. <i>Dzieci o masie ciała poniżej 15 kg:</i> To czy EpiPen® Jr. jest odpowiedni, należy ocenić indywidualnie dla każdego pacjenta. Zastosowanie produktu u dzieci o masie ciała mniejszej niż 7,5 kg nie jest zalecane, chyba że w stanach zagrożenia życia i na wyraźne zalecenie lekarza. <u>Dorośli:</u>

	Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 300 mikrogramów. Pierwszą dawkę należy podać możliwie najszybciej po rozpoznaniu objawów anafilaksji. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, może być podane drugie wstrzyknięcie dodatkowym wstrzykiwaczem automatycznym EpiPen® Jr., 5 do 15 minut po pierwszej iniekcji. Zaleca się <u>przepisywanie pacjentom dwóch wstrzykiwaczy EpiPen® Jr., które powinni mieć zawsze przy sobie.</u> Lekarz przepisujący EpiPen® Jr. powinien upewnić się, że pacjent zna wskazania do stosowania i wie, jak należy prawidłowo podawać lek. Dlatego lekarz powinien dokładnie omówić z pacjentem treść ulotki informacyjnej, sposób obchodzenia się ze wstrzykiwaczem automatycznym oraz możliwe objawy wstrząsu anafilaktycznego. EpiPen® Senior <u>Dzieci i młodzież:</u> Dawka u dzieci wynosi zazwyczaj 0,01 mg/kg masy ciała. Jednakże lekarz może zalecić większą lub mniejszą dawkę produktu, w oparciu o dokładną ocenę każdego pacjenta i rozpoznanie ryzyka wystąpienia reakcji zagrażających życiu, które są wskazaniem do podania produktu. Przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego EpiPen® Senior nie można podać dawki mniejszej niż 150 mikrogramów. Lekarz powinien rozważyć zastosowanie innych postaci farmaceutycznych epinefryny do wstrzykiwań u małych dzieci, jeśli konieczne będzie podawanie mniejszych dawek. • <i>Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 30 kg:</i> Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 300 mikrogramów. • <i>Dzieci o masie ciała od 15 kg do 30 kg*:</i> Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 150 mikrogramów. *Dla tych pacjentów dostępny jest produkt EpiPen® Jr. zawierający 150 mikrogramów epinefryny w jednej dawce. • <i>Dzieci o masie ciała poniżej 15 kg:</i> To czy EpiPen® Jr. jest odpowiedni, należy ocenić indywidualnie dla każdego pacjenta. Zastosowanie produktu u dzieci o masie ciała mniejszej niż 7,5 kg nie jest zalecane, chyba że w stanach zagrożenia życia i na wyraźne zalecenie lekarza. <u>Dorośli:</u> Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 300 mikrogramów. Pierwszą dawkę należy podać możliwie najszybciej po rozpoznaniu objawów anafilaksji. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, może być podane drugie wstrzyknięcie dodatkowym wstrzykiwaczem automatycznym EpiPen Senior, 5 do 15 minut po pierwszej iniekcji. Zaleca się <u>przepisywanie pacjentom dwóch wstrzykiwaczy EpiPen® Senior, które powinni mieć zawsze przy sobie.</u> Lekarz przepisujący EpiPen® Senior powinien upewnić się, że pacjent zna wskazania do stosowania i wie, jak należy prawidłowo podawać lek. Dlatego lekarz powinien dokładnie omówić z pacjentem treść ulotki informacyjnej, sposób obchodzenia się ze wstrzykiwaczem automatycznym oraz możliwe objawy wstrząsu anafilaktycznego.
Droga podania	Zastrzyk domięśniowy w przednio-boczną część uda (nie w pośladki). Może być podawany przez ubranie lub bezpośrednio przez skórę.
Mechanizm działania	Epinefryna jest aminą katecholową, która działa pobudzająco na współczulny układ nerwowy (zarówno na receptory alfa, jak i beta), wskutek czego dochodzi do zwiększenia częstości pracy serca, rzutu serca oraz krążenia wieńcowego. Przez działanie na receptory beta w mięśniach gładkich oskrzeli epinefryna powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, co zmniejsza świsty i duszność. Epinefryna jest szybko inaktywowana, duża część dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 6 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	6 lipca 2006 r. (zarówno dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Jr. (epinefryna) wskazane są w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym. • Wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Senior (epinefryna) są wskazane w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak
Podmiot odpowiedzialny	Viatris Healthcare Limited Damastown Industrial Park Mulhuddart Dublin 15 DUBLIN Irlandia

3.1.2 Działania niepożądane

Działania niepożądane (Tab. 7) związane z aktywacją receptorów alfa- i beta-adrenergicznych mogą obejmować objawy, takie jak tachykardia i nadciśnienie tętnicze oraz działania niepożądane z ośrodkowego układu nerwowego.

Działania niepożądane uporządkowano wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, i wymieniono według częstości ich występowania w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Działania niepożądane.

Układy i narządy	Częstość występowania	Niepożądane działanie leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana	Zakażenie miejsca wstrzyknięcia*
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Zaburzenia lękowe (niepokój)
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Ból głowy, zawroty głowy, drżenie

Układy i narządy	Częstość występowania	Niepożądane działanie leku
Zaburzenia serca	Rzadko	Kardiomiopatia indukowana stresem (zespół tako-tsubo)
	Częstość nieznana	Tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, dusznica bolesna, migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze, błądź, niedokrwienie obwodowe po przypadkowym wstrzyknięciu leku w rękę lub stopę
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Trudności w oddychaniu
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Nadmierna potliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Oslabienie psychofizyczne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Częstość nieznana	Przypadkowe skaleczenie igłą#
# Przypadkowe wstrzyknięcia lub nieprawidłowe użycie mogą prowadzić do urazów w miejscu wstrzyknięcia skutkujących sinia- kami, krwawieniem, przebarwieniem, rumieniem lub uszkodzeniem układu kostnego. * z danych po wprowadzeniu do obrotu znane są rzadko występujące przypadki ciężkich zakażeń skóry i tkanek miękkich, w tym martwicze zapalenie powięzi i martwica mięśni spowodowane przez bakterie z rodzaju <i>Clostridium</i> (zgorzel gazowa)		

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

3.1.4 Kompetencje personelu

Wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior zaprojektowano tak, aby były łatwe w użyciu dla każdej osoby i muszą być traktowane jako lek pierwszej pomocy.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior nie są refundowane ze środków publicznych w Polsce.

