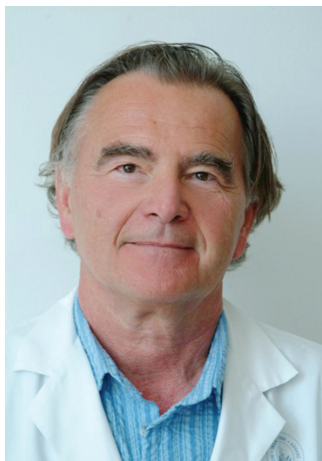


Krízisállapot allergiás megbetegedésekben: sürgősségi ellátás és a megelőzés lehetőségei



Dr. Nékám Kristóf

Budai Irgalmasrendi
Kórház, Allergológia és
Immunológia, Budapest

Bevezetés

Az allergológiai krízisállapotok közé hagyományosan az anafilaxiát, pszeudo-anafilaxiát és a „pre-anafilaxiás” tünetegyütteseket; a rovarméreg-allergiákhoz köthetőket, és a hereditár angioneurotikus ödemát soroljuk (Ez utóbbi kifejezetten ritka, más diagnosztikát és a többitől gyökeresen eltérő terápiát igényel, ami speciális centrumokban érhető el; a továbbiakban nem képezi e közlemény tárgyát). A rovarcsípést követő sürgősségi beavatkozás nem tér el az egyéb okú anafilaxiák kezelésétől. A nemzetközileg elfogadott definíció: akut, potenciálisan az életet fenyegető, változatos megjelenésű és időbeli lefolyású több szervi tünetegyüttes, amelynek hátterében rendszerint a szervezet szisztémás allergiás reakciója áll, számára egyébként nem ártalmas anyagokkal szemben. Anafilaxia és pszeudo-anafilaxia között tünetekben és tennivalókban nincs lényeges különbség; az az IgE immunglobulin szerepében, illetve annak hiányában rejlik. „Pre-anafilaxiás” tünetegyüttesként az ötfokozatú súlyossági skála első két, enyhébb megjelenésű és lefolyású fokozatát jelölhetjük. A témával foglalkozó hazai szakmai irányelv legutóbb 2010-ben jelent meg (2), más hazai közléseket az elmúlt évekből a Magyar Orvosi Bibliográfiában nem találtunk.

Az anafilaxiák leggyakoribb kiváltó okának ma sokan, elsősorban angolszász vizsgálatok alapján, a táplálékokat tartják, akár az esetek 40%-ában is: felnőttekben különö-

Az allergiák egyéni, családi és közösségi terheit a társadalmak lassan felismerik és elfogadják. Formálódnak (bár alig betartottak) a gyakorlatban jól alkalmazható komplex, folyamatos aktivitást igénylő prevenciók lehetőségei is; ma még elsősorban az allergiás beteg állapotromlásának megelőzése érdekében. A nagyrészt IgE immunglobulin mediált kórképek azonban néha akut, akár 5–10 perc alatt életet veszélyeztető tünetegyüttesként, anafilaxiáként is jelentkezhetnek. Egy részük azonnali beavatkozást igényel(ne), ám az ilyen helyzettel leggyakrabban találkozó családtagok, gondviselők, laikusok körében a pánikhelyzet, a változatos tünetek, a fel nem ismert okok, melyek köre az elmúlt évtizedben nagy mértékben bővült, a hatékony terápia eszközei helyszíni hiánya, a közösségi médiát elöntő téves és megtévesztő információk rontják a túlélés esélyét az anafilaxiás betegek azon 5–7%-ában, akiknél már az első alkalom fatális lehet. Az anafilaxiát az EAACI (Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia) friss irányelve szisztémás túlérzékenységi reakcióként, klinikai vészhelyzetként definiálja, amelynek felismerésében és sürgősségi kezelésében minden egészségügyi dolgozónak (nem csak az orvosoknak!), a gyakorlatban alkalmazható ismeretekkel kell rendelkeznie (1).

