

Anafilaksja podczas znieczulenia oraz w okresie okołoperacyjnym

Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period

Grażyna Michalska-Krzanowska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 111 Szpital Wojskowy, w Poznaniu

Abstract

Allergy and hypersensitivity occurring during anaesthesia remains a major cause of concern for anaesthesiologists. Drugs administered during surgery and various anaesthetic procedures can elicit two major groups of adverse reactions. The first group includes reactions that are usually dose-dependent and related to the pharmacological properties of a drug and/or its metabolites. The remaining reactions are mostly related to hypersensitivity and allergic responses. They do not depend on specific pharmacology and are usually not dose-dependent.

Anaphylaxis is among the most severe of immune-mediated reactions; it generally occurs following re-exposure to specific antigens and release of proinflammatory mediators. The commonest drugs responsible for intraoperative anaphylaxis are muscle relaxants, but latex also accounts for a significant number of incidents, and the frequency of intraoperative latex anaphylactic reactions is increasing. Multiple organ failure, beginning with bronchospasm and cardiovascular collapse, is typical of latex reactions. An increased serum tryptase concentration confirms the diagnosis of an anaphylactic reaction, and triggers can be identified by skin prick, intradermal injection, or serologic testing. The elimination of triggers during subsequent medical episodes is essential to avoid major mortality and morbidity.

Key words: complications, anaphylaxis, muscle relaxants; complications, anaphylaxis, anaesthetics; complications, anaphylaxis, latex

Słowa kluczowe: powikłania, anafilaksja, środki zwiodczające; powikłania, anafilaksja, anestetyki; powikłania, anafilaksja, lateks

Bezpieczeństwo chorych w okresie okołoperacyjnym stanowi istotny element codziennej praktyki anestezjologicznej. Reakcja anafilaktyczna — zdarzenie krytyczne mogące wystąpić w tym okresie — związana jest nie tylko ze znieczuleniem. Pozostaje ona również w ścisłym związku z postępowaniem operatorów, którzy powinni bacznie przyglądać się chorym kwalifikowanym do zabiegów.

Środki podawane choremu podczas znieczulenia oraz w okresie pooperacyjnym pochodzą z różnych grup farmakologicznych i mają na celu stworzenie jak najlepszych warunków do przeprowadzenia zabiegu przy zapewnieniu maksimum bezpieczeństwa. Uboczne efekty działania tych środków często są zależne od reakcji immunologicznej. Różnorodność oraz liczba podawanych preparatów utrud-

nia precyzyjne określenie i wskazanie wyłącznie jednego czynnika sprawczego reakcji niepożądaney. Według danych pochodzących z Danii średnia liczba potencjalnych alergenów, na które narażony jest chory w trakcie znieczulenia, mieści się w zakresie 7–9 [1, 2, 3].

Towarzyszące znieczuleniu reakcje budzące podejrzenie anafilaksji są jedną z bardziej złożonych i nieprzewidywalnych reakcji polekowych (ADR, *Unpredictable Adverse Drug Reaction*) w okresie okołoperacyjnym. Nieprzewidywalną reakcją polekowa określa się jako szkodliwą, niezamierzoną odpowiedź na preparat zastosowany w standardowych dawkach. Podczas znieczulenia, gdy wykonywane są procedury chirurgiczne, chory narażony jest na ekspozycję na wiele substancji, od anestetyków, poprzez antybiotyki, pre-

paraty krwi, heparyny, polipeptydy (aprotyninę, lateks i siarczan protaminy), płyny uzupełniające objętość krwi krążącej. Mniej precyzyjnym pojęciem jest zdarzenie niepożądane (ADE, *Adverse Drug Event*), które obejmuje również następstwa niewłaściwego zastosowania lub przedawkowania określonego leku [4, 5]. Zdarzenie niepożądane jest reakcją, która może wystąpić u chorego w czasie lub po leczeniu, a jej przyczyną nie musi być (lecz może) zastosowany lek.

W piśmiennictwie krajowym niewiele jest opracowań poświęconych epidemiologii, diagnozowaniu i opisywaniu reakcji niepożądanych, budzących podejrzenie reakcji anafilaktycznej w okresie okołoperacyjnym. Uogólniając, ich występowanie jest rzadkie, a śmiertelność ciągle niesprecyzowana. Szacunkowa liczba zgonów związanych ze znieczuleniem wynosi w Polsce 1,47/10 000 znieczuleń [6]. W zależności od rejonu świata w piśmiennictwie różnie przedstawia się częstość występowania reakcji anafilaktycznej w okresie znieczulenia, przy czym najczęściej przyjmuje się przedział między 1/6000 a 1/20 000 ogólnej liczby znieczuleń (przewodowych i ogólnych) [7, 8]. W Wielkiej Brytanii w latach 1986–1993 do Centrów Sprawozdawczości ADR zgłoszonych zostało 361 takich reakcji [9, 10]. We Francji do takich samych centrów w latach 1993–1995 zgłoszono 798 przypadków ADR [11]. W Polsce do końca 2009 roku nie została utworzona instytucja rejestrująca tego rodzaju reakcje. Brak też jest jednolitego systemu sprawozdawczego i diagnostycznego ADR, a większość reakcji o łagodnym przebiegu jest, niezauważana, bagatelizowana i niepoddana procedurom diagnostycznym.

Objawy ADR rozwijają się najczęściej po kilku minutach od kontaktu z czynnikiem wyzwalającym. Im szybszy i gwałtowniejszy jest ich początek, tym większe jest zagrożenie życia chorego. Pierwsze objawy pojawiają się na skórze. Dotyczą obszarów bogatych w mastocyty (twarz, szyja, przednia powierzchnia klatki piersiowej), potem szybko ulegają uogólnieniu [12]. Niekiedy pierwsze objawy obserwuje się ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego rzadziej przewodu pokarmowego. Objawy mogą być także niewidoczne lub niezauważone w związku z okryciem znieczulonego chorego.