3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji

Wnioskuje się o dostępność leczenia autowstrzykiwaczem epinefryny (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym, w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności 50% w ramach nowej grupy limitowej.

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior.

Proponowana cena zbytu netto	██████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	Nie

Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla epinefryny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania epinefryny (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w postaci wstrzykiwacza automatycznego, ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., adrenalina nie jest obecnie refundowana w ramach refundacji aptecznej. Od 01.07.2015 r. do 31.12.2024 r. refundacji podlegała Adrenalina WZF®. Adrenalina podawana w ampułko-strzykawce, przez cały ten okres, refundowana była w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 32.1. Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego.

Wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior są produktami leczniczymi spełniającym wymagania określone w art. 15 ustawy z dnia 23 maja 2024 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych (Ustawa refundacyjna 2024).

Zgodnie z Ustawą Refundacyjną (Dz.U. 2024 poz. 930) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji *do następujących odpłatności na dzień wydania decyzji*:

1. bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
2. ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego: a) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo b) zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
3. 50 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
4. 30 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego, wstrzykiwacza automatycznego EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior w ramach kategorii odpłatności „za odpłatnością 50%” w ramach osobnej grupy limitowej.

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W zakresie leczenia nagłych przypadków ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła wyłącznie adrenalinę - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (Adrenalina WZF®).

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia nagłych ostrych reakcji alergicznych przedstawiono w Tab. 10.

Wstrzykiwacze automatyczne EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior nie były do tej pory oceniane przez AOTMiT.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła jednokrotnie adrenalinę - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (Adrenalina WZF®) w ramach leczenia nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samostnej. Wniosek otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Z kolei stanowisko Rady Przejrzystości uznało za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF® w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 50%.

Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia nagłych ostrych reakcji alergicznych.

Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2015 z dnia 7 maja 2015 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF (adrenalina), 1 amp. - strzyk. a 1 ml, roztw. do wstrzykiwań, 300 mcg/0,3 ml, kod EAN: 5909991069711, we wskazaniu: „leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 50%. Uzasadnienie: Adrenalina jest lekiem skutecznym i ratującym życie w przedmiotowym wskazaniu, pomimo braku formalnych badań typu RCT. Wytyczne wszystkich towarzystw naukowych uważają, że adrenalina podawana domięśniowo jest lekiem pierwszego wyboru w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej i nie ma do niej przeciwwskazań w sytuacji zagrożenia życia z powodu zaburzeń oddechowych i krążeniowych. Obecnie nie istnieje alternatywna technologia, finansowana ze środków publicznych, dla adrenaliny, stosowanej domięśniowo w ampułko-strzykawce, do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji). Refundowany teraz w Polsce produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzyknięć, 1 mg/ml (10 amp. a 1 ml), przeznaczony jest do podawania w omawianym wskazaniu przez lekarza, co może odwlekać podanie leku. Lek jest efektywny kosztowo. Nie jest zasadne zakwalifikowanie go do istniejącej grupy limitowej 32.0, Leki pobudzające czynność serca - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego, gdyż przy odpłatności ryczałtowej, pacjent będzie ponosił praktycznie cały koszt zakupu produktu Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce tj. (zażółcone) (refundacja NFZ wyniesie zaledwie (zażółcone)). Adrenalina w ampułko-strzykawce powinna być więc zakwalifikowana do nowej grupy limitowej, z odpłatnością 50%, co	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF, adrenalina, 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp. - strzyk. a 1 ml w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej z uwagi na wiarygodność przedstawionych oszacowań. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, brak wiarygodności przedstawionych oszacowań, wskazuje na niezasadność finansowania terapii przy uwzględnieniu proponowanych warunków. W porównaniu do technologii opcjonalnej, jaką jest objęta refundacją adrenalina w ampułkach, adrenalina dostępna w formie ampułko-strzykawki jest terapią o znacznie wyższym koszcie, co może nie zachęcać do porównania się z przedmiotowym komparatorem. Natomiast brak tego porównania stanowi istotne ograniczenie wiarygodności oszacowań, ogranicza ich użyteczność w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych i nie wspiera w rzetelnym zmierzeniu się z ocenianym tematem. Należało dążyć do poszukiwania dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wskazanie różnic między porównywanymi interwencjami, a w przypadku braku takich dowodów naukowych - na potwierdzenie tego faktu. Nie kwestionuje się dziś zasadności zastosowania adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym i w stanach alergicznych, w których podanie adrenaliny może uchronić od zgonu i innych powikłań i nie jest to też celem Agencji. Dostępne dowody naukowe, eksperci kliniczni oraz rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują na

Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		zabezpieczy racjonalne zużycie leku (pacjent zapłaci (zażółcone) za 1 ampułko-strzykawkę). Przy mniejszej odpłatności mógłby on być kupowany w nadmiernych ilościach i w większości marnowany, gdyż jego ważność trwa 6 miesięcy.	zasadność zastosowania epinefryny we wnioskowanym wskazaniu w jak najkrótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów anafilaksji. Forma ampułko-strzykawki w porównaniu do obecnie refundowanej ampułki oferuje pacjentowi możliwość szybkiego podania leku bez konieczności udania się do lekarza bądź też samodzielnego odmierzenia leku i aplikacji za pośrednictwem igły i strzykawki. W opinii Agencji, zmiana opakowania adrenaliny z ampułki na ampułko-strzykawkę, która wpływa na okoliczności przygotowania i podania leku, może mieć istotny wpływ na efekt terapeutyczny. Szczególnie dotyczy to sytuacji tak wyjątkowych, jak wstrząs anafilaktyczny, w których może nastąpić zgon z powodu opóźnienia podania terapii, co jest dalece poważniejszą konsekwencją niż hospitalizacja, której w części przypadków i tak nie da się uniknąć. Objęcie refundacją adrenaliny w ampułko-strzykawkach jest istotne nie tylko ze względu na pacjentów, którzy zabezpieczają się terapeutycznie przed wstrząsem anafilaktycznym adrenaliną w ampułkach, ale też dla tych pacjentów, którzy ze względów finansowych rezygnowali z zakupu adrenaliny i narażali się na ryzyko utraty życia. Jednocześnie jest to również możliwość zabezpieczenia dla pacjentów, którzy dotychczas nabywali ampułko-strzykawki i autowstrzykiwacze po cenach rynkowych. W związku z powyższym, mając na względzie dobro pacjentów zagrożonych anafilaksją, ale też zachowanie dyscypliny budżetowej, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Adrenalina WZF pod warunkiem obniżenia ceny i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który pozostawi minimalną odpowiedzialność finansową pacjenta (odpłatność ryczałtowa), a pozostałe koszty terapii podzieli w znaczącym stopniu między płatnika a podmiot odpowiedzialny.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania adrenaliny (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w analizowanym wskazaniu. W dniu 4 lutego 2025 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior (w rekomendacjach zagranicznych nazywany: EpiPen®) w leczeniu nagłych reakcji alergicznych (anafilaksji).

