

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Izabeli Tarczoń

Promotor: dr hab. Ewa Cichoń-Jarosz, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: „*Analysis of causative factors, clinical symptoms and treatment of anaphylaxis in children aged from birth to 18 years*”

(„*Analiza czynników przyczynowych, objawów klinicznych oraz sposobu leczenia anafilaksji u dzieci w przedziale wiekowym 0-18 roku życia*”) – cykl publikacji

3.1. Wstęp

Problem anafilaksji jako stanu potencjalnie zagrażającego życiu, pozostaje aktualny i ważny, szczególnie w pediatrii, gdzie wykazuje największą dynamikę przyrostu liczby zachorowań w tej kategorii zdarzeń medycznych. W Polsce dostępne obecnie dane epidemiologiczne nie pozwalają na dokładne oszacowanie skali tego zjawiska. Biorąc jednak pod uwagę stale rosnącą liczbę chorób alergicznych można prognozować, że ogólny trend dotyczy również polskiej populacji dziecięcej [39].

Niewiele prac poświęconych problemowi anafilaksji pochodzi z polskich ośrodków pediatrycznych. Dane medyczne dotyczące anafilaksji u pacjentów Kliniki Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego zebrane za pomocą rzetelnego i rozbudowanego narzędzia badawczego jakim jest zwalidowany, międzynarodowy kwestionariusz, przyczyniają się do lepszego poznania tego zjawiska.

Umiejętność rozpoznania anafilaksji jest ważna w przypadku każdej specjalności medycznej, gdyż poprawne rozpoznanie stanowi podstawę do wdrożenia leczenia ratującego życie, którym zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi jest jak najszybsze domięśniowe podanie adrenaliny [7,20,40,41]. Ma to kluczowe znaczenie dla opanowania objawów i zapobiegania wystąpieniu reakcji dwufazowej [7]. To rekomendowane postępowanie jest zbyt rzadko stosowane w praktyce, przyczyną tego faktu może być z jednej strony trudność w rozpoznaniu anafilaksji, a z drugiej lęk przed podaniem leku [42]. Także nadal zbyt rzadko ma miejsce zaopatrzenie w receptę na adrenalinę dziecka po przebytych epizodach anafilaksji, jak również niedostatecznie często szkoli się pacjenta i jego opiekunów co do postępowania w przypadku kolejnego epizodu anafilaksji, w tym co do wskazań i techniki podania adrenaliny [43]. Potrzeba edukacji w tym zakresie uzasadnia analizę kliniczną tego zjawiska.

3.2. Cel badań, problemy badawcze

1. Głównym celem badania była próba ustalenia wzorca klinicznego anafilaksji dla najczęstszych alergenów w populacji dziecięcej: pokarmów i jadów owadów.
2. Celem drugorzędym było wskazanie głównych obszarów wymagających edukacji i poprawy jakości opieki medycznej w zakresie postępowania z pacjentem podczas i po epizodzie anafilaksji.

Szczegółnej analizie poddane zostały następujące problemy badawcze :

1. Ustalenie czynników wywołujących anafilaksję u dzieci w skali jednego Ośrodka.

2. Symptomatologia anafilaksji w polskiej populacji pediatrycznej w porównaniu z danymi pochodzącymi z Europejskiego Rejestru Anafilaksji (ERA).
3. Określenie rodzaju interwencji medycznej podczas epizodu anafilaksji oraz stopnia jej zgodności z międzynarodowymi wytycznymi.
4. Ocena postępowania z pacjentem po przebytych epizodach anafilaksji (zaopatrzenie w leki interwencyjne, szkolenie z techniki podania adrenaliny).

3.3. Material

3.3.1. Dotyczy artykułów nr 1 i 2:

Grupę badaną stanowiły dzieci, które w okresie od 30.09.2015 do 31.03.2019 (w dniach 30.09.2015-19.11.2015 - badanie pilotażowe) zgłaszały się do Kliniki Chorób Dzieci w trakcie epizodu anafilaksji oraz te, które były w tym okresie przyjmowane planowo do Kliniki celem diagnostyki po przebytych w okresie ostatnich 12 miesięcy udokumentowanym epizodzie anafilaksji. Do badania włączano tylko dzieci z objawami uogólnionej reakcji alergicznej w stopniu umiarkowanym i ciężkim, których rodzice lub opiekunowie prawni, a w przypadku pacjentów >16 rż, także oni sami, podpisali dobrowolną i świadomą zgodę na udział w badaniu kwestionariuszowym. Badanie było prowadzone w kooperacji z Europejskim Rejestrem Anafilaksji (*Network for Online-Registration of Anaphylaxis – NORA*). Badana grupa obejmowała 114 dzieci w wieku od 5 miesięcy do 17 lat (średni wiek 8,0 lat, SD = 4,8 lat), (76 chłopców, 66%) z przewagą płci męskiej we wszystkich grupach wiekowych: 0 - 2 lata (n = 17, 64,7%), 3-6 (n = 32, 75%), 7-12 (n = 40, 62,5%), ≥ 13 (n = 25, 64%). Stanowiło to 12,5% części międzynarodowej (909 przypadków) populacji dzieci i młodzieży ujętej w tym czasie w Rejestrze.

3.3.2. Dotyczy artykułu nr 3:

Praca poglądowa oparta na analizie 69 pozycji piśmiennictwa, spośród których 37 opublikowano w latach 2019-2020, wszystkie pochodzą z czasopism o wysokim wskaźniku cytowań, mają charakter metaanaliz lub oryginalnych prac badawczych spełniających wysokie standardy metodologiczne.

3.4. Metody

3.4.1. Dotyczy artykułów nr 1 i 2:

Badania mają charakter przekrojowy, stanowią analizę jednośrodkowej bazy pacjentów pochodzących z trzeciorzędowego ośrodka referencyjności na terenie Małopolski.

Głównym narzędziem badawczym był zwalidowany ustrukturyzowany kwestionariusz on-line wykorzystywany do gromadzenia danych dla potrzeb Europejskiego Rejestru Anafilaksji. W ramach umowy o wzajemnej współpracy pomiędzy Uniwersytetem Jagiellońskim reprezentowanym przez Dziekana Wydziału Lekarskiego UJ prof. dr hab. med. Macieja Małeckiego i Kwestora Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum magistra Marcina Jędrychowskiego a Europejskim Rejestrem Anafilaksji reprezentowanym przez

Przewodniczącą Rejestru - Prof. Margittę Worm, uzyskano zgodę administratorów Rejestru na wykorzystanie kwestionariusza na użytek niniejszej pracy.

Współpraca Kliniki z rejestrem jest kontynuowana. Kwestionariusz zawiera 89 szczegółowych pytań dotyczących: objawów klinicznych i okoliczności ich wystąpienia, czynnika wyzwalającego anafilaksję, kofaktorów, chorób współistniejących, diagnostyki alergologicznej, leczenia interwencyjnego oraz profilaktyki wtórnej.

W latach 2015-2017 oraz na początku 2018 roku stosowano wersję 6.0 kwestionariusza, a od marca 2018 wersję 7.0, którą poszerzono o grupę pytań dotyczących oceny lekarskiej (od 1 do 10) ciężkości reakcji klinicznej, rodzaju, ilości i dawki autostrzykawkę adrenaliny przepisywanych po epizodzie anafilaksji, a także masy ciała i wzrostu pacjenta. Wszystkie pytania zadawane były pacjentom i/lub ich opiekunom prawnym bezpośrednio lub telefonicznie przez autora tej pracy. Następnie uzyskane odpowiedzi wprowadzano do rejestru poprzez stronę internetową [<https://www.anaphylaxie.net>]. Wprowadzono łącznie 126 kwestionariuszy, z czego administratorzy rejestru potwierdzili i pozytywnie zweryfikowali 114 ankiet (90,5%).

3.4.2. Dotyczy artykułu nr 3:

Metodologia pracy ma charakter „*narrative review*”. Głównym kryterium wyszukiwania w bazie pubmed było hasło „*anaphylaxis children guidelines 2020*”. Proces selekcji obejmował w pierwszej kolejności analizę tytułów, w dalszej kolejności analizę streszczeń artykułów, których tytuły były adekwatne, a następnie analizę pełnego tekstu. Drugim, równoczesnym kryterium wyboru były publikacje pochodzące z czasopism o wysokim wskaźniku cytowań (IF) lub o wysokiej pozycji w danej dziedzinie (Q).

3.5. Etyka

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (numer zgody 122.6120.250.2015 z dnia 19.11.2015). W realizacji pracy korzystano z funduszu pracy statutowej UJ CM (K/ZDS/006266). Rodzice/opiekunowie dzieci oraz dzieci biorące udział w badaniu otrzymali szczegółowe informacje na temat celu i przebiegu badania kwestionariuszowego. Przed włączeniem do badania wszyscy rodzice lub opiekunowie dzieci oraz młodzież w wieku 16-17 lat podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu (potwierdzającą dobrowolny udział w badaniu). Zostali poinformowani o możliwości wycofania zgody na udział w badaniu w trakcie jego trwania.

3.6. Podsumowanie wyników

W tym podrozdziale znajduje się opis artykułów 1-3, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Dla spójności tematycznej kolejność nie jest zgodna z chronologią publikowania prac. Pierwsze dwa artykuły mają charakter prac oryginalnych, trzeci jest poglądowy.

3.6.1. Artykuł nr 1: *Is the clinical manifestation of anaphylaxis in children influenced by the trigger of reaction?* *Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pkt MNiSW)

Artykuł ten poddaje analizie czynniki wywołujące anafilaksję i objawy kliniczne u dzieci i młodzieży hospitalizowanych w Klinice Chorób Dzieci Katedry Pediatrii oraz porównuje te dane z danymi 1970 przypadków anafilaksji u pacjentów do 18 roku życia, pochodzącymi z wielu ośrodków biorących udział w tworzeniu Europejskiego Rejestru Anafilaksji, które gromadzone były w nim w okresie od lipca 2007 do marca 2015 roku.

Dwoma najczęstszymi alergenami będącymi przyczyną anafilaksji w tej grupie pacjentów były: w 47,4% - jad owadów błonkoskrzydłych z przewagą pszczoł i w 35,1% - pokarm. Uzyskane dane są odmienne niż w Rejestrze, gdzie głównym czynnikiem uczulającym był pokarm (66%), a następnie jad owadów (19%) z przewagą os. Różnica ta wynika prawdopodobnie z faktu, że Klinika Chorób Dzieci jest ośrodkiem referencyjnym dla anafilaksji na jad owadów u dzieci w południowo-wschodniej Polsce, większość pacjentów stanowią dzieci z rodzin pszczelarzy, a w tym przypadku ekspozycja odgrywa istotną rolę w wystąpieniu objawów alergii. Pozostałe czynniki sprawcze anafilaksji to, podobnie jak w Europie, leki i podskórna immunoterapia alergenowa, występujące w obu bazach (odpowiednio ok. 5% i 2,5%). Porównywalnie często (6,1% w naszej grupie i w 5,1% w ERA) nie zidentyfikowano czynnika sprawczego, rozpoznając anafilaksję idiopatyczną.

Rodzaj alergenu wywołującego anafilaksję różnił się w zależności od wieku dziecka. W grupie przedszkolnej dominowała alergologia pokarmowa. Alergia na jad owadów częściej występowała u dzieci w wieku szkolnym, co jest zgodne z danymi z ERA. Najczęstszymi alergenami pokarmowymi były: jajo kurze, mleko krowie, orzechy drzewne (laskowe, włoskie, nerkowiec), sezam, orzeszki ziemne. Białko jaja kurzego i mleko krowie dominowały u najmłodszych dzieci do 3 roku życia (70,6%) i w grupie przedszkolnej (43,8%) - jest to porównywalne z ERA. Jednakże najczęstszym alergenem pokarmowym w populacji dzieci europejskich były orzeszki arachidowe (28%).