Analizując prace publikowane od 1980 roku, można odnaleźć opisy 4500 przypadków anafilaksji w czasie procesu znieczulania, udokumentowane wynikami testów alergologicznych [12, 13]. W piśmiennictwie wśród czynników wyzwalających ADR najczęściej wymieniane są: środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (62%), lateks (16,5%), dożylnie środki znieczulenia (7,4%), antybiotyki stosowane w profilaktyce (4,7%), koloidy (3,6%) oraz opioidy (1,9%) [8, 10, 12, 13, 14]. Większość prezentowanych w literaturze opisów anafilaksji podczas znieczulenia dotyczy pojedynczych chorych.

Dla poznania epidemiologii opisywanych zjawisk największe znaczenie mają badania wielośrodkowe prowadzone przez zespół GERAP (*Groupe d'Études des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques*) we Francji [14].

Reakcje niepożądane mogą wystąpić na każdym etapie znieczulenia. Większość z nich następuje jednak w ciągu pierwszych minut po dożylnym podaniu środków [15]. Złożona procedura postępowania u każdego chorego, który przeżył reakcję natychmiastową w okresie znieczulenia, pozwala na określenie czynnika sprawczego, a także na ustalenie zaleceń w przypadku konieczności ponownego znieczulenia chorego. Rozpoznanie opiera się na analizie udokumentowanych objawów klinicznych według protokołu znieczulenia i specjalnie opracowanych ankietach, w których opisuje się chronologię zdarzeń, a także na wynikach badań próbek materiału biologicznego i testach skórnych.

Anestezjolog powinien odnotować fakt pojawienia się reakcji niepożądanej w karcie znieczulenia i dostarczyć choremu kartę informacyjną z opisem zaistniałej reakcji. Każdego chorego kieruje się na konsultację alergologiczną, a lekarz anestezjolog zobowiązany jest do przekazania mu odpowiedniej informacji. Kolejne znieczulenia nie powinny mieć miejsca, gdyż w świadomy sposób narażają chorego na potencjalne zagrożenie życia.

KLASYFIKACJA IMMUNOLOGICZNYCH REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI

Termin „alergia” i próby definicji tego pojęcia datują się od początków XX wieku, chociaż choroby określane w okresie późniejszym jako alergiczne znane były lekarzom znacznie wcześniej [16, 17]. Zjawisko anafilaksji po raz pierwszy zostało odnotowane w literaturze naukowej około 100 lat temu przez Paula Julesa Portiera i Charlesa R. Richeta, którzy opisali ostrą reakcję anafilaksji u psa wywołaną jadem meduzy [17, 18]. Utorowało to drogę pojęciu alergii, które w 1906 roku wprowadził Clemens von Pirquet, by opisać nadwrażliwość pojawiającą się u organizmów uprzednio uczulanych [19]. Dopiero od tego czasu termin „anafilaksja” zaczął oznaczać ostrą, zagrażającą życiu reakcję z nadwrażliwości, pojawiającą się u uprzednio uczulanych zwierząt i ludzi, co już wówczas kojarzono z odpornością swoistą i działaniem histaminy [20].

Von Pirquet połączył greckie słowa: *allos* („różne” lub „zmienione”) oraz *ergos* („praca” lub „działanie”). Od tego czasu pojęcie alergii nie zmieniło znaczenia i przedmiotem zainteresowania alergologów stały się te reakcje nadwrażliwości, które prowadzą do rozwoju objawów chorobowych. Rozpoznanie alergii wymaga pewności, że bodźcem wyzwalającym objawy jest alergen, czyli czynnik rozpoznany wcześniej jako antygen przez układ odpornościowy.

Problemem pozostawały reakcje z nadwrażliwości, których objawy nie odbiegały od anafilaksji, ale nie wynikały

z uprzedniego uczulenia. W 1914 roku Emil von Behring określił reakcje tego typu jako „anafylakoidalne” [21].

Obraz kliniczny reakcji niepożądanych jest często bardzo różnorodny i zależy od typu reakcji immunologicznej i narządu, w którym się ona toczy. Jeżeli mechanizm immunopatogenetyczny jest mieszany, to reakcję trudno sklasyfikować według ustalonego podziału reakcji nadwrażliwości u człowieka. Natomiast charakterystyka i mechanizmy wielu reakcji alergicznych na leki odpowiadają głównym kategoriom podziału Gella i Coombsa z 1963 roku: nadwrażliwość natychmiastowa — typ 1; reakcje cytotoksyczne — typ 2; reakcje zależne od kompleksów immunologicznych — typ 3 i komórkowe reakcje nadwrażliwości późnej — typ 4 [22]. W klasyfikacji tych reakcji anafilaksja pojawia się jako zespół objawów charakterystyczny dla alergicznych reakcji natychmiastowych [17]. Po odkryciu roli IgE jako nośnika reakcji alergicznych typu natychmiastowego anafilaksję traktowano już tylko jako zespół dramatycznych objawów alergii IgE-zależnej.

W 2003 roku eksperci Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) i Światowej Organizacji Alergii (WAO, *World Allergy Organization*) zaproponowali, by anafilaksja stała się pojęciem nadrzędnym, opisującym wszystkie ciężkie, zagrażające życiu reakcje układowe i uogólnione z nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej [16, 20].

Termin anafilaksja alergiczna powinien być używany, gdy reakcja jest uwarunkowana przez mechanizm immunologiczny zależny od przeciwciał IgE albo od kompleksów immunologicznych. Anafilaksja uwarunkowana przez przeciwciała klasy IgE może być określana jako IgE-zależna alergiczna anafilaksja. Z kolei w przypadkach anafilaksji rozwijającej się w następstwie jakiegokolwiek niealergicznej przyczyny należy zastosować termin anafilaksja niealergiczna. Zgodnie z tą definicją w pojęciu anafilaksji mieści się nie tylko wstrząs, ale również bardzo ciężki izolowany kurcz oskrzeli.