Na stronie agencji HAS znaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji autowstrzykiwacza EpiPen® w 2 różnych dawkach. Wszystkie 3 rekomendacje były pozytywne. Agencja podkreślała, że dostarczone dane nie wykazują żadnych dodatkowych korzyści klinicznych ze stosowania produktu EpiPen® w porównaniu z innymi preparatami adrenaliny do samodzielnego wstrzykiwania, ale EpiPen® jest lekiem pierwszego rzutu o znacznym stosunku skuteczności do działań niepożądanych. Ponadto, EpiPen® jest nową alternatywną opcją leczenia, w związku z czym nie przewiduje się wynikających z niego korzyści dla zdrowia publicznego. Agencja wspomina również, że rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu EpiPen® są znaczące.

W 2023 agencja PBAC wydała dokument, w którym zestawiała wszystkie rekomendacje dla EpiPen®, jakie zostały wydane do tego roku. W 2003 roku, PBAC zarekomendował EpiPen® i EpiPen® Jr. do umieszczenia w wykazie leków refundowanych na podstawie efektywności kosztowej w porównaniu z brakiem interwencji. W dalszych latach (2010 i 2011) ta decyzja została zmieniona. W 2023 roku PBAC nie zarekomendował refundacji automatycznego wstrzykiwacza adrenaliny z powodu zbyt wysokich kosztów w porównaniu z ampulką adrenaliny oraz braku dowodów na poparcie twierdzenia klinicznego o większej łatwości i terminowości podawania oraz zmniejszonym ryzyku przedawkowania.

Z kolei w 2022 roku nowozelandzka agencja Pharmac zarekomendowała, aby EpiPen® Jr. i EpiPen® (Senior) były refundowane ze środków publicznych. Autowstrzykiwacze z adrenaliną miały być finansowane dla osób spełniających określone kryteria kwalifikowalności. Ta decyzja była przedmiotem listu konsultacyjnego z dnia 28 września 2022 r.