sen a földimogyorót, dióféléket, halat, illetve a „tenger gyümölcseit”; gyermekekben a tej- és tojásfehérjéket és a szóját is (3). Más felmérések szerint legtöbbször gyógyszer (különösen béta-laktám antibiotikumok, nem szteroid gyulladásgátlók, újabban egyes biológiai terápiák), latex- vagy kontrasztanyag-túlérzékenység áll a tünetek hátterében, utóbbi orvosi beavatkozással összefüggésben, annak helyszínén. Ez elvileg biztosítja a hatékony, azonnali intézkedés lehetőségét; ám meglepő módon, a diagnózis felállítására vagy a leghatásosabb kezelés ilyen esetekben is elmaradhat (4). A rovarméreg által kiváltott súlyos állapot gyakorisága manapság (eltekintve a magas rizikójú csoportoktól, mint a méhészek és családjuk, erdő- vagy mezőgazdaságban dolgozók, méhészetek környékén lakók) jóval ritkább, köszönhetően a specifikus immunterápiák magas hatékonyságának és elterjedtségének. A feltáratlan okú („idiopátiás”) anafilaxiák virtuális gyakoriságát valószínűleg a szükséges komplex diagnosztikus eljárások elérhetősége befolyásolja elsősorban. Ritkán, de kiváltó lehet a nagy fizikai megterhelés is.

Pontos epidemiológiai adatok a nemzetközileg nem tel-

jesen egységes diagnosztikus kritériumok és a sokféle hiányzó bejelentési kötelezettség mellett a kódolás nehézségei miatt sem generálhatóak. A hazai BNO 10-ben például szerepel a T780-kód (anafilaxia ártalmas táplálék miatt) – de ilyen adat sokszor nem áll rendelkezésre. A legtöbbször használt T782 (anafilaxiás shock); T783 (oedema angio-neurotica); T784 (allergia kmn) kódok sem tartalmaznak a kiváltó ok(ok)ról információt. A kódok alkalmatlanságára számos nemzetközi publikációban hívták már fel a figyelmet. Az EAACI és az Allergia Világszervezet (WAO) új szemléletű konszenzusos javaslata a túlérzékenységi tünetegyüttesek osztályozásáról és kódolásáról éppen a közel-múltban jelent meg (5).

Patomechanizmus

A kórfolyamat középpontjában hízó- és bazofil sejtek aktivációja áll, amely antigén és a membránjukhoz kötött IgE kapcsolódását igényelheti, de nem-IgE mediált úton is bekövetkezhet. A következmény: preformált mediátorok, például hisztamin, heparin, triptáz, TNF α azonnali felszabadulása, ami a korai tünetek megjelenéséhez vezet. Az eseménysor további mediátorok szintézisét is indukálja, mint a trombocita-aktiváló-faktor (PAF), PGD₂, LTC₄; illetve citokinekét, mint az IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF α és GM-CSF; valamint kemokinekét és aktivált kallikreinét is. Szintézisük fibrinolízist, az alvadási kaskád és a komplement rendszer aktiválódását vonja maga után – mindezek következménye az anafilaxia tartós tüneteinek megjelenése. Újabban számos gént azonosítottak, amelyek szerepet játszanak a patogenezisben (6). A részletek iránt érdeklő-

dóknek kiváló, modern, magyar nyelvű szakkönyvek ajánlhatóak, mint pl. Erdei Anna és munkatársai: Immunológia; illetve Falus András és munkatársai: Az immunológia alapjai című munkái.

Tünetek, diagnózis és lefolyás

Az anafilaxia diagnózisa a *kiváltó ok ismerete nélkül* is felállítható, amennyiben akután jelentkező bőr- (viszketés, eritéma, urticaria, angioödéma) és/vagy nyálkahártya (conjunctivitis, rhinitis) tünetek **mellett** légúti tünetek (nyelv-, torok-, garat- és gégeödéma; stridor, rekedtség, diszpnöe, hörgőszűkület, majd cianózis, légzésleállás) **vagy** keringési tünetek (hipotenzió, kollapszus, tachycardia, sápadt, hűvös bőr, tudatbeszűkülés, látászavar, aritmia, esetleg keringésmegállás) jelentkeznek; vagy egy *valószínű allergén* kontaktálását percekkel-órákkal követően a fentiek és gasztrointesztinális tünetek (hasi görcsök, hányás, esetleg hasmenés) közül jelentkezik legalább kettő; **vagy** egy *igazolult allergén* kontaktust percekkel-órákkal követően tartós vérnyomásesés (-30% a szisztolés korlátlaghoz képest) lép fel. A kritériumrendszer bonyolultnak tűnhet, ám szenzitivitása 97 (!) %, specificitása pedig 82% anafilaxiára (7).