Reakcje niepożądane na leki (antybiotyki, sulfonamidy, środki zwiotczające mięśnie, leki przeciwdrgawkowe, hormony itd.) występują z reguły u chorych do tego predysponowanych. Większość osób znieczulanych nie ma wcześniejszych kontaktów ze środkami anestetycznymi. W tej grupie chorych z natury występują reakcje niepożądane o typie nadwrażliwości niealergicznej. Reakcje alergiczne IgE-zależne mogą się pojawić u chorego po pierwszym kontakcie z lekiem, jeśli był on wcześniej uczulony na jedną z jego składowych. Taki mechanizm nadwrażliwości występuje po podaniu środków zwiotczających mięśnie szkieletowe (NMBA, *Neuromuscular Blocking Agents*). Epitopem rozpoznawanym przez przeciwciała IgE jest czwartorzędowy jon amonowy [23]. Wyjaśnia to częste występowanie reakcji krzyżowych na poszczególne NMBA. W patogenезę tych reakcji zaangażowany jest układ

immunologiczny (immunologicznie mediowane reakcje nadwrażliwości na lek). Gdy do reakcji dochodzi na drodze nieimmunologicznej, a obraz kliniczny przypomina reakcje alergiczne, występuje nadwrażliwość niealergiczna. Są to reakcje nietolerancji, których nie można przewidzieć, a określa się je mianem pseudoalergii. Wywoływane mogą być przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, radiologiczne środki kontrastowe, mannitol, opioidy, środki znieczulenia miejscowego (LA, *Local Anaesthetics*), dekstrany czy NMBA. Reakcje te mogą być wynikiem różnych, mieszanych mechanizmów. Jednym z nich jest aktywacja układu dopełniacza, który prowadzi do wytworzenia silnych anafilatoksyn C3a i C5a. Białka te mogą bezpośrednio wyzwać degranulację mastocytów i bazofili, uwalniając te same silne mediatory. Inny mechanizm — niezależny od IgE i układu dopełniacza — polega na bezpośrednim działaniu pewnych czynników na mastocyty, bazofile i śródbłonek naczyń krwionośnych [24]. Czynniki te stymulują uwalnianie mediatorów.

ŚRODKI UŻYWANE PODCZAS ZNIECZULENIA, POTENCJALNIE ODPOWIEDZIALNE ZA WYZWOLENIE REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

Lista środków podejrzewanych o wywołanie zagrażających życiu reakcji w czasie znieczulenia jest bardzo długa. Kolejność uszeregowania na niej poszczególnych specyfików i ich grup zależy w znacznej mierze od standardów terapeutycznych stosowanych w różnych krajach.

ŚRODKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE SZKIELETOWE

Uczulenie na NMBA jest znane od 1967 roku, kiedy Jarmus opisał IgE-zależną reakcję na suksametonium [24]. W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych NMBA, które całkowicie zmniejszyły częstość stosowania suksametonium jako środka stosowanego do ułatwienia intubacji. Suksametonium było środkiem najczęściej odpowiedzialnym za prowokowanie reakcji anafilaktycznych [25].

Częstość reakcji anafilaktycznych na NMBA różni się zdecydowanie między poszczególnymi krajami. W świetle opracowań francuskich NMBA są odpowiedzialne za 61,6% reakcji nadwrażliwości w grupie przebadanych 477 chorych poddanych znieczuleniu. Wykazano w nich, że najczęstszymi czynnikami sprawczymi tego typu reakcji są wekuronium (28,8%), atrakurium (23,7%) i suksametonium (23,5%) [26]. Atrakurium, mimo efektu bezpośredniego uwalniania histaminy, odpowiedzialne jest tylko za 0,2–5% reakcji niepożądanych [12]. Najrzadziej anafilaksja występuje po użyciu pankuronium i wekuronium. W odniesieniu do rokuronium Norweskie Centrum Medyczne, na skutek wielu doniesień o reakcjach niepożądanych po podaniu tego środka, wydało decyzję o wycofaniu go z codziennej praktyki poza specyficznymi wskazaniami do jego zastosowania [27]. Reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu rokuronium w Nor-

wegii oceniane są na 1/5000 znieczuleń, w porównaniu do 1/114 000 w pozostałych krajach skandynawskich [28].

ŚRODKI ZNIECZULENIA OGÓLNEGO

Tiopental jest wymieniany jako środek odpowiedzialny za wystąpienie anafilaksji z częstością 1/30 000 [29]. Pierwsze opisy takich reakcji pochodzą z okresu II wojny światowej [23]. Sugerowano wówczas, są one wywołane uwalnianiem histaminy, jednak po odkryciu roli IgE jako nośnika reakcji alergicznych typu natychmiastowego, reakcję na podanie tiopentalu traktuje się obecnie jako zespół objawów alergii IgE-zależnej [7].

Od momentu zaprzestania stosowania kremoforu EL jako rozpuszczalnika środków niebarbituranowych liczba reakcji anafilaktycznych zmniejszyła się [30]. Propofol jest emulsją lipidową, zawierającą olej sojowy, glicerol i lecytynę. Ryzyko reakcji anafilaktycznych po jego podaniu jest małe (1/60 000 przypadków) [26]. Mechanizm tych reakcji prawdopodobnie związany jest z uwalnianiem histaminy przez mastocyty.

Szczególnie rzadkie są reakcje anafilaktyczne po podaniu ketaminy [1], a dane na temat ich mechanizmów są wyjątkowo ubogie. Sugeruje się, że są wywoływane bezpośrednim oddziaływaniem anestetyku na mastocyty.

Reakcje anafilaktyczne po podaniu morfiny, kodeiny, fentanylu, remifentanilu i ich pochodnych występują rzadko i z podobną częstością [18]. Podanie tych leków związane jest ze zwiększeniem stężenia histaminy we krwi [24]. W badaniach epidemiologicznych we Francji, w latach 2000–2002 odnotowano tylko 7 przypadków ADR po podaży opioidów [31].

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano dotąd śródoperacyjnych reakcji anafilaktycznych na środki podawane w anestezjologii drogą wziewną.