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla adrenaliny w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2009	Leczenie nagłych reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, orzeszki ziemne lub inne pokarmy, leki i inne alergeny, a także anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.	Komitet Przejrzystości rekomenduje umieszczenie leku EpiPen® i EpiPen® Jr. w wykazie leków refundowanych w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych placówkach publicznych we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. EpiPen® jest drugim produktem leczniczym wprowadzanym na rynek w postaci ampułko-strzykawki z adrenaliną w automatycznym wstrzykiwaczu do stosowania domięśniowego, przeznaczonym do leczenia wstrząsu anafilaktycznego. Dostarczone dane nie wykazują żadnych dodatkowych korzyści klinicznych ze stosowania produktu EpiPen® w porównaniu z innymi preparatami adrenaliny do samodzielnego wstrzykiwania. AnaPen® i EpiPen® mają różne urządzenia do samodzielnego wstrzykiwania. EpiPen® jest lekiem pierwszego rzutu o znacznym stosunku skuteczności do działań niepożądanych. EpiPen® jest nową alternatywną opcją leczenia. W związku z tym nie przewiduje się korzyści dla zdrowia publicznego w przypadku produktu leczniczego EpiPen®. Rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu EpiPen® są znaczące. EpiPen® nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści (poziom V IAB) w porównaniu z AnaPen®. EpiPen® jest użyteczną dodatkową formą leczenia. EpiPen® jest przydatną dodatkową formą leczenia (posiadanie drugiego autowstrzykiwacza pomaga również zmniejszyć ryzyko zakłóceń w dostawach tych leków ratunkowych).
HAS 2014	1. Doraźne leczenie ciężkich reakcji alergicznych (wstrząsu anafilaktycznego) wywołanych np. ukąszeniami lub użądleniami owadów, pokarmem, lekami lub innymi alergenami, a także do leczenia idiopatycznego lub wywołanego wysiłkiem wstrząsu anafilaktycznego. 2. Natychmiastowe leczenie pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiej reakcji alergicznej, w tym pacjentów z reakcjami anafilaktycznymi w wywiadzie.	HAS zarekomendował aby EpiPen® 0,15 mg/0,3 ml (Jr.) i 0,30 mg/0,3 ml (Senior) zostały włączone do wykazu produktów leczniczych podlegających refundacji w ramach systemu zabezpieczenia społecznego oraz do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do powszechnego stosowania we wskazaniu „doraźne leczenie ciężkich reakcji alergicznych (wstrząsu anafilaktycznego) spowodowanych na przykład ukąszeniami lub użądleniami owadów, pokarmem, produktami leczniczymi lub innymi alergenami oraz w leczeniu idiopatycznego lub wywołanego wysiłkiem wstrząsu anafilaktycznego”. Autowstrzykiwacze EpiPen® są przeznaczone do „natychmiastowego podawania pacjentom z wysokim ryzykiem ciężkich reakcji alergicznych, w tym pacjentom z reakcjami anafilaktycznymi w wywiadzie” oraz w dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Nie oczekuje się, że EpiPen® będzie miał znaczenie dla zdrowia publicznego, biorąc pod uwagę istniejące alternatywy terapeutyczne i brak jakiegokolwiek dodat-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		kowego wpływu na kryteria zdrowia publicznego (poprawa jakości życia, zmiana organizacji opieki) w porównaniu z obecnym postępowaniem we wstrząsie anafilaktycznym.
HAS 2019	Doraźne leczenie ciężkich reakcji alergicznych (wstrząsu anafilaktycznego) wywołanych np. ukąszeniami lub użądleniami owadów, pokarmem, lekami lub innymi alergenami, a także do leczenia idiopatycznego lub wywołanego wysiłkiem wstrząsu anafilaktycznego.	HAS zarekomendował, aby dalej w wykazie produktów leczniczych refundowanych włączony był EpiPen® 0,15 mg/0,3 ml (Jr.) i 0,30 mg/0,3 ml (Senior).
PBAC 2023 (Australia)	Leczenie ostrych reakcji alergicznych z anafilaksją.	• PBAC zarekomendował EpiPen® i EpiPen® Jr. do umieszczenia w wykazie w czerwcu 2003 r. na podstawie efektywności kosztowej w porównaniu z brakiem interwencji. PBAC zaakceptował kliniczne zapotrzebowanie na automatyczny wstrzykiwacz adrenaliny w kontekście dostępności ampulki w PBS po znacznie niższej cenie. W swoich rozważaniach PBAC wskazał, że poparłby zalecenie przez Pricing Authority porozumienia cenowo-wolumenowego, ze względu na obawy związane z potencjalnym przepisywaniem tego preparatu na szeroką skalę i wysokim potencjałem marnotrawstwa ze względu na krótki efektywny okres trwałości. Autowstrzykiwacz został rekomendowany do umieszczenia w wykazie wymaganym przez Urząd dla: ○ początkowego zaopatrzenia w celu przewidywanego leczenia doraźnego ostrych reakcji alergicznych z anafilaksją u pacjenta, który został oceniony jako narażony na znaczne ryzyko anafilaksji przez lub w porozumieniu z immunologiem klinicznym lub alergologiem; ○ ciągłego zaopatrzenia w celu przewidywanego leczenia doraźnego ostrych reakcji alergicznych z anafilaksją w przypadku, gdy pacjent otrzymał wcześniej receptę z uprawnieniami na ten lek. Dołączono uwagę stwierdzającą, że „wstrzykiwacz automatyczny powinien być dostarczany w ramach kompleksowego programu zapobiegania anafilaksji i planu działania w nagłych wypadkach, w tym szkolenia w zakresie rozpoznawania objawów anafilaksji i stosowania wstrzykiwacza automatycznego”. • W listopadzie 2010 r. PBAC odroczyło decyzję w sprawie zmiany statusu leku z "Authority Required" na "Authority Required (STREAMLINED)", aby uzyskać opinię od Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). • W marcu 2011 r. PBAC odrzuciło ten wniosek ze względu na ryzyko niewłaściwego przepisywania leku. • W 2023 r. PBAC nie zarekomendował refundacji automatycznego wstrzykiwacza adrenaliny z powodu zbyt wysokich kosztów w porównaniu z ampulką adrenaliny oraz braku dowodów na poparcie twierdzenia klinicznego o większej łatwości i terminowości podawania oraz zmniejszonym ryzyku przedawkowania.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmac 2022 (Nowa Zelandia)	Leczenie pacjentów z kolejną ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) lub ze znacznym ryzykiem jej wystąpienia.	W 2022 r. Pharmac zarekomendował, aby EpiPen® Jr. i EpiPen® były refundowane ze środków publicznych. Autowstrzykiwacze z adrenaliną będą finansowane dla osób spełniających określone kryteria kwalifikowalności. Ta decyzja była przedmiotem listu konsultacyjnego z dnia 28 września 2022 r. Specjalne upoważnienie do refundacji Wniosek początkowy - (anafilaksja) od dowolnego odpowiedniego lekarza. Zatwierdzenia ważne bez dalszego odnawiania, chyba że powiadomiono o wnioskach spełniających następujące kryteria: Obydwa: - Albo: - U pacjenta wystąpiła reakcja anafilaktyczna, która skutkowała zgłoszeniem się do szpitala lub na oddział ratunkowy; lub - U pacjenta stwierdzono znaczne ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, ocenione przez odpowiedniego lekarza. - Nie należy przepisywać pacjentowi więcej niż dwóch urządzeń na raz. Ograniczony dostęp, początkowe - anafilaksja Albo: - U pacjenta wystąpiła wcześniej reakcja anafilaktyczna, która skutkowała zgłoszeniem się do szpitala lub na oddział ratunkowy; lub - U pacjenta stwierdzono znaczne ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego na podstawie oceny lekarza.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., adrenalina nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych.

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest osiem preparatów zawierających adrenalinę (epinefrynę) (Tab. 12), ale żaden z nich nie jest refundowany.

Od 01.07.2015 r. do 31.12.2024 r. refundacji podlegała Adrenalina WZF®, którą można było stosować samodzielnie. Adrenalina podawana w ampułko-strzykawce, przez cały ten okres, refundowana była w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 32.1. Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego.

W związku z powyższym zarówno wśród dzieci i młodzieży jak i osób dorosłych, nie jest obecnie refundowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 12. Preparaty na polskim rynku zawierające epinefrynę (URPL 2025).

Nazwa Produktu Leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Moc	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Substancja czynna	Opakowanie - Zgody Prezesa	Numer GTIN
EpiPen Jr.	Epinephrinum	0,15 mg/dawkę	Roztwór do wstrzykiwań	Viatris Healthcare Limited	Adrenalinum	1 wstrzykiwacz 2 ml	05909990613366
						2 wstrzykiwacze 2 ml	05909990949434
EpiPen Senior	Epinephrinum	0,3 mg/dawkę	Roztwór do wstrzykiwań	Viatris Healthcare Limited	Adrenalinum	1 wstrzykiwacz 2 ml	05909990613373
						2 wstrzykiwacze 2 ml	05909990949441
Adrenalina Aguettant	Adrenalinum	1 mg/10 ml	Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce	Laboratoire Aguettant	Adrenaline Acid Tartrate	1 amp.-strzyk. 10 ml	05909991282844
						10 amp.-strzyk. 10 ml	05909991282851
Adrenalina WZF	Adrenalinum	300 mcg/0,3 ml	Roztwór do wstrzykiwań	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Adrenalinum	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909991069711
						2 amp.-strzyk. 1 ml	05909991291440
Adrenalina WZF 0,1%	Adrenalinum	1 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Adrenalinum	10 amp. 1 ml	05909990182510
Jext	Adrenalinum	150 mcg	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	Alk-Abello A/S	Adrenaliny winian	1 wstrzykiwacz 0,15 ml	08435588301010
Jext	Adrenalinum	300 mcg	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	Alk-Abello A/S	Adrenalinum	1 wstrzykiwacz 0,3 ml	08435588301027
EURneffy	Epinephrine	2 mg	Aerozol do nosa, roztwór w pojemniku jednodawkowym	ARS Pharmaceuticals IRL, Limited	Epinephrine	1 aplikator 2 aplikatory	(skasowane)

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji epinefryna (EpiPen® Jr.) podawana dzieciom, komparator będzie stanowić brak adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego połączony ze standardową terapią. Należy to rozumieć jako opóźnione podanie adrenaliny. Z kolei dla epinefryny (EpiPen® Senior) podawanej osobom dorosłym, komparator stanowić będzie również brak adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego połączony ze standardową terapią oraz adrenalina podawana w ampułko-strzykawce (Adrenalina WZF®).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym jest leczenie pacjentów (dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych) z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.