A leggyakoribbak a bőrtünetek (életkortól függetlenül az esetek 84%-ában – vagyis az anafilaxiák mintegy 15%-ában hiányoznak csak). A túlélést felnőttben azonban a kardiovaszkuláris tünetek (72%-ban vannak jelen), gyermekben inkább a légúti tünetek (68%-ban találhatóak meg) súlyossága, időtartama dönti el (8). A beteget a tünetek teljes és végleges megszűnéséig intenzív megfigyelésben kell tartani. Alsó határként négy, de a tünetek súlyosságától, társbetegségektől, a terápia eredményességétől függően általában 8–12–24 órát ajánlanak. Igen ritkán fordul elő bifázisos anafilaxiás reakció, amikor a tünetek akár 48 órával később, súlyosabb formában lépnek ismét fel (9).

Epidemiológia

Európai incidenciáját a kiváltó okoktól is függően Panesar és munkatársai (3) 1,5 és 8/100 000 személy/év között valószínűsítették szisztémás elemzésükben, 49 közlemény alapján, növekvő tendenciával; a 15 év alatti korosztályokban találták a legmagasabb előfordulást. Az élethossz prevalencia 0,3% körüli lehet. Amerikai vizsgálatokban ezeknél akár 3–5-ször magasabb értékeket is találtak (10) – és még ezeket is aluldiagnosztizálnak és aluljelentetteknek tartották.

Kiváltó tényezők, rizikóelemzés

Oki tényezőként táplálékok (tejfehérjék, tojásfehérjék, szója, földimogyoró és diófélék, kivi, barack, alma, számos fűszer – a helyi táplálkozási szokások szerepétől függően), gyógyszerek (nem szteroid gyulladásgátlók, penicillinszármazékok, érzéstelenítők, kontrasztanyagok, pentoxyfillin), rovarméreg (a szúrások 2%-ában) és latex szerepelnek (2,7).

Járolékos tényezők lehetnek a nagy fizikai terhelés (esetleg étkezéssel együtt), lázas állapotok, erős hideg hatás, akut fertőzés, pszichés stresszhelyzet, premenstruum – bár ezek felderítésére aktuálisan aligha van lehetőség.

Rizikónövelő komorbiditások, más allergiák: a súlyos, nem kontrollált asztma (különösen allergiás rhinitisszel),



Menschen helfen Menschen

Fachärztinnen/Fachärzte bzw. Assistentinnen/Assistenten in fachärztlicher Ausbildung für Anästhesie, Chirurgie, Innere Medizin, Frauenheilkunde und Geburtshilfe
am Krankenanstaltenverbund Rottenmann – Bad Aussee
am Standort Rottenmann

Dienstantritt: ab 01.01.2015 bzw. nach Vereinbarung
Einstufung: SI/4/01 € 4.836,00 zzgl. Zulagen und allfälliger Zeiten in fachärztlicher Verwendung bzw. SI/2/01 € 2.884,00 zzgl. Zulagen und allfälliger Vordienstzeitenanrechnung
Beschäftigungsmaß: 100 % (auch Teilzeitbeschäftigung möglich)
Befristung: vorerst 6 Monate, unbefristete Verlängerung möglich

Anforderungen:
abgeschlossene Ausbildung zur Fachärztin/zum Facharzt oder abgeschlossene Ausbildung zur Ärztin/zum Arzt für Allgemeinmedizin

Unser Angebot:
Die Bereitstellung einer kostengünstigen Betriebsgarconniere vor Ort ist möglich

KAGes
Bewerbungen richten Sie bitte an den KAV Rottenmann-Bad Aussee, Personalabteilung, St. Georgen 2-4, 8786 Rottenmann, Tel.-Nr.: 03614/2431-2311, oder per E-Mail an: personalbuero@lkh-rottenmann.at

Das Land Steiermark und wir als Unternehmen im Alleineigentum des Landes Steiermark streben eine weitere Erhöhung des Frauenanteils an und laden daher besonders Frauen zur Bewerbung ein.