ŚRODKI ZNIECZULAJĄCE MIEJSCOWO

Reakcje alergiczne na LA są sporadyczne. Przewiduje się, że stanowią one mniej niż 1% wszystkich reakcji natychmiastowych z nadwrażliwości na środki stosowane podczas znieczulenia [1]. W badaniach przeprowadzonych wśród 208 chorych u 4 wystąpiła reakcja natychmiastowa, zaś u 4 innych reakcja typu nadwrażliwości opóźnionej [32]. Większość reakcji rzekomych (pseudoalergicznym) to odczyny naczynioruchowe, toksyczne reakcje po niezamierzonym podaniu dożylnym oraz objawy spowodowane dodatkiem adrenaliny. W powszechnym zastosowaniu są dwie grupy LA: estry kwasu p-aminobenzoowego, będące bogatym źródłem potencjalnych alergenów oraz związki amidowe, praktycznie pozbawione właściwości immunogennych [33]. Najbardziej powszechną reakcją na LA jest

reakcja opóźniona (typ IV), o charakterze kontaktowego zapalenia skóry [32].

ANTYBIOTYKI

Powszechnie stosowane w profilaktyce okołoperacyjnej antybiotyki często stanowią przyczynę reakcji z nadwrażliwości. Tylko część tych reakcji jest przejawem alergii IgE-zależnej lub IgE-niezależnej. W sytuacjach, w których nieudokumentowany pozostaje mechanizm immunologiczny, reakcje te kwalifikuje się jako przejaw nadwrażliwości niealergicznym. Szacunkowa liczba reakcji waha się między 2–8% [34]. Reakcje po podaniu poszczególnych antybiotyków zdarzają się najczęściej po antybiotykach z grupy penicylin (0,004–0,015%) i cefalosporyn (0,0001–0,1%) [1].

Porównywalne ryzyko występuje po wankomycynie. Może ona powodować „*the red man syndrome*”, charakteryzujący się uogólnionym rumieniem, świądem, pokrzywką (zwykle okolicy twarzy, szyi i karku) oraz obniżeniem ciśnienia tętniczego [35]. Występuje podczas szybkiego podawania dożylnego leku i powodowany jest uwalnianiem niespecyficznych mediatorów z mastocytów i bazofili. Drugi typ reakcji, IgE-zależny, odnotowywany jest wyjątkowo rzadko.

Warto jednak zaznaczyć, że wszystkie typy antybiotyków mogą być potencjalną przyczyną anafilaksji [36].

SIARCZAN PROTAMINY

W ostatnich latach coraz częściej występuje reakcja po siarczanie protaminy, będącym antytromboplastyną hamującą krzepnięcie i unieczynnijającą działanie heparyny [1]. Nośnikiem nadwrażliwości natychmiastowej alergicznej są w tym przypadku zazwyczaj przeciwciała typu IgE lub IgG [8]. W badaniach przeprowadzonych w grupie 243 chorych znieczulanych do operacji pomostowania naczyń wieńcowych u 6 (2,4%) z nich stwierdzono reakcje niepożądane, a u 4 (1,6%) wahania ciśnienia tętniczego bezpośrednio po podaniu siarczanu protaminy [7].

LATEKS

Uczulenie na lateks jest drugą co do częstości poważną przyczyną reakcji niepożądanym w czasie znieczulenia. Typowa reakcja pojawia się 30–60 min od rozpoczęcia procedury chirurgicznej, rzadko podczas wprowadzania do znieczulenia. Pierwszy przypadek uczulenia na lateks został opisany w 1984 roku przez Turjanma [37]. Ciężkie reakcje u osób dorosłych występują przeważnie podczas operacji wewnątrzbrzusznych. U dzieci operowanych z powodu wad rozwojowych (rozszerzenie kręgosłupa) i z wadami układu moczowo-płciowego lateks jest podstawową przyczyną anafilaksji [38]. Zaleca się, aby wszystkie dzieci z rozszerzeniem kręgosłupa zaraz po urodzeniu zaliczać do grupy ryzyka uczulenia na lateks. Wynika to z wszechobecności lateksu

w gumowych przedmiotach, cewnikach, zgłębnikach i innych urządzeniach wykorzystywanych podczas procedur okołoperacyjnych oraz obecności w powietrzu lotnych cząstek lateksu, czemu sprzyja pudrowanie rękawic.

Bezpośrednią przyczyną alergii IgE-zależnej jest kontakt z lotnymi cząstkami lateksu. Liczba reakcji na ten alergen ulega systematycznemu zwiększeniu, co jest prawdopodobnie związane ze zwiększoną ekspozycją zawodową i postępowaniem w rozpoznawaniu ADR. Badania prowadzone w ostatnich latach we Francji opisują reakcje na lateks u około 12% chorych [39]. Unikanie używania talku zmniejsza liczbę reakcji niepożądanych na lateks do 3,6% [29].

KOLOIDY

Ogólna liczba reakcji anafilaktycznych wywołanych przez koloidy wynosi 0,033–0,22% [34]. W 20% przypadków reakcje mają ciężki przebieg i pojawiają się w ciągu 20 min od podłączenia wlewu. Reakcje niepożądane po podaniu roztworów żelatyny szacuje się na 0,852%, dekstranu — 0,275%, albumin — 0,099%, a hydroksyetylowanej skrobi — 0,0058% [40, 41].

PREPARATY KRWI

Jednym z mechanizmów reakcji niepożądanej po podaniu preparatów krwi jest wiązanie przeciwciał na powierzchni erytrocytów lub powstawanie kompleksów immunologicznych i aktywacja układu dopełniacza. Produkty aktywacji dopełniacza powodują degranulację komórek tucznych i bazofilów, uwalnianie i wytwarzanie mediatorów, a w konsekwencji reakcję anafilaktyczną. Ponadto składowe dopełniacza mogą bezpośrednio zwiększać przepuszczalność naczyń i powodować skurcz mięśni gładkich. Szczególną grupę stanowią chorzy z niedoborem IgA (1/500 populacji), którzy mogą reagować na IgA zawarte w preparatach krwiopochodnych. Reakcja anafilaktyczna związana z podaniem preparatów krwi jest wynikiem obecności w tej

grupie chorych przeciwciał anty IgA (prawdopodobnie IgE anty IgA) [7].