Wytyczne przedstawione w rozdziale 2.1.6 jednogłośnie podają, że pierwszą linią leczenia anafilaksji, wstrząsu anafilaktycznego lub anafilaksji idiopatycznej u osób dorosłych i u dzieci, jest podanie choremu zastrzyku domięśniowego z adrenaliną. Wytyczne wskazują, że choremu można podać również adrenalinę w formie dożylniej lub w postaci nebulizacji, jednak nie są one preferowane. Inne formy leczenia, określone jako interwencje dodatkowe to podanie choremu leków przeciwhistaminowych, leków rozkurczających oskrzela, leków obkurczających naczynia krwionośne, glukagonu lub glikokortykosteroidów. Należy podkreślić, że leki te nie mogą zastąpić podania adrenaliny, w związku z czym nie będą one stanowić dla niej komparatorów (WAO 2020, PTGHiŻDz 2015, RC UK 2021, IAEM 2022, AAAAI & ACAAI 2024, WMS 2022, AAP 2017, ACSQHC 2021).

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest osiem preparatów zawierających adrenalinę. Żaden z tych preparatów nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. W związku z tym należy rozpatrzyć inne preparaty zawierające adrenalinę jako komparatory dla adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu.

Adrenalina WZF® - preparat w ampułkostrzykawce zawierający adrenalinę, podlegała refundacji od 01.07.2015 r. do 31.12.2024 r. Refundowana ona była w następującym wskazaniu:

„leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. obecnie nie jest ona refundowana. Z racji tego, że Adrenalina WZF® podlegała refundacji przez ponad 9 lat stanowi jeden z wykorzystywanych sposobów praktyki klinicznej w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Adrenalina WZF®) jedna dawka ampułko-strzykawki Adrenalina WZF® (0,3 ml) zawiera 300 mikrogramów adrenaliny i zaleca się ją osobom o masie powyżej 30 kg. Z kolei jedna dawka autowstrzykiwacza EpiPen® Senior (0,3 ml) również zawiera 300 mikrogramów adrenaliny i zaleca się ją osobom powyżej 30 kg. W związku z tym, że preparat Adrenalina WZF® umożliwia podanie wyłącznie dawki 0,3 mg adrenaliny, tak jak w przypadku preparatu EpiPen® Senior, tym samym obejmując tę samą populację dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg z ryzykiem wystąpienia anafilaksji, stanowi komparator dla preparatu EpiPen® Senior. Ampułko-strzykawka Adrenalina WZF® nie stanowi jednak komparatora dla autowstrzykiwacza EpiPen® Jr. o dawce 0,15 mg adrenaliny. Powodem tego jest zapis przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adrenalina WZF® według którego dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg nie można podać dawki mniejszej niż 0,3 mg z odpowiednią dokładnością ze względu na konstrukcję ampułko-strzykawki tj. preparat ten nie jest zalecany do stosowania u dzieci <30 kg. Autowstrzykiwacz EpiPen® Jr. w 0,3 ml zawiera 150 mikrogramów epinefryny. Przeznaczony on jest dla dzieci o masie ciała od 15 do 30 kg, co dodatkowo uzasadnia nierozważanie ampułko-strzykawki Adrenalina WZF® jako komparatora dla autowstrzykiwacza EpiPen® Jr.

Adrenalina WZF® 0,1% jest kolejną stosowaną praktyką przez służby medyczne, która była kiedyś refundowana, ale obecnie nie jest. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i ulotką dla pacjenta, produkt ten może być podawany wyłącznie przez lekarza (ChPL Adrenalina WZF® 0,1%), w związku z czym nie stanowi komparatora dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior, które chory może stosować samodzielnie.

Innym potencjalnym komparatorem wskazywanym w wytycznych jest Anapen® (ASCI 2024, ACSQHC 2021). Produkt ten to wstrzykiwacz automatyczny wskazany w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) wywołanych przez orzeszki ziemne lub inne pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji powysiłkowej lub samoistnej (ChPL Anapen®). Dostępność Anapen® jest w Polsce bardzo ograniczona (Stachurski 2019). Na stronie URPL brakuje informacji o statusie rejestracyjnym tego preparatu. Ze względu na ograniczoną dostępność Anapen® oraz brak informacji o statusie rejestracyjnym, nie będzie on rozważany jako komparator dla wnioskowanych interwencji.

W Polsce łącznie zarejestrowanych jest osiem preparatów zawierających adrenalinę. Dwa z nich to EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior. Kolejne dwa to Adrenalina WZF® oraz Adrenalina WZF® 0,1%. Pozostałe cztery to Adrenalina Aguetant®, Jext® o dawce 0,3 mg i 0,15 mg oraz Eurenneff®. Ostatni z nich to aerozol do nosa. Jako że wytyczne podają, że adrenalina w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej powinna być podana domięśniowo, to nie stanowi on dla analizowanych interwencji komparatora. Z kolei Adrenalina Aguetant® tak jak i Adrenalina WZF® 0,1%, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego może być podawany wyłącznie przez lekarza (ChPL Adrenalina Aguetant®). Ponadto jest to produkt, który podawany jest dożylnie a nie domięśniowo, więc zgodnie z wytycznymi, powinien być stosowany po zastrzyku domięśniowym, jeśli nie przeniósł pożądanego efektu, w związku z czym nie stanowi on komparatora dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior. Ostatnim produktem jest Jext®.

Przeszukano następujące strony internetowe aptek, aby sprawdzić czy produkt ten jest aktualnie dostępny: DOZ.pl, Gemini.pl, AptekaOlmed.pl, Aptego.pl, apteka-melissa.pl, lek24.plom. Na podanych stronach internetowych aptek nie odnaleziono informacji, które wskazywałyby, że Jext® jest obecnie w sprzedaży. W związku z tym, preparat Jext® nie jest brany pod uwagę jako komparator dla analizowanych interwencji.