Das Gesundheitsunternehmen der Steiermark

az atópiás dermatitis, a pollenallergia gyermekekben (elsősorban a pollenszezonban), földimogyoró vagy diófélékkel szembeni ételallergia, az atópiás hajlam, fennálló kardiovaszkuláris megbetegedés (különösen idősebb korban, rovarméreg-allergia mellett), egyes foglalkozások (például a méhészet) és a masztocitózis (11,12).

A személyre szóló rizikóelemzést és minimalizálást, a szóba jövő triggererek elkerülésének lehetőségeit minden anafilaxia veszélynek kitett személy, illetve anafilaxiát már megtapasztalt beteg esetében indokolt elvégezni. A beteggel, hozzátartozóival, környezetével (például iskolások esetében) az adódó következtetéseket az életmódtól a nélkülözhetetlen beavatkozásig meg kell beszélni, illetve ezekre a veszélyeztetettet fel kell készíteni: írásban rögzített tennivalólistával, illetve gyógyszerjavaslattal, -felírással (7).

Beavatkozások vészhelyzetben

Amennyiben az anafilaxia fő kritériumai teljesülnek, a szakmai irányelv (2) szerint kötelező eljárni. A hatékony gyógyszeres beavatkozás az első, sokszor egyetlen lehetőség: amennyiben elérhető, adrenalin azonnali adása, még akkor is, ha a teljes tüneti spektrum (még) nem alakult ki. Jelenlegi irányelvünk szerint kötelező felajánlani az önbelövő adrenalininjekció felírásával beszerzésének lehetőségét (az OEP nem támogatja, az egydarabos kiszerelés ára 14 000 Ft körül van) azoknak a betegeknek, akik anafilaxiát már elszenvedtek. Véleményem szerint a rizikóelemző módszerek hazai adaptálását követően ezt a magas rizikójú, de a legsúlyosabb tüneteket még *meg nem tapasztalt* betegek számára is kötelezővé kellene tenni, illetve a támogatás kérdését is újra kellene gondolni. Európában vannak országok, ahol az injekció teljes, vagy közel teljes támogatást kap, és olyanok is ahol egyáltalán nem – a külföldi tapasztalatok számunkra is segítséget nyújthatnának.

Adásának nincsen abszolút kontraindikációja. Az injekció elmaradásához vagy késlekedő beadásához (például abban a reményben, hogy a beteg állapota spontán javul; vagy más gyógyszerek – antihisztamin, szteroid

hatására várva) köthető veszélyek minden más rizikót túlszárnyalnak – ez a fatális anafilaxia legnagyobb rizikóteremtője (13). Az adrenalin adásán kívül semmilyen más sürgős beavatkozás mellett nem szólnak bizonyítékok (7,14,15). Többféle mechanizmussal alkalmas az akut tünetek enyhítésére: α -1-receptorokon keresztül perifériás vazokonstriktiót vált ki, a hipotónia és a mukóza ödéma szüntetésével; a β -1-receptorok stimulálásával erősíti a szív működését; illetve β -2-receptorokon keresztül gátolja a bronchokonstriktiót és a gyulladásos mediátorok további felszabadulását (2). Hatékonyságát azonban több helyszíni cselekmény alapvetően befolyásolja, csökkentheti. Ezek közé tartozik a beadás helyének szuboptimális megválasztása – helyesen a combizomzatba kell beadni. Karizomba adva az adrenalininjekciót a szisztémás csúcskoncentráció csak hatodannyi volt (!), mint combizomzatba, önbelövő készülékkel adva (16).

A szubkután beadás kifejezetten lassítja a hatóanyag felszívódását (14,16 – a vizsgálatok nagy része EpiPen készítményekkel történt). Az öninjekció működésbe lépését követően a tűt csak 8–10 másodperc után szabad kihúzni. Ez a tény csak kevésbé ismert. Végül a hatékonyságot csökkentheti az adag helytelen megválasztása, illetve az ismételt beadás elmaradása, amennyiben ezt a tünetek indokolnák. Ez utóbbi az esetek legalább harmadát jelenti (17). Az elmúlt évek szisztémás elemzései nem találtak bizonyítékot sem a szteroidok, sem az antihisztaminok gyors hatékonyságára (14). Ennek dacára például német nyelvterületen még a közelmúltban is az akut anafilaxián átesett betegek több mint 50%-a első beavatkozásként szteroidot kapott, és csak 22%-uk adrenalint (18).

A betegoktatás fontosságát húzza alá az a felmérés, amely szerint azoknak a veszélyeztetetteknek mintegy harmada, akik tartottak maguknál adrenalin autoinjektort, nem tudta pontosan elmondani/bemutatni a helyes beadást. Az emlékeztető megbeszélés, tréning tehát minden beteg-orvos-találkozó részét kell, hogy képezze. A médiában gyakori tanácsok (különösen a kalcium adására vonatkozó!) csak a fatális kimenet valószínűségét növelik. Az anafilaxiás beteget, vitális paramétereinek folyamatos észlelése

KABEG
KABEG MANAGEMENT

Für die Landeskrankenanstalten-Betriebsgesellschaft – KABEG gelangt ab sofort folgende Stelle zur Besetzung:

Für unseren Standort **Klinikum Klagenfurt a. W., Abteilung für Kinder- und Jugendchirurgie** (Vorstand Prim. Univ.-Doz. Dr. Günter Fasching, PLL.M):

Fachärztin/-arzt (Oberärztin/-arzt) im Sonderfach Kinder- und Jugendchirurgie (*Szakorvos (főorvos) gyermek- és ifjúsági sebészeti szakterületen*)

Nähere Angaben entnehmen Sie bitte unserer Homepage unter www.kabeg.at. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass vor einer evtl. Einstellung eine verpflichtende Deutschprüfung sowie ein Anerkennungsverfahren über die Österr. Ärztekammer zu absolvieren sind.

Informationen hierzu finden Sie unter folgenden Links:

(www.aerztekammer.at/arztliche-taetigkeit-von-eu-burgern-und-drittstaatsangehoerigen)

(www.arztakademie.at/pruefungen/oeaek-sprachpruefung-deutsch)

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung (Bewerbungsbögen in der Personalabteilung der KABEG und als Download auf unserer Homepage erhältlich) **bis zum 01.02.2015** an die Hauptabteilung Personal, Personalsuche/-auswahl, der KABEG, Feschnigstr. 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee.

mellett, természetesen azonnal sürgősségi ellátásba kell szállítani, ahol állapotától függően indikálható számos további beavatkozás, így folyadékpótlás, O₂-terápia, asszisztált légzés, allergiások esetében esetleg szteroid is (17).

Felnőttek esetében testsúly kg-onként 0,01 mg/kg a kívánatos dózis a hazai irányelv szerint, melynek maximuma a 0,5 mg-ot nem haladhatja meg. Ez utóbbi adag a Tonogén injekció alkalmazásával érhető el (2). Az EAACI irányelve (7) megemlíti a 0,5 mg adásának lehetőségét (egyes országokban forgalmazznak ilyen autoinjektor kiszerezést is) azaz a megjegyzéssel, hogy ennek az indikációnak a konkrétumai nem ismertek. A Magyarországon forgalmazott önbelövő injekciók felnőttek részére 0,3 mg-ot, gyermekek részére 0,15 mg-ot tartalmaznak. A nemzetközi gyakorlat a gyermekdózisok ajánlásában nem teljesen egységes, eszerint 7–25 kg testsúly között 0,15 mg; efelett, esetleg 30 kg felett a felnőtteknek való dózis adandó. Amennyiben a fennmaradó tünetek szükségessé teszik, és technikai lehetősége van, az injekciót 10–15 percen belül ismételni lehet/kell. A testhelyzetet a vezető tünehez (légzési nehézség vagy keringés-összeomlás) kell igazítani. A további tennivalók (oxigénterápia, folyadékpótlás, β -2-agonista belégzés) lehetősége általában csak orvosi ellátás során biztosítható, így ezt a lehető legsürgősebben biztosítani kell, de a beteget addig sem szabad felügyelet nélkül hagyni. Amennyiben lehetőség van az allergén további felszívódásának megakadályozására (pl. rovarcsípés helyétől centrálisan a végtag leszorítására, adrenalin alkalmazására a csípés helyén), azt is meg kell kísérelni. Ezeket követően jön szóba antihisztamin per os adása bőrtünetek esetén és/vagy kortikoszteroid (elsősorban parenterális) adása, tartós tünetek és/vagy az anamnézisben szereplő asztma esetén.