OBJAWY KLINICZNE POLEKOWYCH REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

Reakcje niepożądane mogą wystąpić na każdym etapie znieczulenia. Stopień ich nasilenia jest bardzo różnorodny: od bardzo łagodnych, przez ciężką niewydolność wielu układów, do śmierci chorego [12]. Podczas znieczulenia reakcje te mogą być maskowane obniżeniem ciśnienia tętniczego wywołanym zbyt głębokim znieczuleniem lub działaniem LA w przypadku znieczuleń przewodowych. Z reguły 90% z nich rozwija się w ciągu kilku sekund lub minut od kontaktu z czynnikiem wyzwalającym — dożylnym podaniem środka anestetycznego lub antybiotyku. Lokalizacja poszczególnych objawów wykazuje indywidualną zmienność. Rozwijają się one gwałtownie i dotyczą nie tylko skóry. Niekiedy pierwsze objawy ograniczone są tylko do układu krążenia czy oddychania. W innych przypadkach mają charakter wielonarządowy.

Od momentu szczególnego zainteresowania problemem klasyfikacji objawów anafilaksji powstało wiele systemów jej skalowania. Ich pierwowzorem był system zaproponowany przez Müllera w 1966 roku, a zmodyfikowany przez Ringa i Messmera w 1977 roku [41].

Inną klasyfikacją, odpowiednio wcześniej zmodyfikowaną, jest współcześnie zalecana przez Niemieckie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej (tab. 1) [42] oraz przez Francuskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii [43].

CZYNNIKI RYZYKA POJAWIENIA SIĘ NIEPOŻĄDANYCH REAKCJI POLEKOWYCH WIEK

Ryzyko wystąpienia anafilaksji na leki jest u dzieci mniejsze. Przyczyną tego faktu jest najpewniej niedojrzałość układu immunologicznego. Najczęstsze występowanie

Tabela 1. Klasyfikacja objawów anafilaksji (wg [42])

Skala	Stopień nasilenia	Objawy
0°	Reakcja miejscowa	Ograniczona reakcja skóry
I°	Objawy ogólne lekkie	Skóra: rumień, świąd, pokrzywka Nieżyt nosa, spojówek Objawy ogólne: niepokój
II°	Objawy ogólne umiarkowane	Krążeniowe: przyspieszone tętno, obniżone ciśnienie tętnicze Oddechowe: świszczący oddech Żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, bóle brzucha, luźne stolce
III°	Objawy ogólne nasilone	Krążeniowe: wstrząs Oddechowe: obturacja oskrzeli Ośrodkowy układ nerwowy: bezwiedne oddawanie moczu/stolca

reakcji anafilaktycznych — jak określają badania autorów francuskich — u kobiet przypada na 4., a u mężczyzn na 5. dekadę życia [31].

PŁEĆ

Przeważająca część reakcji niepożądanych, zwłaszcza na NMBA, dotyczy kobiet, a współczynnik zależny od płci wynosi 8,1:2,7 [44]. Wśród osób podejrzanych o ADR kobiety stanowią 63–70% [29]. Dane te nie przesądzają jednak o celowości podejmowania badań alergologicznych u wszystkich kobiet przed planowanym znieczuleniem.

ALERGIA NA LEKI

Analiza czynników predysponujących do anafilaksji w okresie znieczulenia umożliwiła wyodrębnienie następujących grup chorych [1]:

1. chorzy z udokumentowaną alergią na anestetyk lub środek, który mógł być podany w okresie okołoperacyjnym;
2. chorzy z objawami odpowiadającymi alergii w czasie poprzedniego znieczulenia i niepoddani badaniu alergologicznemu w tym kierunku;
3. chorzy, którzy wykazywali objawy nadwrażliwości podczas ekspozycji na lateks, niezależnie od okoliczności, w jakich miała miejsce ekspozycja;
4. dzieci operowane wielokrotnie, zwłaszcza z powodu wad rozwojowych kręgosłupa (w związku z częstymi uczuleniami na lateks);
5. chorzy z objawami po spożyciu awokado, kiwi, banana, kasztanów, gryki itd. (alergeny reagujące krzyżowo z lateksem).

Każda niewyjaśniona, zagrażająca życiu reakcja podczas poprzedniego znieczulenia, mogąca być przejawem alergii, staje się w przyszłości potencjalnym czynnikiem ryzyka ADR po ponownym podaniu określonego preparatu. Z powodu częstych uczuleń krzyżowych na różne NMBA żaden z nich nie powinien być podawany bez uprzedniego badania alergologicznego [30]. Natomiast alergja na środki inne niż stosowane w anestezjologii nie jest traktowana jako czynnik ryzyka anafilaksji w okresie znieczulenia.

ATOPIA

Pojęcie atopii używane jest często w odniesieniu do chorób alergicznych do określenia takich stanów, jak: astma, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (katar sienny) i atopowe zapalenie skóry [2]. Atopia jest dziedziczną skłonnością do wytwarzania swoistych przeciwciał IgE w odpowiedzi na małe dawki typowych alergenów środowiskowych, wnikających do organizmu ludzkiego przez błonę śluzową dróg oddechowych czy przewodu pokarmowego [45]. Atopia nie została dotąd określona w piśmiennictwie jako szczególnie czynnik ryzyka uczulenia na NMBA [46].

Co istotne, astma lub atopia są czynnikami o słabej wartości przewidywania anafilaksji podczas znieczulenia [18]. Zagrażająca życiu anafilaksja istotnie częściej występuje jednak u chorych leczonych agonistami receptorów beta, po spożyciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych [4, 22].