Należy także rozważyć sytuację, w której chory w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej, nie ma przy sobie adrenaliny. Powodem tego może być na przykład nie przepisanie recepty na adrenalinę przez lekarza POZ lub alergologa. Należy wtedy niezwłocznie powiadomić służby ratunkowe, a adrenalina może zostać podana przez personel medyczny (np. w kartce pogotowia ratunkowego lub na SOR) (WAO 2020, ERC 2021, PTA 2022, NICE 2021, IAEM 2022, DGAKI 2021, ACSQHC 2021). W związku z powyższym komparatorem dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior jest brak adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego połączony ze standardową terapią. Należy to rozumieć jako opóźnione podanie adrenaliny przez zespół ratownictwa medycznego lub na SOR.

4.2 Charakterystyka komparatorów

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące adrenaliny, roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Dane dotyczące komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Adrenalina WZF®).

4.2.1 Charakterystyka adrenaliny (ampułko-strzykawka)

W Tab. 13 przedstawiono charakterystykę adrenaliny (roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) opracowaną na podstawie ChPL Adrenalina WZF®.

Tab. 13. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu leczenie

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Adrenalina WZF®, 300 mikrogramów/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Kod GTIN: 05909991069711 (1 amp.-strzyk. 1 ml), 05909991291440 (2 amp.-strzyk. 1 ml)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne i dopaminergiczne, kod ATC: C01CA24
Substancja czynna	Adrenalina
Dawkowanie	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). W przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, 5-15 minut po pierwszym zastrzyku można podać drugi zastrzyk z dodatkową dawką produktu Adrenalina WZF®. Zaleca się przepisywanie pacjentom dwóch ampułko-strzykawek produktu Adrenalina WZF®, które powinni mieć zawsze przy sobie. Dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg nie można podać dawki mniejszej niż 300 mikrogramów z odpowiednią dokładnością ze względu na konstrukcję ampułko-strzykawki. Dlatego też mniejsze dawki mogą być stosowane wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu i pod kontrolą lekarza.
Droga podania	Domięśniowo
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 alergen) 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, prowadzącej do utraty płynu wewnątrznaczyniowego i niedociśnieniu, które 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.
--	---

4.2.2 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 14 przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego, będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Tab. 14. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.04.2004 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergen, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

4.2.3 Działania niepożądane

Wystąpienie działań niepożądanych zależy od wrażliwości pacjenta na adrenalinę oraz od podanej dawki.

Działania niepożądane występujące często, nawet po podaniu małych dawek adrenaliny to:

- zaburzenia psychiczne:
 - stan lękowy,
 - pobudliwość nerwowa,
 - niepokój;
- zaburzenia układu nerwowego:
 - ból głowy, zawroty głowy,
 - osłabienie,
 - drżenie;
- zaburzenia serca:

- kołatanie serca,
 - tachykardia;
- zaburzenia naczyń:
 - zimne kończyny;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
 - trudności w oddychaniu;
- zaburzenia żołądka i jelit:
 - nudności, wymioty;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
 - błądź.
- zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania:
 - nadmierna potliwość.

Działania niepożądane występujące **rzadko**:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - hiperglikemia,
 - hipokaliemia,
 - kwasica metaboliczna;
- zaburzenia psychiczne:
 - omamy;
- zaburzenia układu nerwowego:
 - omdlenia;
- zaburzenia oka
 - rozszerzenie źrenic;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych
 - trudności w oddawaniu moczu z zatrzymaniem moczu włącznie;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
 - drżenia mięśniowe.

Działania niepożądane, które występowały po zastosowaniu większych dawek adrenaliny lub u osób wrażliwych: zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków lub zatrzymanie czynności serca), nagły wzrost ciśnienia tętniczego (czasami prowadzący do krwotoku mózgowego) oraz skurcz naczyń (np. skóry, błon śluzowych, nerek).

Produkt zawiera pirosiarczyn sodu, który może powodować reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne lub reakcje zagrażające życiu lub mniej ciężkie napady astmy u osób wrażliwych.

4.2.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient - oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Anafilaksja stanowi do 0,26% ogólnej liczby przyjęć do szpitala. Ogólnie rzecz biorąc, literatura donosi o globalnym (Wielka Brytania, Europa, Stany Zjednoczone, Australia, Nowa Zelandia) wzroście liczby hospitalizacji z powodu anafilaksji - zarówno w odniesieniu do anafilaksji spowodowanej dowolną przyczyną, jak i według czynników wyzwalających (Turner 2020).

W publikacji Sundquist 2019 oceniono dostęp do opieki i czynniki ryzyka hospitalizacji w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, porównując populacje pediatryczne i dorosłe w nowojorskim oddziale ratunkowym. Autorzy stwierdzili, że dorośli są przyjmowani na oddział intensywnej terapii częściej niż dzieci, a objawy jakie występują u pacjentów i są związane z przyjęciem na oddział intensywnej terapii obejmowały objawy sercowo-naczyniowe lub skórne. Autorzy publikacji stwierdzili również, że wiek dorosły wiązał się z wyższymi wskaźnikami hospitalizacji i przyjęć na OIOM. Inne badania populacyjne, także wykazały zwiększone wskaźniki hospitalizacji z powodu anafilaksji związane ze wzrostem wieku, w tym we wszystkich grupach wiekowych od dzieciństwa do dorosłości. Może to być związane z odkryciem autorów publikacji Sundquist 2019, że ciężkość prezentacji anafilaksji różni się między dziećmi i dorosłymi. Dorośli wykazują więcej objawów sercowo-naczyniowych, takich jak niedociśnienie i trudności w oddychaniu, podczas gdy dzieci częściej mają objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak wymioty i ból brzucha. Autorzy publikacji Sundquist 2019 wykazali, że dorosłe osoby, które otrzymały epinefrynę przed przybyciem na SOR, były mniej narażone na późniejszą hospitalizację. Podanie epinefryny przed przybyciem na SOR wiązało się także z większym prawdopodobieństwem wypisania pacjenta do domu, częściej u dzieci niż u dorosłych, nawet u tych, którzy otrzymali dwie dawki epinefryny przed przybyciem na SOR. Dlatego szybkie leczenie epinefryną przed przybyciem na SOR wiąże się ze zmniejszoną częstością hospitalizacji.

Według wszystkich wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.1.6 adrenalina stanowi pierwszą linię leczenia reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego i anafilaksji idiopatycznej. Istnieje kilka metod podawania choremu adrenaliny, ale najlepszą i rekomendowaną

drogą podania jest droga domięśniowa. Wśród dostępnych w Polsce preparatów, które podaje się domięśniowo można wyróżnić autowstrzykiwacze i ampułko-strzykawki.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- wskaźnik *compliance*;
- ryzyko przedawkowania;
- ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych po podaniu adrenaliny;
- długość hospitalizacji zależna od wczesnego lub późnego podania adrenaliny (przed lub po przybyciu na oddział ratunkowy);
- poprawa natężenia pierwszych objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny;
- czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów;
- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- odsetek zgonów z powodu anafilaksji spowodowanych zbyt późnym podaniem adrenaliny lub brakiem podania adrenaliny;
- odsetek hospitalizacji po wstrzyknięciu adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń i działań niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 15) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania epinefryny (inaczej nazywanej adrenaliną) (EpiPen® Jr., EpiPen® Senior) w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji).

Wnioskowane wskazania refundacyjne dotyczą dzieci, których masa ciała wynosi minimum 15 kg, młodzieży oraz osób dorosłych, u których istnieje ryzyko wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym, w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności wynoszącym 50%.

Refundacja autowstrzykiwaczy EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior umożliwi zwiększenie dostępu do leków mających na celu leczenie nagłych reakcji anafilaktycznych, które mogą być wywołane przez czynniki takie jak: pożywienie, użądlenie lub ukąszenie owadów, leki i inne, minimalizując ryzyko wystąpienia u chorego wstrząsu anafilaktycznego oraz zgonu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
Interwencja (I)	- EpiPen® Senior (epinefryna) + standardowa terapia - EpiPen® Jr (epinefryna) + standardowa terapia
Komparator (C)	- Brak adrenaliny w autowstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego + standardowa terapia (inaczej: opóźnione podanie adrenaliny przez zespół ratownictwa medycznego lub na SOR) - Adrenalina WZF (adrenalina w ampułko-strzykawce) + standardowa terapia
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: - zgodnie z odnalezionymi w badaniach klinicznych, - poprawność użycia autowstrzykiwacza. Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane ogółem.
Typ badań (S)	- badania wtórne (przeglądy systematyczne badań randomizowanych, obserwacyjnych i RWE), - badania randomizowane z grupą kontrolną, - badania bez randomizacji, - badania obserwacyjne.

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm postępowania we wstrząsie anafilaktycznym (wg wytycznych WAO 2011-2015) (Podręcznik pediatrii 2025).....	20
Ryc. 2. Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia anafilaksji (wg wytycznych AAAAI/ACAAI z 2024 r.) (Szczeklik 2024).	23

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja anafilaksji idiopatycznej (Łukaszyk 2019).....	8
Tab. 2. Główne przyczyny anafilaksji u dzieci i dorosłych (Szczeklik 2024).....	9
Tab. 3. Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji wg WAO 2020 (Podręcznik pediatrii 2025).....	12
Tab. 4. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłej ciężkiej reakcji alergicznej na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.	25
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie pacjentów z nagłymi ciężkimi reakcjami alergicznymi na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wywołaną wysiłkiem fizycznym.....	42
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	44
Tab. 7. Działania niepożądane.....	44
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania dla EpiPen® Jr. i EpiPen® Senior.	46
Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.....	46
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia nagłych ostrych reakcji alergicznych.	48
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla adrenaliny w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych.	51
Tab. 12. Preparaty na polskim rynku zawierające epinefrynę (URPL 2025).....	54
Tab. 13. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu leczenie.....	57
Tab. 14. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.....	58
Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	63
Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	64

Piśmiennictwo

- AAAAI & ACAAI 2024 J. Wang, J. A. Lieberman, D. V. Wallace. Anaphylaxis in Practice: A Guide to the 2023 Practice Parameter Update. *Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:2325-36 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.06.036>
- AAP 2017 S. H. Sicherer, E. R. Simons. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *PEDIATRICS* Volume 139, number 3, March 2017: e2 0164006
- ACSQHC 2021 <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/acute-anaphylaxis-clinical-care-standard-2021> [dostęp: 17.02.2025]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Aptego.pl https://aptego.pl/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Aptego_Apteki_Online&utm_term=tt&ap=gads&aaid=adab8nXNxh4v6&gad_source=1&gclid=Cj0KCQiA_NC9BhCkARIsABSnSTbeRma-qbC4gSbGMIZf4R1B6Y2tjGR68SSzs84s2kcdPzFyxCCSPYUaAnXIEALw_wcB [dostęp: 18.02.2025]
- apteka-melissa.pl <https://www.apteka-melissa.pl/search?szukaj=jext> [dostęp: 18.02.2025]
- AptekaOlmed.pl <https://www.aptekaolmed.pl/produkt/szukaj?szukaj=jext&wynik=enter> [dostęp: 18.02.2025]
- ASCIA 2024 https://www.allergy.org.au/images/ASCIA_HP_Guidelines_Acute_Management_Anaphylaxis_2024.pdf [dostęp: 17.02.2025]
- AWA Adrenalina WZF® https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/037/AWA/037_AWA_OT_4350_11_Adrenalina_anafilaksja_29.04.2015.pdf [dostęp: 17.02.2025]
- Aytekin 2025 E. S. Aytekin, S. Sirin, E. K. Nalbant. Changes in anaphylaxis trends and characteristics in emergency department admissions in Türkiye: From 2015 to 2021 based on the Ministry of Health database. Soyak Aytekin et al. *World Allergy Organization Journal* (2025) 18:101019 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.101019>
- Ben-Shoshan 2011 Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):1-14.
- Bock 2001 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191-3.
- Bock 2007 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1016-8.
- Boyce 2010 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1105-18.
- Centrum Ratownictwa 2025 <https://www.centrumratownictwa.com/blog/co-to-jest-wstrzas-anafilaktyczny-i-jak-postepowac> [dostęp: 05.02.2025]
- ChPL Adrenalina Aguetant® <https://leki.pl/chpl/a/adrenalina-aguetant-chpl.pdf> [dostęp: 12.02.2025]
- ChPL Adrenalina WZF® <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/12417/characteristic> [dostęp: 17.02.2025]
- ChPL Adrenalina WZF® 0,1% <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3065/characteristic> [dostęp: 12.02.2025]

ChPL Anapen® <https://www.gdziepolek.pl/produkty/4989/anapen-iniekcja/charakterystyka-produktu> [dostęp: 12.02.2025]

ChPL EpiPen® Jr. <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/16247/characteristic> [dostęp: 17.02.2025]

ChPL EpiPen® Senior <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/26119/characteristic> [dostęp: 17.02.2025]

DGAKI 2021 J. Ring, K. Beyer, T. Biedermann. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo J Int* (2021) 30:1-25
<https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y>

DOZ.pl <https://www.doz.pl/apteka/szukaj?search=jext> [dostęp: 18.02.2025]

EEACI 2021 <https://www.mp.pl/alergologia/wytyczne/280953,-zalecenia-2021-europejskiej-akademii-alergii-i-immunologii-klinicznej-dotyczace-anafilaksji> [dostęp: 07.02.2025]

ERC 2021 C. Lott, A. Truhla, A. Alfonzo. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 161 (2021), 152-219,
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>

e-zikoapteka.pl <https://www.e-zikoapteka.pl/jext,n.html> [dostęp: 18.02.2025]

Fundacja Cwza 2025 <https://www.fundacjaalergia.pl/alergie/anafilaksja> [dostęp: 05.02.2025]

Gaszyński 2017 W. Gaszyński. Wstrząs anafilaktyczny. *Lekarz POZ* 2/2017.

Gemini.pl <https://gemini.pl/szukaj?query=jext> [dostęp: 18.02.2025]

HAS 2009 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1251586/fr/epipen-ct-6662-version-anglaise [dostęp: 04.02.2025]

HAS 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1719400/fr/epipen-08012014-avis-ct13377 [dostęp: 04.02.2025]

HAS 2019 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966045/fr/epipen-03042019-avis-ct17583 [dostęp: 04.02.2025]

IAEM 2022 D. Philbin. IAEM Clinical Guideline. Emergency Management of Anaphylaxis in Adult Patients. Version 1. November 2022

Joyce 2018 Joyce E. Yu, Robert Y. Lin. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2018) 54:366-374. DOI 10.1007/s12016-015-8503-x

Kłak 2016 <https://farmacjapraktyczna.pl/opieka-farmaceutyczna/nauka/anafilaksja-problem-zdrowotny-spoeczny> [dostęp: 13.02.2025]

lek24.pl <https://www.lek24.pl/?name=jext> [dostęp: 18.02.2025]

Lieberman 2010 Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42.

Liew 2009 Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):434-42.

Lockey 2019 Lockey RF. Anaphylaxis - Lockey R (Updated 2019). Available at: <https://www.worldallergy.org/component/content/article/anaphylaxis-lockey-r-updated-2019?catid=16&Itemid=101> [dostęp: 18.02.2025]

Łukaszyk 2019 M. Łukaszyk, A. Łukaszyk-Spryszak, A. Szpak, A. Bodzenta-Łukaszyk. Anafilaksja idiopatyczna. *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (3): 126-130

Ma 2014 Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1075-83.

MSKCiPZ 2008 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 04.02.2025]

NICE 2021	Anaphylaxis. Assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. NICE clinical guideline 134. Developed by the Centre for Clinical Practice at NICE. Issue date: December 2011, last updated 2021.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 05.02.2025]
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/adrenaline-epipen-epipenjr-psd-03-2016 [dostęp: 04.02.2025]
Pharmac 2022	https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-12-15-decision-to-fund-adrenaline-auto-injectors-for-the-emergency-treatment-of-anaphylaxis [dostęp: 04.02.2025]
Podręcznik pediatrii 2025	https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.26 . [dostęp: 06.02.2025]
PRR 2021	https://www.prc.krakow.pl/wytyczne2021/rozd6.pdf [dostęp: 17.02.2025]
PTA 2022	https://pta.med.pl/do_pobrania/ [dostęp: 10.02.2025]
PTGHiŻDz 2015	B. Cudowska, A. Nowak-Węgrzyn, E. Jarocka-Cyrta. Anafilaksja u niemowląt i małych dzieci - zasady postępowania. Stanowisko Grupy Roboczej Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻDz). Standardy medyczne/ Pediatria, 2015, T.12, 518-524
PTP 2024	https://przegladpediatryczny.pl/magazine/shownumber/549 [dostęp: 07.02.2025]
Pumphrey 2000	Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal Reactions. Clin Exp Allergy.2000;30(8):1144.-1150.
RC UK 2021	P. J. Turner, J. Soar, A. Dodd. Emergency treatment of anaphylaxis. Guidelines for healthcare providers. Working Group of Resuscitation Council UK, May 2021
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 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. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 05.02.2025]
Rynek zdrowia 2024	https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Eksperci-PTA-o-anafilaksji-liczba-zgonow-wciaz-jest-niedoszacowana-Zycie-ratuje-podanie-adrenaliny,256438,6.html [dostęp: 13.02.2025]
Simons 2013	Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(3):193-204.
Stachurski 2019	Stachurski J, Janus-Młodawska A, Gałazkowski R. Praktyczne implikacje wystawienia pacjentowi recepty na adrenalinę w podstawowej opiece zdrowotnej. Pediatr Med Rodz 2019, 15 (2), p. 120-124.
Sundquist 2019	B. K. Sundquist, J. Jose, D. Pauze, et al. Anaphylaxis risk factors for hospitalization and intensive care: A comparison between adults and children in an upstate New York emergency department. Allergy Asthma Proc 40:41-47, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4189
Szczeklik 2024	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.1 . [dostęp: 05.02.2025]

- Tang 2009** Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug;9(4):351-6.
- Tejedor-Alonso 2015** Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mugica-Garcia MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):163-75; quiz follow 74-5.
- Turner 2015** Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;135(4):956-63 e1.
- Turner 2020** Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1169-1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786255; PMCID: PMC7152797.
- URPL 2025** <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp:12.02.2025]
- Ustawa refundacyjna 2024** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 maja 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2024 poz. 930. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240000930> [dostęp: 17.02.2025]
- WAO 2020** V. Cardonaa, I. J. Ansoteguib, M. Ebisawac, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100472 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- WMS 2022** F. G. Gaudio, D. E. Johnson, M. K. DiLorenzo. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines on Anaphylaxis. *Wilderness & Environmental Medicine* 2022, 33 (1): 75-91
- Wood 2014** Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):461-7.