Objawy skórne (wg kolejności): pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd i rumień, występowały u prawie wszystkich pacjentów tej pracy (99,1%), bez względu na czynnik wywołujący. Również według danych z Rejestru objawy skórne odnotowano najczęściej (92%), z identyczną jak w tej pracy kolejnością częstości ich występowania. Drugim co do częstości zajętych układem, zarówno w tej pracy, jak i w populacji europejskiej, był układ oddechowy (odpowiednio 93,9% i 80% pacjentów), a najczęstszym obserwowanym objawem była duszność. Pozostałe objawy jak kaszel, zmiana głosu, nieżyt nosa, stridor, uczucie obrzęku gardła i świszczący wydech opisywane były w obu populacjach z różną częstością. U wszystkich dzieci uczulonych na pokarm występowały objawy ze strony układu oddechowego, co stanowiło statystycznie znamiennej różnicę w porównaniu do dzieci z anafilaksją po użądleniach owadów (100% vs 88,9%, $p=0.036$). W tej pracy objawy sercowo-

naczyniowe (wg kolejności występowania: obniżenie czujności, niedociśnienie, tachykardia, zawroty głowy) dotyczyły 74,6% dzieci, występując znamienne częściej u dzieci uczulonych na jad owadów w stosunku do uczulonych na pokarmy (85,2% vs 65%, $p=0.022$). Wg Rejestru objawy ze strony układu krążenia dotyczyły mniej niż połowy pacjentów (41%) i objawiały się inaczej niż u polskich dzieci - głównie w postaci zawrotów głowy, niedociśnienia i zapaści. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że 61,4% dzieci przejawiało objawy żołądkowo-jelitowe, ale istotnie częściej pojawiały się one u dzieci uczulonych na pokarm niż na jad owadów (77,5% vs 48,1%, $p=0.004$). Najczęstszym objawem ze strony przewodu pokarmowego był ból brzucha. W omawianej grupie, u dzieci do 6 roku życia, objawem różniącym pacjentów z alergią pokarmową i alergią na jad były wymioty. Pojawiały się one znamienne częściej w pierwszej grupie (48% vs 13%). Według Rejestru objawy żołądkowo-jelitowe występowały rzadziej, bo u 45% pacjentów, choć podobnie jak w tej pracy wymioty dominowały u dzieci w wieku przedszkolnym.

W grupie pacjentów Kliniki Chorób Dzieci nie było zdarzeń śmiertelnych, ale u 26 dzieci (22,8%), średnio w wieku 9 lat, wystąpiły objawy potencjalnie zagrażające życiu (obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności) w wyniku anafilaksji na jad owadów ($n=17$), pokarmy ($n=5$) i leki ($n=3$). W jednym przypadku nie ustalono czynnika sprawczego. Objawy te najrzadziej obserwowano w grupie dzieci najmłodszych (tylko dwoje spośród 17 dzieci do 3 r.ż.), co może wynikać z niedodiagnozowania hipotensji w tej grupie wiekowej. W ERA odnotowano 26 przypadków (1,3%) zagrażających życiu we wszystkich grupach wiekowych, w tym 7 przypadków zatrzymania krążenia i 5 zgonów, dla których czynnikami sprawczymi były mleko krowie, orzechy drzewne, orzeszki arachidowe, jad owadów.

Na podstawie analizy zebranego materiału stwierdzono, że ciężkość reakcji zależy od czynnika wywołującego. Najcięższe przypadki anafilaksji były wywoływane przez leki. W grupie 6 dzieci uczulonych na leki w połowie przypadków anafilaksja miała ciężki przebieg. Porównując częstość objawów zagrażających życiu po spożyciu pokarmów i po użądleniach owadów, wykazano, że objawy takie występują u co trzeciego (31,5%) dziecka uczulonego na jad i u co 8 (12,5%) uczulonego na pokarmy ($p=0.032$).

Badana populacja obejmowała w większości (82,5% badanej populacji) dzieci uczulone na jad owadów lub pokarmy, dlatego analizie poddano te dwie grupy. Zaobserwowano, że dzieci uczulone na pokarm były młodsze i rzadziej u nich występowały objawy zagrażające życiu. W przypadku anafilaksji wywołanej pokarmem objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu oddechowego były istotnie częstsze w porównaniu z anafilaksją wywołaną jadem owadów. Z kolei alergią na jad owadów miała największy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w postaci wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego krwi lub utraty świadomości, a więc objawów zagrażających życiu. Na tej podstawie potwierdziliśmy hipotezę, że fenotyp anafilaksji może różnić się w zależności od czynnika wywołującego i od wieku

dziecka i podjęliśmy próbę przedstawienia dwóch najczęstszych klinicznych wzorców anafilaksji.

Fenotyp pacjenta z anafilaksją pokarmową przedstawia się jako dziecko młodsze z objawami głównie ze strony przewodu pokarmowego, wśród których typowe są wymioty, a także pojawiający się nieżyt nosa i kaszel.

Natomiast fenotyp pacjenta z anafilaksją na jad przedstawia się jako dziecko starsze z objawami głównie sercowo-naczyniowymi, zwłaszcza pod postacią spadku ciśnienia aż do zapaści. Pacjent po użądleniu przez owada częściej zgłasza obecność subiektywnych objawów, takich jak mrowienie, pieczenie rąk i/lub stóp, parestezje.

3.6.2. Artykuł nr 2: *Intervention in anaphylaxis: the experience of one paediatric centre based on NORA reports*, *Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pkt MNiSW)

Publikacja ta przedstawia dane dotyczące zakresu i rodzaju interwencji medycznej podczas epizodu anafilaksji oraz środków zapobiegawczych podejmowanych po epizodzie u pacjentów Kliniki Chorób Dzieci Katedry Pediatrii i porównuje je z danymi z Rejestru.

U większości dzieci zarówno w badanym materiale, jak i w Rejestrze (64,9% vs 72%), pierwsza linia interwencji medycznej prowadzona była wyłącznie przez personel medyczny, najczęściej przez lekarza pogotowia ratunkowego i specjalistę nie będącego alergologiem. Podobnie w obu grupach, u jednej trzeciej pacjentów (33,3% vs 30%), pierwszej pomocy udzielała osoba nie mająca wykształcenia medycznego (w 95% był to członek rodziny), a następnie w większości przypadków (76,3%) personel medyczny.

Prawie u wszystkich dzieci (n=112, 98,2%) zastosowano leczenie farmakologiczne. Lekami podawanymi przez osoby bez wykształcenia medycznego, zarówno w Polsce jak i u dzieci z Rejestru, były według tej samej kolejności: doustne leki przeciwhistaminowe (AH1) (81,6% vs 78%), doustne glikokortykosteroidy (GKS) (21,1% vs 52%), leki z grupy beta₂-agonistów (SABA) (18,4% vs 28%). Podanie adrenaliny przed interwencją medyczną odnotowano tylko w dwóch przypadkach (1,8%), czyli ponad dwukrotnie rzadziej niż w Rejestrze, gdzie 87 pacjentów (4,4%) było leczonych adrenaliną przez osoby nie mające wykształcenia medycznego.

Farmakoterapia zarówno pierwszej, jak i drugiej linii interwencji, prowadzona przez personel medyczny, opierała się w analizowanej grupie w kolejności: na lekach przeciwhistaminowych (89,3%), GKS (83%) i wlewach kroplowych (61,3%). Równie wysoki odsetek stosowania GKS (82%) i nieco niższy leków przeciwhistaminowych (76%) odnotowano u dzieci zgłoszonych do Rejestru. Adrenalinę, jako lek ratunkowy w pierwszej linii interwencji, otrzymało w tym materiale 39 (34,8%) dzieci, i choć stanowi to wyższy odsetek niż w Rejestrze (28% pacjentów), to postępowanie takie ocenia się jako zbyt rzadkie. Sposób podania adrenaliny u pacjentów biorących udział w badaniu (iniekcje domięśniowe, a

u 4 pacjentów wziewnie jako leczenie dodatkowe) jest zgodny z wytycznymi. U żadnego z dzieci w tym materiale nie podano adrenaliny dożylnie, ani nieprawidłowo podskórnie.

W omawianej grupie ciężkość objawów uzasadniała zaopatrzenie wszystkich dzieci w adrenalinę do samodzielnego podania bezpośrednio po epizodzie anafilaksji, jednak receptę na adrenalinę otrzymała zaledwie 1/3 pacjentów. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych ponad 10% dzieci otrzymało recepty na adrenalinę od lekarza pierwszego kontaktu, a później prawie połowa dzieci została zaopatrzona przez alergologa, dzięki czemu ostatecznie łącznie 90% dzieci uzyskało receptę na adrenalinę. Dane te są zgodne z danymi z Rejestru, gdzie ostatecznie 91% dzieci otrzymało receptę na leki interwencyjne, w tym 90% na adrenalinę.

Zdecydowanie zbyt rzadko, bo tylko u co jedenastego pacjenta z naszej grupy (8,8%), odbywało się szkolenie dziecka i jego opiekunów w zakresie postępowania w przypadku kolejnego epizodu anafilaksji, w tym na temat użycia adrenaliny. Podobnie, niewystarczająco często (u jednej trzeciej omawianych pacjentów), bezpośrednio po incydencie udzielono porady w zakresie unikania narażenia na czynnik wywołujący anafilaksję. Dane te nie były przedmiotem szczegółowej analizy w Rejestrze.

Podsumowaniem przeprowadzonej analizy jest stwierdzenie, że prawie 2/3 dzieci (65,2%) z ciężką anafilaksją nie otrzymało adrenaliny jako leku pierwszego rzutu. Bezpośrednio po epizodzie anafilaksji tylko 1/3 pacjentów została zaopatrzona w receptę na adrenalinę, a mniej niż 10% zostało przeszkolonych w zakresie postępowania w przypadku kolejnego epizodu anafilaksji.

Podanie adrenaliny tylko u 1/3 dzieci z ciężkimi objawami ogólnoustrojowej reakcji uwidocznily jej ograniczone zastosowanie w anafilaksji. Niewystarczające użycie adrenaliny podczas pierwszej interwencji medycznej, jak również rzadkie stosowanie w praktyce zalecanego planu postępowania po epizodzie anafilaksji (recepta na lek, szkolenie pacjenta i jego opiekunów z obsługi autowstrzykiwacza i ampułkostrzykawki z adrenaliną, wskazówki co do możliwości unikania alergenu) może wynikać z braku dostatecznej znajomości anafilaksji jako złożonego problemu klinicznego. Uzyskane w tej pracy wyniki wskazują na obszary w zakresie diagnostyki i leczenia anafilaksji wymagające edukacji. Niezwykle istotne jest również uświadomienie lekarzom konieczności edukacji pacjentów w zakresie wskazań i technik podawania adrenaliny, w tym samodzielnej iniekcji.

3.6.3. Artykuł: *The 2020 update on anaphylaxis in pediatric population, Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pkt MNiSW)

Publikacja ma charakter poglądowy, przedstawia wybrane doniesienia na temat aktualnie obowiązującego podejścia do rozpoznawania anafilaksji, leczenia i realizacji tych wytycznych w codziennej praktyce. Omówiono możliwości nowoczesnej diagnostyki w poszukiwaniu czynnika sprawczego i perspektywy postępowania prewencyjnego po epizodzie anafilaksji. Praca stanowi podsumowanie tradycyjnego przeglądu najnowszych

publikacji, a zawarta w niej wiedza może być pomocna w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Przedstawione w pracy wskaźniki zapadalności na anafilaksję w populacji ogólnej i pediatrycznej, pomimo swojej rozpiętości, ukazują anafilaksję jako rosnący istotny problem zdrowotny XXI wieku. Duże nadzieje w poprawie raportowania przypadków i przez to polepszenia jakości danych epidemiologicznych wiąże się z nową, mającą obowiązywać od 2022 roku, jedenastą edycją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Światowej Organizacji Zdrowia (ICD-11), gdzie po raz pierwszy wśród kodów chorób pojawi się pojęcie „anafilaksja”. W pracy zaprezentowano nową definicję anafilaksji według WAO (2019), której nowatorstwo wynika z faktu, że nie uznaje się już zmian skórnych jako niezbędnego objawu do rozpoznania anafilaksji. Zmiana definicji może być pomocna w diagnozowaniu choroby i może wpłynąć na szybsze zastosowanie adrenaliny w praktyce klinicznej, gdyż wciąż obserwuje się niedostatecznie często właściwe postępowanie personelu medycznego podczas udzielania pomocy we wstrząsie anafilaktycznym.

Podkreślono fakt, że szybkie podanie adrenaliny jest bezpieczne, służy leczeniu ciężkich objawów i zapobiega reakcjom dwufazowym. Zwrócono również uwagę, że według najnowszych danych stosowanie systemowych GKS, powszechnie uważanych za leki zmniejszające ryzyko powstania reakcji dwufazowej, nie tylko nie wykazuje takiego działania, a wręcz u dzieci może zwiększać prawdopodobieństwo jej wystąpienia. Używane podczas anafilaksji leki przeciwhistaminowe powinny być stosowane tylko jako leki trzeciego rzutu, w celu zwalczania uciążliwych dla pacjenta objawów pokrzywki i świądu. W pracy podkreślono, że w działaniu interwencyjnym nie mniej ważne jest ułożenie dziecka w pozycji zapewniającej optymalne warunki dla rzutu serca; pozycja stojąca w przebiegu anafilaksji wiąże się z wyższym ryzykiem śmiertelności w mechanizmie pustej prawej komory. Wymienione w publikacji nowoczesne autowstrzykiwacze z odpowiednio dobraną dawką leku, również dla niemowląt, po wprowadzeniu do powszechnego użycia będą mogły być częściej wykorzystane przez pacjentów podczas anafilaksji. Równocześnie wykorzystanie modułów e-learningowych, wielodyscyplinarnych programów edukacyjnych, czy też osobistych treningów w pracy z pacjentem, może być pomocne w podjęciu decyzji przez samego chorego lub jego opiekuna o wykonaniu iniekcji z adrenaliny bez lęku o działania niepożądane leku.

Praca zwraca również uwagę na możliwości nowoczesnej diagnostyki komponentowej (*component resolved diagnosis*, CRD). Ma ona coraz szersze zastosowanie w praktyce, głównie w reakcjach wywołanych przez alfa-gal (opóźnione reakcje po spożyciu czerwonego mięsa), alergeny ziaren (głównie sezamu) oraz w lepszej identyfikacji tzw. ukrytych alergenów, których źródłem mogą być dodatki do żywności, przyprawy, polepszacze smaku. Użycie techniki CRD umożliwia ustalenie przyczyn anafilaksji nawet u 1/5 dzieci, u których wcześniej rozpoznano anafilaksję idiopatyczną. Metoda ta stanowi coraz bardziej dostępne dla lekarza narzędzie wspomagające konwencjonalne procedury

diagnostyczne. Wykrycie czynnika sprawczego jest punktem wyjścia do prewencji wtórnej, która obecnie obejmuje immunoterapię alergenową (jady owadów błonkoskrzydłych), desensytyzację na niektóre leki oraz immunoterapię doustną lub przezskórną w przypadku anafilaksji wywołanej pokarmami (leczenie eksperymentalne).

W pracy wymieniono czynniki wywołujące anafilaksję oraz zwrócono uwagę na opisywane w piśmiennictwie fenotypy anafilaksji dziecięcej, co stanowiło naukowe podstawy do poddania analizie tego zjawiska w pracach oryginalnych.

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM

4.1. Introduction

Anaphylaxis, which represents a potentially deadly health condition, remains still current and important, especially in pediatrics, where there is a dynamic increase in diagnosed events in this particular area. Epidemiological data currently available do not allow accurately determine occurrence of this phenomenon in Poland. However, since there is a continuous growth in number of allergic diseases, we hypothesize that general trend applies also to Polish pediatric population [39].

There are only few studies on anaphylaxis in children published by the Polish pediatric centers. The medical data on anaphylaxis in patients under care of Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics at the Jagiellonian University, collected using a reliable and elaborate analytical tool, namely a validated, international questionnaire, allow better understanding of this particular condition.

The ability to recognize symptoms of anaphylaxis is critical in every medical profession, since proper clinical diagnosis supports an immediate life saving treatment based on intramuscular adrenaline application as mandated by the international standard recommendations [7,20,40,41]. It is critical for management of the symptoms and prevention of a bi-phasic reaction [7]. It appears that this particular recommendation is not followed often enough in daily practice, which could be attributed to difficulties with the right diagnosis of anaphylaxis combined with anxiety associated with adrenaline application [42]. Also, not all the children receive adrenaline prescriptions following anaphylaxis, the patients and their caregivers not often enough undergo dedicated training on procedures in case of another anaphylaxis event, including indications and techniques of adrenaline application [43]. A clear need to increase education in this regard justifies clinical analysis of that phenomenon.

4.2. The goal of the study, research problems

1. The primary goal of the study was to determine a clinical pattern of anaphylaxis in response to the most common allergens in pediatric population, such as foods and insect venoms.
2. The secondary goal was to identify main areas requiring better education and increased quality of medical care in regards to patient management during and after anaphylactic event.

The following research problems underwent scrutinized and detailed analyses:

1. Identification of trigger factors in children with anaphylaxis within one clinical center.
2. The profile of anaphylaxis symptoms in Polish pediatric population compared to data from the European Registry of Anaphylaxis (ERA).

3. Type of medical intervention during anaphylaxis, and its comparison to the international standards.
4. Analysis of patient management following anaphylaxis (i.e. prescription and/or supply of intervention medications, training in techniques of adrenaline application).

4.3. Material

4.3.1 Articles No1 and 2:

The analyzed group included children admitted to the Department of Pediatrics between 30.09.2015 and 31.03.2019 (in days 30.09.2015-19.11.2015 – pilot survey). The patients were hospitalized due to either acute anaphylaxis episode or as part of diagnostic procedures following a documented anaphylaxis during the preceding 12 months. The study included only the children with moderate or serious generalized allergic reactions. The parents, caregivers and patients older than 16 signed voluntary informed consents prior to entering the questionnaire-based study. The study was carried out in cooperation with European Registry of Anaphylaxis (Network for Online-Registration of Anaphylaxis, NORA). The group consisted of 114 children aged between 5 months and 17 years (average age 8,0 years, SD=4,8 years), with the majority of boys (76; 66%) in all the age groups: 0-2 years (n=17, 64,7%), 3-6 years (n=32, 75%), 7-12 (n=40, 62,5%), >=13 (n=25, 64%). The evaluated group reflected 12,5% of the international population (909 cases) of children and adolescents recorded in the above Registry.

4.3.2. Article No 3:

It is a review article based on the analysis of 69 published articles, out of which 37 were published between 2019 and 2020. All the cited papers were derived from the journals with high impact factors. They were mostly meta-analyzes or original research that fulfilled high methodological standards.

4.4. Methods

4.4.1. Articles No1 and 2

The presented research was cross-sectional, based on the analysis of the data from the group of patients from one tertiary reference treatment center in Malopolska. The main analysis tool was the validated highly structured survey available on-line, which was set up to gather data for the European Registry of Anaphylaxis. A special agreement to use the above questionnaire for this research was obtained from the Registry as a part of collaboration between Jagiellonian University and NORA administrator. There is still ongoing cooperation between the Department of Pediatrics with the Registry. The survey included 89 detailed questions regarding clinical symptoms and circumstances of their presentation, anaphylaxis triggering factor/s, co-factors, comorbid diseases, allergology diagnostics, intervention treatment, and secondary prophylaxis.

The questionnaire version 6.0 was used during 2015-2017, then in the beginning of 2018 version 7.0 was introduced, and included additional questions regarding medical evaluation (from 1 to 10) of the severity of clinical status, type, number and doses of adrenaline for self-administration prescribed after anaphylaxis event, as well as body weight and height of each patient. The author of the paper either directly or by phone asked all the above questions to the patients and/or their legal guardians. The answers were then electronically recorded in the Registry at <https://www.anaphylaxie.net>. There was 126 surveys submitted to the Registry, out of which 114 (90,5%) was positively verified by the Registry administrators.

4.4.2. Article 3

The article was a type of narrative review. The principal criterion for the material selection during search in the Pubmed database were keywords such as anaphylaxis children guidelines 2020. The selection process was based first on analysis of the titles, followed by their abstracts reviews. Once identified, the papers of interest underwent detailed analysis. The other parallel criterion was the source of the selected publication to be either a high-impact factor (IF) journal or one highly reputable within given specialty (Q).

4.5. Ethics

The protocol (design) of the study was approved by the Jagiellonian University Bioethics Committee (approval No 122.6120.250.2015 dated 19.11.2015). The work was funded by the statutory grant UJ CM (K/ZDS/006266). The parents/ caregivers of the children and the patients participating in the study received detailed information on the goals and process of the survey study. Prior to entering the study, all the parents, legal guardians, and adolescents 16 year old and older signed informed consents to participate in the study, hence confirming their voluntary participation. They were informed about the possibility to withdraw their consents at any given time.

4.6. Summary of the results

In this chapter, there are descriptions of the articles 1-3, which constitute a doctoral dissertation. The order of the presented articles is not chronological in order to maintain logical integrity. The two first articles present original research, the third one is a review.

4.6.1. Article No 1: *Is the clinical manifestation of anaphylaxis in children influenced by the trigger of reaction?* *Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pt MNiSW)

The goal of the paper was to analyze factors causing anaphylaxis and its clinical symptoms in children and adolescents hospitalized in the Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics of Jagiellonian University Medical College, then to compare the above results with the data of 1970 anaphylaxis events in patients up to 18 years reported from multiple

centers that created the European Registry of Anaphylaxis, collected between July 2007 and March 2015.

The two most common allergens causing anaphylaxis in the analyzed patient groups included hymenoptera venom with predominance of bees in 47,4%, and foods in 35,1%. Our reported data differed from the ones in the Registry, which indicated that the main allergenic substance was food (66%), then hymenoptera venom (19%) with predominance of wasps. We hypothesized that that difference was due to specific characteristics of our Department of Pediatrics, a reference center for hymenoptera anaphylaxis in children from the southern-eastern Poland, where the majority of the hospitalized children came from beekeepers' families, which was especially important since environmental exposure played a significant role in development of allergy symptoms. The other causative factors of anaphylaxis, similarly to the rest of Europe, included drugs and subcutaneous allergen immunotherapy, which were present in both databases (5% and 2,5% respectively). There were comparable rates of unidentified anaphylaxis trigger factors, namely 6,1% in our population compared to 5,1% in the ERA, which resulted in diagnosis of idiopathic anaphylaxis.

The type of anaphylaxis causative agent differed in various age groups. In the group of preschoolers, there was mostly food allergy. Insect venom allergy was more common in the school age children, similarly to the ERA database. The most common food allergens were hen egg, cow milk, tree nuts (chestnut, walnut, cashew), sesame, peanuts. Hen egg white and cow milk predominated in the youngest patients up to 3 years (70,6%) and the preschoolers group (43,8%), which was also comparable with the ERA data. However, the most common food allergen in the population of European children overall were peanuts (28%).

The skin symptoms in order of their appearance included urticaria, angio-oedema, itching and erythema, which affected almost all the patients in the analyzed population (99,1%) regardless the causative factor. Our observations were similar to the Registry data, which reported skin symptoms to be the most frequent (92%) and developing in the same order as listed above. The next system to be affected was the respiratory tract, listed as such both in the presented work and European population (93,9% and 80% respectively), and the most common symptom was dyspnea. The other symptoms such as cough, voice change, nasal discharge, stridor, feeling of throat swelling and wheezing were described in the two populations with different frequencies. All the children allergic to foods developed respiratory symptoms, which was statistically different from the children developing anaphylaxis following insect bites (100% vs 88,9%, $p=0,036$). In this work, the cardio-vascular symptoms (according to frequency of occurrence: decrease of alertness, hypotension, tachycardia, dizziness) affected 74,6% children, which was significantly higher in children allergic to insect venom compared to the ones with food allergy (85,2% vs 65%, $p=0,022$). According to the Registry, the circulatory system symptoms affected less than half of the patients (41%) and manifested slightly differently than in Polish children, mostly in form of dizziness, hypotension and shock.

The results of our work indicated that 61,4% children developed gastrointestinal (GI) symptoms, which occurred significantly more frequently in the children allergic to foods than to hymenoptera venom (77,5% vs 48,1%, $p=0.004$). The most common GI tract symptom was abdominal pain. In the analyzed group of children up to 6 years, vomiting was the symptom differentiating patients with food allergy from the ones allergic to insect venom. It was significantly more common in the former group, 48% vs 13%. The Registry data indicated that vomiting was less prevalent, since it was present in 45% patients, though vomiting was the predominant symptom in the preschool age groups, similarly to this work.

There were no fatalities among the patients of Department of Pediatrics, but 26 children (22,8%) at mean age of 9 years developed potentially life-threatening symptoms, such as hypotension, or loss of consciousness resulting from anaphylaxis triggered by insect venom ($n=17$), foods ($n=5$) and drugs ($n=3$). We did not identified a trigger factor in one case of anaphylaxis. The above symptoms were the least common in the youngest group of patients (only 2 out of 17 children less than 3 years), which might result from under diagnosis of hypotension in this group of patients. In ERA, there was 26 patients (1,3%) with life-threatening symptoms in all the age groups, including 7 cases of circulatory failure and 5 deaths. The common causative factors were cow milk, tree nuts, peanuts, insect venom.

The analysis of the data collected in this work resulted in conclusion that severity of anaphylaxis reaction depended on the causative factor. The most severe anaphylaxis cases resulted from drugs. In the group of 6 children allergic to drugs, half of them developed severe anaphylaxis. Analysis of the frequency of life threatening symptoms following exposure to allergenic foods or insect venoms showed that such severe symptoms developed in every third patient (31,5%) allergic to insect venom, and every 8th one (12,5%) allergic to foods ($p=0,032$).

The majority of the patients in analyzed group (82,5%) was allergic to either insect venom or foods, therefore further analysis included those two groups of patients. We observed that children allergic to foods were younger, and the life threatening symptoms were less common. The symptoms from the GI and respiratory systems were significantly more frequent in anaphylaxis caused by foods than insect venoms. On the other hand, insect venom allergy led to pronounced cardiovascular symptoms manifested as decrease in blood pressure or loss of consciousness, both life threatening symptoms. The above observations confirmed our hypothesis that there were certain phenotypes of anaphylaxis, which depended on the type of the causative factor and child's age, therefore we decided to define the two most common clinical types of anaphylaxis.

The patient's phenotype with food allergy is typically a small child with symptoms predominantly from GI tract, who usually presents with vomiting, and occasionally nasal discharge and cough.

On the other hand, the patient's phenotype with insect venom caused anaphylaxis is an older child with the cardiovascular symptoms, in particular such as decrease in blood pressure and even cardiovascular failure. The patient after insect bite more often reported subjective symptoms such as tingling, stinging/burning of hands and/or feet, paresthesia, etc.

4.6.2. Article No2: *Intervention in anaphylaxis: the experience of one paediatric centre based on NORA reports*, *Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pt MNiSW)

The publication presents data regarding the type and extend of medical intervention during anaphylaxis episode and type of preventive treatment indicated following anaphylaxis in the patients of the Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics of Jagiellonian University Medical College, then comparison of the above to the Registry (ERA) data.

The first line of medical intervention in anaphylaxis in the majority of children evaluated both in our center, and in the Registry (64,9% vs 72%) was carried out exclusively by the medical personnel, mostly an emergency medical doctor or a medical specialist other than allergologist. In both groups, one third of the patients (33,3% vs 30%) received first aid from a person without medical education (a family member in 95% cases), then medical personnel in the majority of the remaining cases (76,3%).

Almost all the children received some kind of pharmacological treatment (n=112, 98,2%). The most common medications given by the non-medical people both in Polish study and the Registry included oral antihistaminic drugs (AH1) (81,6 % vs 78%), oral glucocorticosteroids (GCS) (21,1% vs 52%), beta-agonist medications (SABA) (18,4 vs 28%). In our study, there were only 2 reported cases in whom adrenaline had been applied prior to any medical intervention (1,8%), which was about twice less frequently as compared to the Registry, which included 87 patients (4,4%) treated with adrenaline by people without any medical education.

Pharmacotherapy provided by medical personnel both as the first, and second line of intervention was based on the following medications listed according to the order of their use – AH1 (89,3%), GCS (83%), and intravenous fluids (61,3%). The comparable rate of GCS use (82%) and slightly lower rate of AH1 use (76%) were reported in the patients records in the Registry. Adrenaline, as the first line intervention, was used in 39 patients in our analysis (34,8%), which was slightly higher compared to the Registry (28%), but overall the recorded rate was still too low. The study patients received adrenaline in form of either intramuscular injection or form of additional inhalation in case of 4 patients, was carried out according to the recommendations. None of the children in this study received intravenous adrenaline, or erroneously subcutaneously.

The severity of the symptoms in the analyzed group of patients justified prescribing adrenaline for self-administration for immediate use during anaphylaxis, however only one

third of the patients received adrenaline prescription. During control visits, more than 10% children received adrenaline prescriptions from their primary care provider, then almost half of the children was prescribed adrenaline by their allergologist, resulting in overall 90% patients receiving prescription for adrenaline. Our data matched the ones from the Registry, which listed 91% children as having received prescription for intervention medications, including 90% adrenaline. We observed that dedicated training on the anaphylaxis management, including adrenaline use, for the patients and their caregivers was very incidental, only one in every 11th patient (8,8%) was appropriately educated. Similarly, only one third of the patients was advised to avoid exposure to the factors causing anaphylaxis right after that event. The detailed analysis of the above data was not carried out in the Registry.

In the summary, careful analysis demonstrated that in this study almost 2/3 children (65,2%) with severe anaphylaxis did not receive adrenaline as the first line intervention. Immediately following anaphylactic event, only 1/3 patients received prescriptions for adrenaline for self-administration, and less than 10% was trained on management of anaphylaxis in case of recurrent event.

Administration of adrenaline in merely 1/3 children with severe systemic reaction demonstrated its limited use in anaphylaxis. Insufficient use of adrenaline during first medical intervention, as well as poorly executed management plan following anaphylaxis (such as prescription for adrenaline, dedicated training of the patient and his caregivers on use of the ampule-syringes or self-injectors of adrenaline, recommendations on how to avoid allergens) might result from the insufficient understanding of anaphylaxis as a complex clinical problem. The results of this study identified areas in diagnostics and anaphylaxis treatment that still required education. We stressed the importance of education of medical professionals on teaching their patients on indications and techniques of adrenaline administration, including self-injections.

4.6.3. Article No3: *The 2020 update on anaphylaxis in pediatric population, Advances in Dermatology and Allergology* (IF 1,361; 70 pt MNiSW)

The publication was a type of narrative review, which presented selected news on the current recommended approach to anaphylaxis diagnosis, its treatment and application of those recommendations in daily clinical practice. There were presented opportunities of modern diagnostics in search for causative factors and perspectives of preventive treatments following anaphylaxis event. The article was a summary of traditional reviews of the newest publications, and information presented within should be helpful in making therapeutic decisions. The article presented indicators of anaphylaxis morbidity in the general and pediatric populations, which despite their wide ranges, showed anaphylaxis as a increasing significant health problem of XXI century. The hopes for improvement in reporting new cases and associated increase in quality of the epidemiological data were associated with a novel, to

be introduced in 2020 eleventh edition of International Statistical Classification of Diseases and Health Problems of World Health Organization (ICD-11), which would include a term of “anaphylaxis” for the very first time. The paper presented a novel definition of anaphylaxis according to WAO (2019), which novelty was not to include skin changes as indispensable element of anaphylaxis diagnosis. Definition change should facilitate its identification resulting in faster use of adrenaline in clinical practice, especially there were still shortcomings in the aid management by medical personnel during anaphylactic shock.

It was re-confirmed that adrenaline immediate administration was safe, indicated for treatment of severe symptoms and it prevented biphasic reactions. Also, the newest data showed that use of systemic GCS, regarded as medications diminishing risk of biphasic reactions, not only did not demonstrated such effects, but it actually increased such a probability in the pediatric population. AH1 drugs typically used during anaphylaxis should be administered as the third line of intervention, in order to alleviate patients’ bothersome symptoms such as urticaria or itching. The article also showed that one of the important elements of intervention was placing the child in a position allowing optimal conditions for the heart ejection; standing position during anaphylaxis was associated with increased mortality risk because of empty right chamber syndrome. The publication also listed modern self-injectors with a properly selected dose of medicine, also for the babies, which could be more frequently used by the patients in case of anaphylaxis once introduced onto the market. At the same time, there were e-learning modules, multidisciplinary education programs, and personal training with the patient, which might be helpful in future decision making by the patient or his/her caregiver to administer adrenaline without anxiety/fear of the drug side effects.

There was also a special attention directed to the capabilities of the modern component diagnostics (CRD, component resolved diagnosis). It is a method, which was more widely used in clinical practice, in particular in alpha-gal triggered reactions (delayed reactions after ingestion of red meat), seed allergies (sesame in particular), and better identification of so called hidden allergens, which sources could be in any food additives, spices, taste improving substances. The introduced CRD techniques allowed to identify causes of anaphylaxis in 1/5 children, who had had idiopathic anaphylaxis. This method started to be a more widely available tool for medical doctors aiding in the conventional diagnostic procedures. Identification of a causative factor should be a starting point for the secondary intervention, which currently included allergen immunotherapy (hymenoptera venom), desensitization to selected medications, and oral or subcutaneous immunotherapy in case of food triggered anaphylaxis (experimental treatment).

The article listed factors causing anaphylaxis and indicated previously described phenotypes of pediatric anaphylaxis, which might constitute scientific basis for their further analysis in the future studies.