ROZPOZNAWANIE REAKCJI ALERGICZNYCH W OKRESIE ZNIECZULENIA

U każdego chorego, u którego podejrzewa się reakcję niepożądaną podczas znieczulenia, powinno się rozważyć ewentualną reakcję alergiczną IgE-zależną oraz dążyć do identyfikacji środka odpowiedzialnego za wystąpienie tego typu reakcji. U każdej osoby, u której wystąpiła ADR należy wdrożyć odpowiednie postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Należy niezwłocznie zabezpieczyć próbkę surowicy krwi i przeprowadzić badanie materiału biologicznego. Późniejsze badanie alergologiczne służy potwierdzeniu udziału konkretnego mechanizmu immunologicznego w patogenezie nadwrażliwości, identyfikacji czynnika przyczynowego i poszukiwaniu uczuleń krzyżowych istotnych w przypadkach reakcji anafilaktycznych na NMBA [46]. Konsultacje specjalistyczne podejmowane są w większości przypadków wspólnie przez anestezjologa i alergologa. Rozpoznanie opiera się na takich elementach, jak: wywiad, objawy kliniczne, chronologia zdarzeń, wyniki badań materiału biologicznego i testów skórnych. Jeśli bilans tych badań jest ujemny, proponowane są inne badania umożliwiające dalszą diagnostykę różnicową.

BADANIE MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO

Badanie materiału biologicznego podejmuje się niezwłocznie w celu oznaczenia stężenia tryptazy w surowicy i stężenia histaminy w osoczu.

Tryptaza jest uwalniana przez aktywowane mastocyty. Uważa się, że podwyższone stężenie tego enzymu może być obserwowane w różnych sytuacjach klinicznych [3]. Stężenie $\geq 10 \mu\text{g L}^{-1}$ przemawia za reakcją alergiczną [47]. Ujemny wynik tego badania nie uzasadnia odstępiania od dalszej diagnostyki i nie wyklucza anafilaksji. Szczytowe stężenia tryptazy stwierdza się zazwyczaj między pierwszą i drugą godziną od wystąpienia anafilaksji. Okres połowicznej eliminacji tryptazy jest dłuższy niż histaminy, dlatego podwyższone stężenie enzymu można niekiedy wykryć po upływie 6 godzin od chwili pojawienia się objawów anafilaksji [48]. Jej oznaczenie możliwe jest także w materiale pobranym ze zwłok. W przypadku anafilaksji o fatalnym przebiegu należy dążyć do zabezpieczenia próbki z krwią przed zakończeniem zabiegów resuscytacyjnych.

Oznaczanie stężenia tryptazy w surowicy krwi znalazło szerokie zastosowanie w diagnostyce mastocytozy. Stężenie $> 25 \mu\text{g L}^{-1}$ stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych

rozpoznania choroby, jakkolwiek nie jest ona swoistym markerem dla mastocytozy, a o rozpoznaniu decydują również cechy kliniczne oraz obraz histopatologiczny szpiku kostnego [47]. Osoby z tą chorobą są szczególnie narażone na okołoperacyjne wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Lista czynników najczęściej wywołujących anafilaksję w mastocytozie obejmuje: lidokainę, prokainę, morfinę, etomidat, tiopental oraz suksametonium. Przed znieczuleniem większość autorów zaleca dobranie środków, które mogą być bezpieczne, na podstawie testów SPT i IDT.

Podwyższone stężenie histaminy w osoczu i methyl-histaminy w moczu potwierdza zjawisko nadmiernego uwalniania histaminy *in vivo* [8]. Wartość progowa wynosi 9 nmol L^{-1} . Badanie należy wykonać w czasie godziny od pojawienia się pierwszych objawów. Połączone oznaczenia stężeń histaminy i tryptazy zwiększa czułość diagnostyczną. W niektórych sytuacjach klinicznych wyniki oznaczeń histaminy mogą być fałszywie ujemne, co może wynikać z jej przyspieszonego metabolizmu [49]. Sytuacja taka może mieć miejsce u kobiet ciężarnych i u chorych otrzymujących duże dawki heparyny, zwłaszcza w czasie wykonywania zabiegów z użyciem krążenia pozaustrojowego.

Poszukiwanie swoistych przeciwciał IgE w surowicy dotyczy głównie uczuleń na substancje posiadające czwartorzędowy jon amonowy, tiopental, morfinę, propofol i lateks [3, 27]. Dobrze udokumentowana jest przydatność oznaczania asIgE dla NMBA, a techniki laboratoryjne SA-Q-RIA i PAPPC-RIA zapewniają czułość rzędu 88–97% [50]. Metody

służące oznaczaniu asIgE skierowanych przeciwko lateksowi zapewniają czułość równą 80% i swoistość wskazań w przedziale wynoszącym 50–90% [50].

Testy śródskórne (IDT, *Intradermal Tests*) czy skórne testy punktowe (SPT, *Skin Prick Tests*) powinny być wykonane w ciągu 4–6 tygodni od chwili wystąpienia reakcji, co odpowiada okresowi optymalnej reaktywności na badane substancje [51]. Należy przy tym uwzględnić nie tylko wszystkie preparaty stosowane przed i w czasie trwania znieczulenia, ale także odnieść moment ich podania do stwierdzanych objawów. Leki przeciwhistaminowe powinny być odpowiednio wcześniej odstawione, w związku ze zmniejszaniem przez nie reaktywności skóry. W 1985 roku zaproponowano używanie IDT do badania nadwrażliwości na wszystkie dostępne NMBA [51]. Niezbędne jest użycie rozcieńczeń w skali rosnącej w celu ujawnienia uczulenia krzyżowego, o umiarkowanym stopniu nasilenia. Metody diagnostyczne i wartości progowe testów zostały wystandaryzowane dla wielu środków stosowanych w anestezjologii, tak aby uniknąć wyników fałszywie dodatnich związanych z nieswoistym uwalnianiem histaminy (tab. 2) [31].