Az autoinjektorok javaslata és használata azonban a nemzetközi konszenzus szerint messze elmarad a szükségességtől minden országban (15). Magyarországon például 2012-ben 1549, 2013-ban 1802 kiszerezési egységet vásároltak meg. Az Egyesült Királyságban az IMS Health Data adatai alapján, népességarányosan, a valószínűsíthető igények teljes lefedése mellett ennek mintegy százszorosát.

Megelőzés és betegoktatás

Végül, bár közvetlen témánkon túlmutat, feltétlenül említésre méltó, hogy a rovarméreg-allergiák, anafilaxiás tünetek hatékony prevenciójára hosszabb ideje rendelkezésre állnak kimagasló hatékonyságú, tartós védelmet biztosító specifikus immunterápiás eljárások; és újabban már eredményes próbálkozásokról lehet olvasni egyes ételallergiák esetében is (1). Az előbbi indikációja és végrehajtása allergológiai vagy pulmonológiai szakrendelések feladata. Minden mérvadó közlemény hangsúlyosan kitér azonban a betegoktatás nélkülözhetetlen szerepére, ami a vészhelyzeti tennivalók ismételt megbeszélésén túl magában foglalja a lehetséges triggererek elkerülésének, a komorbiditások szerepének tárgyalását, tájékoztató dokumentáció elhelyezését a beteg igazolványában, esetleg információs csuklópánt viselését, illetve a beteg környezetének felkészítését is; a le nem járt önbelövő injekció állandó készenlétben tartását, a gyakori pszichés tünetek, elsősorban az érthető szorongás oldását (14) – a szinte elkerülhetetlen veszélyek elkerülésére.

Irodalmi hivatkozások

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al.: EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1045.
2. Szakmai irányelv allergológiai krízis állapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditár angioneurotikus oedema diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny*. LX. 18. 2010. szept. 27. 2821–2835.
3. Panesar S. S., Javad S., de Silva D. et al.: The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353–1361.
4. Song T. T., Worm M., Lieberman P.: Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy*. 2014;69(8):983–991.
5. Demoly P., Tanno L. K., Akdis C. A. et al.: Global classification and coding of hypersensitivity diseases – An EAACI – WAO survey, strategic paper and review. *Allergy*. 2014;69(5):559–570.
6. Ben-Shoshan M., Clarke A. E.: Anaphylaxis: past, present, future. *Allergy*. 2011;66(1):1–14.
7. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al.: Anaphylaxis: guidelines from the EAACI. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045.
8. Worm M., Edenharter G., Rueff F. et al.: Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012;67(5):691–698.
9. Rohacek M., Edenhofer H., Bircher A., Bingisser R.: Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy*. 2014;69(6):791–797.
10. Lieberman P., Camargo C. A., Bohlke K. et al.: Epidemiology of anaphylaxis: findings of the ACAAI Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(3):596–602.
11. Gonzalez-Perez A., Aponte Z., Vidaure C. F., Rodriguez L. A. G.: Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a united kingdom database review. *J. Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1098–1104.
12. Helbling A., Hurni T., Mueller U. R., Pichler W. J.: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:285–290.
13. Simons F. E.: Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl2):S161–S181.
14. Dhami S., Panesar S. S., Roberts G. et al.: Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014;69(2):168–175.
15. Pumphrey R. S. H.: Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin. Exp. Allergy*. 2000;30:1144–1150.
16. Simmons F. E. R., Gu X., Simmons K. J.: Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J. Allergy Clin Immunol.* 2001;108:871–873.
17. Frew A. J.: What are the ideal features of of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy*. 2011;66(1):15–24.
18. Hompes S., Kohli A., Nemat K., Scherer K., Lange L., Rueff F. et al.: Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Ped. Allerg Immunol.* 2011;22:568–574.