Całkowita ocena wyników powinna uwzględnić kontrolę ujemną (test z 0,9% NaCl) i kontrolę dodatnią (testy z histaminą i kodeiną), określającą tzw. normalną odczynowość skóry. Należy przyjąć stanowisko, że każdy środek lub substancja podane w czasie znieczulenia mogły być odpowiedzialne za wystąpienie reakcji. Jeżeli zastosowano jeden środek zwiotczający mięśnie, należy wykonać testy ze

Tabela 2. Zalecane postępowanie diagnostyczne

Badany środek	Test punktowy (mm)	Testy śródskórne			
		10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Kodeina/histamina		PI/PO*	PI/PO*	PI/PO*	PI/PO*
Celocurin chlorid stężenia od 50 do 10 mg mL^{-1}					Odstąpić od testu
Chlorek suksametonium (10 mg mL^{-1})					Odstąpić od testu
Wekuronium (4 mg mL^{-1})					
Pankuronium (2 mg mL^{-1})					
Rokuronium (10 mg mL^{-1})					Odstąpić od testu
Atrakurium (10 mg mL^{-1})	10^{-1}		Odstąpić od testu		
Mivakurium (2 mg mL^{-1})	10^{-1}				
Cisatrakurium (2 mg mL^{-1})		Odstąpić od testu			
Lateks					Odstąpić od testu
Dożylne środki nasenne					
Morfina	10^{-1}		Odstąpić od testu		
Opioidy					
Środki znieczulenia miejscowego					

PI/PO* — grudka poiniekcyjna (mm)/grudka obrzękowa

wszystkimi dostępnymi preparatami z tej grupy [23]. Takie postępowanie umożliwia ustalenie zaleceń dotyczących doboru NMBA dla potrzeb przyszłych znieczuleń. Interpretacja IDT w poszukiwaniu uczuleń krzyżowych na atrakurium i miwakurium jest skomplikowana z powodu nieswoistego uwalniania histaminy [9].

Poszukiwanie aslgE w surowicy można podjąć w późniejszym okresie, jeżeli badania nie wykonano w czasie wystąpienia reakcji lub przeprowadzono je i uzyskano wynik ujemny. Metoda oznaczania histaminy uwalnianej przez leukocyty krwi obwodowej stymulowane *in vitro* badanym środkiem zwiotczającym ma czułość równą 71% [52] i jest przydatna w poszukiwaniu przyczyny reakcji w sytuacji, kiedy nie jest możliwe oznaczanie aslgE. Ma też znaczenie w ocenie reaktywności krzyżowych na środki zwiotczające dla potrzeb przyszłych znieczuleń. Wśród innych metod wymienić należy ocenę markerów aktywacji bazoofilów za pomocą cytometrii przepływowej oraz oznaczenie serotoniny, eozynofilowego białka kationowego i leukotrienu C4. Metody te nie są jednak zalecane do stosowania w praktyce codziennej [52].

Innym rozwiązaniem jest test ponownego podania leku. Wskazania do jego wykonania są jednak bardzo ograniczone. Warunkiem doprowadzenia procedury do skutku jest uzyskanie zgody chorego, którego należy poinformować o przebiegu próby i związanym z nią ryzykiem. Pozwala wykluczyć uczulenia na LA, lateks i antybiotyki w sytuacjach, kiedy testy skórne z tymi czynnikami wypadają ujemnie [53].

Grażyna Michalska-Krzanowska

ul. Stroma 4c, 70-004 Szczecin
e-mail: grazyna195@op.pl

Otrzymano: 11.04.2011 r.

Przyjęto do druku: 9.02.2012 r.

Piśmiennictwo

- Anderson JA: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1992; 268: 2845–2857.
- Berg CM, Heier T, Wilhelmsen V, Florvaag E: Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 576–582.
- Dybendal T, Guttormsen AB, Elsayed S, Askeland B, Harboe T, Florvaag E: Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1211–1218.
- Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
- Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B: Incidence of serious adverse drugs reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharm Ther* 2001; 69: 458–462.
- Jalowiecki P: Aktualny stan bezpieczeństwa znieczulenia w Polsce. Rozprawa habilitacyjna. SAM, Katowice 2000.
- Axon AD, Hunter JM: Anaphylaxis and anaesthesia — all clear now? *Br J Anaesth* 2004; 93: 501–505.
- Birnbaum J, Porri F, Pradal D, Charpin D, Vervloet D: Allergy during anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 916–921.
- Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia: revised edition 2003 from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Society for Allergy and Clinical Immunology. www.aagbi.org.
- Clarke RS, Watkins J: Drugs responsible for anaphylactoid reactions in anaesthesia in the United Kingdom. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1993; 12: 105–108.
- Clerque F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC: French survey of anaesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999; 91: 1509–1520.
- Fisher MM, Baldo BA: The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Reanim* 1993; 12: 97–104.
- Benett MJ, Anderson LK, McMillan JC: Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 75–78.
- Laxenaire MC, Mertes PM: GERAP. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Anesthesiology* 2002; 96: 1083–1089.
- Fisher MM, Doig GS: Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Saf* 2004; 27: 393–410.
- Aas K, Aberg N, Bachert C: European Allergy White Paper. AVISO sprl, Van Moerbeke D, Bruxelles, 1997: 8–13.
- Ring J: History of anaphylaxis. *ACI International* 2003; 15: 144–148.
- Richet Ch: *Precis de pathologie experimentale*. Librairie JB. Bailliere et Fils. Paris 1929: 43–50.
- Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ: Allergic reactions occurring during anaesthesia: diagnostic approach. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 34–43.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R: Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
- Coca AP, Cooke RA: On classification of phenomenon of hypersensitivity. *J Immunol* 1923: 163–167.
- Gell PGH, Coombs RPA: *Clinical aspects of immunology*. Blackwell, Oxford, England 1963.
- Baldo BA, Fisher MM: Substituted ammonium ions as allergic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 306: 263–267.
- Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Watkins J: Diagnosis of the causes of anaphylactoid anesthetic reactions. *Anaesthesia* 1983; 38: 147–149.
- Ross AF, Tinker JH: Risk and anaesthesia. *Perioperative management* 1990; 3–15.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536–545.
- Guttormsen AB: Allergic reactions during anaesthesia-increased attention to the problem in Denmark and Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1189–1190.
- Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, Husum B: Danish Anaesthesia Allergy Centre-preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1204–1209.
- Mertes PM, Guttormsen AB, Harboe T, et al.: Can spontaneous adverse event reporting systems really be used to compare rates of adverse events between drugs? *Anaesth Analg* 2007; 104: 471–472.
- Laxenaire MC: Epidemiology of anaphylactic reactions. Forth multi-center survey. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1999; 18: 796–809.
- Mertes PM, Laxenaire MC: Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anaesthesiol* 2004; 70: 285–291.
- Sindel LJ, deShazo RD: Accidents resulting from local anesthetic. True or false allergy? *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 379–395.
- Sanchez-Morillas L, Martos MR: Delayed-type hypersensitivity to mepivacaine with cross-reaction to lidocaine. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 352–353.
- Knowles SR, Weber E, Shear NH: Allergic reactions during general anaesthesia (GA). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 86: 325–332.
- Renz CL, Laroche D, Thurn JD: Tryptase levels are not increased during vankomycin induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology* 1998; 89: 620–625.
- Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, Romano A, Blanca M: IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy* 2002; 57: 965–974.
- Turjanmaa K: Diagnosis of latex allergy. *Allergy* 2001; 56: 810–812.
- Ricci G, Gentili A, Di Lorenzo F: Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder extrophy: reala-

- tionship with clinical intervention and atopic diseases. *BJU Int* 1999; 84: 1058–1063.
39. *Berry AJ, Katz JD, Brown RH*: Natural rubber latex allergy: considerations for anesthesiologists. *Park Ridge, IL: American Society of Anaesthesiologists* 1999; 1–34.
 40. *Ring J, Messmer K*: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–468.
 41. *Ring J, Darsow U*: Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 40–45.
 42. *Tryba M, Ahnefeld FW, Barth J, et al.*: Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allegro J* 1994; 3: 211–224.
 43. SFAR Working Group. Clinical Practice Guidelines: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21: 7–23.
 44. *Vervloet D, Magnan A, Birnbaum J, Pradal M*: Allergic emergencies seen in surgical suites. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 11: 263–284.
 45. *Zawisza E, Samoliński B*: Choroby alergiczne. PZWL, Warszawa 1998.
 46. *Charpin D, Benzarti M, Hemon Y, et al.*: Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 356–360.
 47. *Fisher MM, Baldo BA*: Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 26–29.
 48. *Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricardi H*: Biochemical markers of anaphylactic reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anaesthesiology* 2000; 92: 1074–1079.
 49. *Duda D, Lorenz W, Menke H*: Histamine release during induction of anaesthesia and preparation for operation in patients undergoing general surgery: incidence of clinically severe cases. *Agents Actions* 1992; 37:149–156.
 50. *Fisher MM, Baldo BA*: Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 167–170.
 51. *Dewatcher P, Mouton-Faivre C, Pertek JP, Boudaa C, Mertes PM*: Value of skin tests for the choice of a neuromuscular blocking agent after an anaphylactic reaction. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 543–546.
 52. *Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Perez-Inestrosa E*: Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006; 61: 947–951.
 53. *Fisher MM, Baldo BA*: Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 263–284.



2nd IFAD
International Fluid Academy Day

ANTWERP

First Announcement

Antwerp, Belgium
Radisson Blu - Nov 17th 2012

Organising committee:

Manu Malbrain, Antwerp, Belgium
Niels Van Regenmortel, Antwerp, Belgium
Dirk Himpe, Antwerp, Belgium

Faculty:

Giuseppe Citerio, Monza, Italy
Jan De Waele, Ghent, Belgium
Paul Elbers, Amsterdam, The Netherlands
Rainer Gatz, Copenhagen, Denmark
Dirk Himpe, Antwerp, Belgium
Eric Hoste, Ghent, Belgium
Can Ince, Rotterdam, The Netherlands
Thomas Jack, Hannover, Germany
Philippe Jorens, Antwerp, Belgium
Sibylle Kozek-Langenecker, Vienna, Austria
Manu Malbrain, Antwerp, Belgium
Frédéric Richard, Irvine, USA
Xavier Monnet, Paris, France
Wilfried Mullens, Genk, Belgium
Mony Mythen, London, United Kingdom
Azriel Perel, Tel Aviv, Israel
Christian Putensen, Bonn, Germany
Niels Van Regenmortel, Antwerp, Belgium
Jean-Louis Vincent, Brussels, Belgium
Julia Wendon, London, United Kingdom
Alexander Wilmer, Leuven, Belgium

With the support of:

FRESENIUS KABI
caring for life

Baxter

PULSION
Medical Systems

Edwards

B. BRAUN SHARING EXPERTISE **bmeeye** **INNOMEDIQ**

APPLIED PHYSIOLOGY **PALL** Medical **PHILIPS** sense and simplicity

GAMBRO

Organisation:

ZiekenhuisNetwerk Antwerpen

ZNA Stuijvenberg Department of Intensive Care:
Manu Malbrain and Niels Van Regenmortel
ZNA Middelheim Department of Anaesthesia:
Dirk Himpe

PR & Secretariat:

Ann Bogaerts
Intensive Care Unit
ZNA Stuijvenberg
Lange Beeldekensstraat 267
B - 2060 Antwerpen
Belgium
ann.bogaerts@zna.be
Tel: +32 3 217 70 92
Fax: +32 3 217 75 74

Venue:

Radisson Blu Astrid Hotel
Asdrifplein 7
B - 2018 Antwerpen
Belgium
info.astrid.antwerp@radissonblu.com
Tel: +32 3 203 12 34
Fax: +32 3 203 1275
www.radissonblu.com/
astridhotel-antwerp



www.youtube.com/user/TheFluidAcademy/feed
www.fluid-academy.org

1st IFAD was endorsed by:

