

**Tartu Ülikool**

**Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut**

**ANAFÜLAKSIA JA SELLE ESMAVALIKURAVIMI KASUTAMINE  
EESTIS AASTATEL 2016–2020**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Lilith Napp**

**Juhendajad: Kaja-Triin Laisaar, MD, MPH, PhD, epidemioloogia  
teadur, ravijuhendite metoodikakonsultant  
Tartu ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu  
instituut**

**Tiia Voor, PhD, arst-õppejõud, lastehaiguste lektor  
SA Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Tartu Ülikooli  
lastekliinik**

**Tartu 2022**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 26.05.2022 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Kadri Suija, MD, PhD, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor, Dr. Elvira Murde OÜ perearst

Kaitsmine: 07.06.2022

## Sisukord

Lühikokkuvõte.....	4
1. Sissejuhatus .....	5
2. Kirjanduse ülevaade .....	7
2.1 Anafülaksia .....	7
2.2 Tekkemehhanism .....	8
2.2.1 Sümptomid .....	9
2.3 Tekkepõhjused .....	9
2.3.1 Allergeenid .....	10
2.4 Riskitegurid.....	11
2.5 Diagnoosimine .....	12
2.5.1 Trüptaas .....	13
2.6 Ravi.....	14
2.6.1 Adrenaliin .....	15
3. Eesmärgid .....	16
4. Materjal ja meetodika.....	17
4.1 Andmeallikad ja -päring .....	17
4.2 Andmebaasi koostamine .....	18
4.3 Kasutatud tunnused.....	20
4.4 Andmeanalüüs .....	20
5. Tulemused .....	22
5.1 Esmashaigestumus aastatel 2016–2020 .....	22
5.1.1 Esmashaigestumus.....	23
5.1.2 Esmashaigestumus meestel ja naistel .....	23
5.1.3 Esmashaigestumus meestel ja naistel vanuse järgi.....	24
5.1.4 Esmashaigestumus diagnooside kaupa.....	25
5.2 Esmavalikuravimi kasutamine .....	27
5.3 Levimus .....	28
6. Arutelu .....	29
7. Järeldused ja ettepanekud .....	34
8. Kasutatud kirjandus .....	35
<i>Summary</i> .....	38
Tänuavaldus.....	40
<i>Curriculum vitae</i> .....	41
Lisad .....	42
Lisa 1. Andmepäringud Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptikeskuse andmebaasidesse .....	42

## Lühikokkuvõte

Magistritöös uuriti anafülaksiaat ning selle esmavalikuravimi kasutamist Eestis aastatel 2016–2020. Töö eesmärkideks oli (1) kirjeldada aastatel 2016–2020 esmaselt anafülaksia diagnoosi saanud vanuse ja soo järgi, (2) hinnata 31.12.2020 seisuga Eestis anafülaksia diagnoosiga patsientide arvu, (3) kirjeldada anafülaksia esmahaigestumust diagnooside järgi ning (4) hinnata aastatel 2016–2020 Eestis anafülaksia diagnoosiga patsientidest erakorralist ravi epinefriini (adrenaliini) süstelahusega pen-süstlis saanud patsientide osakaalu.

Analüüsiks vajalikud andmed saadi Eesti Haigekassa raviarvete ning retseptikeskuse andmebaasidest. Uuritavate rühmitavate tunnuste kirjeldamiseks kasutati sagedustabelit. Esmahaigestumuskordaja (ingl *incidence rate, IR*), esmahaigestumuskordaja suhte (ingl *incidence rate ratio, IRR*) ning nende mõlema 95% usaldusvahemiku (ingl *95% confidence interval, 95% CI*) ja *p*-väärtuse (oluline, kui  $p < 0,05$ ) arvutamiseks kasutati Poissoni regressiooni. Esmahaigestumuse ja levimuse kirjeldamiseks arvutati haigestumuskordajad.

Anafülaksiasse esmahaigestunud oli aastatel 2016–2020 1381. Kõige rohkem diagnoositi anafülaksiaat aastal 2018 ( $n = 358$ ) ja kõige vähem 2017 ( $n = 228$ ). Aastakeskmise esmahaigestumus perioodil 2016–2020 oli 20,9 juhtu 100 000 inimese kohta. Meestel oli naistega võrreldes 1,24 korda suurem tõenäosus anafülaksiasse haigestuda ( $p < 0,05$ ). Suurim esmahaigestumus oli 0–4aastaste seas – 49,86 juhtu 100 000 inimese kohta. Kõige rohkem diagnoositi täpsustamata anafülaktilist šokki ( $n = 1022$ ) ja kahjulikust toidureaktsioonist põhjustatud anafülaktilist šokki ( $n = 317$ ). Ravimist tingitud anafülaksiaat diagnoositi 77 korral ja kõige vähem diagnoositi anafülaktilist šokki seerumi toimest ( $n = 11$ ) ning anesteesiast tingitud ( $n = 1$ ). Anafülaksia erakorralist ravimit Epipeni kirjutati aastatel 2016–2020 välja 1130 patsiendile, mis moodustab esmahaigestunutest 82,3%. Regulaarselt Epipeni vajanud patsiendid moodustasid koguvahimist 47,4%. 31.12.2020 seisuga elas Eestis kokku 2680 anafülaksia diagnoosiga inimest ning levimuseks oli 0,20%.

Magistritöö tulemuste põhjal saab järeldada, et mehed haigestuvad anafülaksiasse suurema tõenäosusega kui naised ja kõige rohkem haigestuvad lapsed vanuses 0–4aastat. Ehkki levimus on suhteliselt madal, võib anafülaksia allergaeniga kokku puutudes taas avalduda ja seepärast peaks enamikul kord juba anafülaksia diagnoosi saanud inimestest Epipeni edaspidi käepärast olema, kuid uuringust selgus, et Eestis on see nii vaid pooltel diagnoosi saanutest.

# 1. Sissejuhatus

Anafülaksia on organismi tõsine süsteemne allergiline reaktsioon, mis algab kiiresti ning võib kujuneda eluohtlikuks (1). Anafülaksia levimus on hinnanguliselt 0,05–2% Ameerika Ühendriikides ning ~ 0,3–5% Euroopas ning esmashaigestumuse tõusu on täheldatud just haiglaravi ja erakorralise meditsiini osakonda pöördumise puhul ehk üha rohkem inimesi pöördub anafülaksia korral erakorralise meditsiini osakonda (1, 2). Sümptomite mitmekesisus, erinevused diagnostikas ning ebatäiuslik kodeerimissüsteem on muutnud anafülaksia esinemissageduse ja levimuse hindamise keeruliseks (1, 2). Euroopas on esinemissageduseks umbes 1,5–7,9 juhtu 100 000 inimese kohta ning andmed näitavad, et hinnanguliselt 0,3% elanikkonnast kogeb mingil eluperioodil anafülaksiat (3).

Sagedasemad anafülaksia tekitajad on toit, putukahammustused või ravim(id). Toiduainetest on Euroopas laste hulgas peamisteks anafülaksia põhjustajateks pähklid, piim ja muna, täiskasvanute hulgas nisu, seller ja koorikloomad. Putukamürkidest põhjustavad anafülaksiat kõige enam herilas- ja mesilasmürk ning ravimitest antibiootikumid (beetalaktaamantibiootikumid, nt pentitsilliin, tsefalosporiinid, beetalaktamaasi inhibiitorid (4)) ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid. Anafülaksia võib kulgeda raskemalt, kui kaasnevad järgmised tegurid: kehaline koormus, stress, infektsioonid ja alkoholi tarvitamine. Mõnel juhul ei ole anafülaktilise šoki põhjus ilmne (idiopaatiline anafülaksia) ning tuleks uurida, ega tegu ei ole mõne haruldasema põhjusega või hoopis nuumrakkude aktivatsioonisündroomiga. (5)

Anafülaksia tekib tihti ootamatult ning võib olla hirmutavaks kogemuseks nii inimesele, kes on saanud anafülaktilise reaktsiooni kui ka kõrvalseisjatele (6). Uuringud on näidanud, et kõige sagedamini tekivad anafülaksia korral naha- ja limaskesta sümptomid (nt õhetus, lööve, naha sügelus) – rohkem kui 90% juhtudest (5). Sellele järgnevad üle 50% juhtudest hingamisteede- ja kardiovaskulaarsüsteemi poolsed nähud (vastavalt ninakinnisus ja/või peapööritus ning minestus) (5). Anafülaksiale on iseloomulik, et haigusnähud haaravad mitut elundkonda (5). Kuigi suurem anafülaksiasse on väike, on toidu ja ravimite põhjustatud tõsise allergilise reaktsiooni tõttu hospitaliseerimise sagedus viimastel aastatel suurenenud (5). Ravimitest põhjustatud anafülaksia tõttu esineb maailmas aastas hinnanguliselt 0,05–0,51 surma miljoni inimese kohta, toiduainetest põhjustatud anafülaksia tõttu 0,03–0,32 ja erinevate mürkide tõttu 0,09–0,13 surma miljoni inimese kohta (2). Euroopas jääb suurem anafülaksia korral alla 0,001% (7).

Anafülaksia korral on kriitilise tähtsusega kiire olukorra hindamine ning ravi, kuna hingamisteede probleemid ja südame seiskumine võivad tekkida ja seetõttu ka surm saabuda

mõne minuti jooksul ning haigus allub ravile kõige paremini just varases faasis (8). Euroopa Allergia ja Kliinilise Immunoloogia Akadeemia (ingl *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) soovib anafülaksia esmaseks (erakorraliseks) raviks koheselt manustada adrenaliini ehk epinefriini, mida süstitakse reielihase keskosasse (5). Adrenaliin on hormoon, mida toodetakse neerupealistes ning mille mõjul tõuseb südame löögisagedus ja väljutusmaht, hingamisteedes olevad silelihased lõõgastuvad, tänu millele hingamine lihtsustub (9). Et anafülaktilist reaktsiooni kiiresti leevendada, on välja töötatud epinefriini (adrenaliini) sisaldav pen-süstel (tootenimetusega EpiPen), millega saab nii patsient ise kui ka abistaja vajadusel süstida (5, 10). EpiPeni saab kasutada ka läbi riiete ning seda süstitakse reielihasesse (5). Seda on olemas 150 µg ja 300 µg annustes – 150 µg kasutatakse lastel kehakaaluga 7,5–25 kg ning 300 µg üle 25 kg kaaluvatel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel (9, 10). Imikutel kehakaaluga alla 7,5 kg tuleb kasutada adrenaliini annust 0,01 mg/kg kohta (5).

Anafülaksiaat on Eestis vähe uuritud – läbi on viidud vaid kaks uuringut laste seas. Dr M. Vasar jt uurisid anafülaksiajuhtusid Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikus aastatel 2005–2014 (11) ja dr A. Larionova jt allergeenspetsiifilise immuunraviga seotud süsteemseid reaktsioone samas kliinikus aastatel 2010–2018 (12). Neist uuringuist ilmnes, et anafülaksia esmast (erakorralist) ravi epinefriiniga (adrenaliiniga) kasutatakse oluliselt vähem kui näidustatud (11, 12). Allergoloogide kliinilise kogemuse põhjal eeldati, et anafülaksia esinemissagedus on suurenenas, eriti väikelaste hulgas ning seetõttu käesoleva magistritöö teema välja pakutigi. Andmed anafülaksia ja selle ravi kohta täiskasvanute seas ja Eestis tervikuna puuduvad ning see magistritöö on esimene, mis uurib anafülaksia esmashaigestumust ja levimust Eestis nii laste kui täiskasvanute seas.

## 2. Kirjanduse ülevaade

### 2.1 Anafülaksia

Anafülaksia on raske ja potentsiaalselt eluohtlik (13) süsteemne ülitundlikkusreaktsioon, mis vajab kiiret ja täpset reageerimist ning diagnoosi (7, 11).

Sõna “anafülaksia” tuleb kreekakeelsetest sõnadest *ana*, mis tähendab „vastu” ja *phylaxis*, mis tähendab „kaitse” (14). Selle võttis esmakordselt kasutusele professor Charles Robert Richet 1902. aastal koos dr Paul Portie-ga (14). Esmalt eraldasid teadlased meres elava sifonofoori *Physalia Physalis*-e kombitsast ning Prantsuse rannikul kasvavava anemooni *Actina Sulcata*-st toksiinid ning manustasid neid koertele (15). Sifonofoor on meres elav olend, kes kasutab tuule püüdmiseks ja vee peal püsimiseks gaasiga täidetud ujukeid (16). Mitmed koerad elasid esimese annuse neurotoksiini üle (15). Teadlased uskusid, et koerad olid saanud immuunsuse, kuid järgnevalt manustatud annused mõjusid juba surmavalt (15). Arvati, et anafülaksiat saab diagnoosida ainult juhul, kui varem talutud aine põhjustab järgneval kokkupuutel tõsiseid sümptomeid (14). Kulus umbes 60 aastat, kuni jõuti selgusele, et IgE-l ja nuumrakkudel on ülitähtis roll anafülaksia tekkes nii inimestel kui ka loomadel (14). IgE on antikeha, mille peamiseks ülesandeks on vahendada allergilisi reaktsioone ning, mis allergeeniga seondudes aktiveerib nuumrakke (17). Nuumrakud on sidekoes ja epiteeli alumistes kihtides paiknevad rakud, mis sisaldavad põletikumediaatoreid, näiteks histamiin (18). Pärast IgE-ga seondumist nõristavad nuumrakud põletikumediaatoreid, mis põhjustavad allergilisi reaktsioone (18). Esialgu teati, et enamik anafülaksia juhte on seotud antibiootikumide (nt penitsilliin) või putukamürgiga, toiduga seotud juhtusid eriti ei teadvustatud (14). Selle teadmiseni, et epinefriini kasutamine aitab allergilist reaktsiooni maha suruda, jõuti alles 21. sajandi alguses ja sellest ajast alates on anafülaksia esmavalikuravimina kasutatud intramuskulaarset epinefriini (14).

Maailmas esineb anafülaksiat hinnanguliselt 50–112 episoodi 100 000 inimaasta kohta ja levimus on 0,3–5,1%. Anafülaksia levimus erineb piirkonniti, sõltub aga ka uuringutes kasutatud hindamismetoodikast (diagnostilistest kriteeriumitest). Lastel esineb anafülaksiat erinevate uuringute andmetel 1–761 episoodi 100 000 inimaasta kohta. Anafülaksia episoodid võivad allergeeniga kokkupuutel korduda. Hinnanguliselt esineb korduvaid episoodide nt 1,5–25aastaste patsientide seas 26,5–54%. Kuigi aja jooksul on anafülaksia tõttu hospitaliseerimise trend tõusnud, püsib suremus endiselt madal. Hinnanguliselt põhjustavad suremust kõige rohkem ravimid (0,5–5,1 juhtu 100 000 inimese kohta aastas), aga ka toit ja putukamürk (vastavalt 0,3–3,2 ja 0,09–0,13 juhtu 100 000 inimese kohta aastas). (2)

Anafülaksia tegelik ülemaailmne ulatus on endiselt selgusetu, sest paljud episoodid jäävad kajastamata patsiendi haigusloos ning samuti puudub ühtne ja usaldusväärne süsteem tõsiste allergiliste sümptomite jälgimiseks (19). Näiteks keskendub Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon (RHK-10) anafülaktilisele šokile ega too tekkepõhjuse alusel välja kõiki anafülaksia vorme (20). See tähendab, et kõik (sh riskid) allergilise reaktsiooni juhud ei leia tervishoiustatistikas kajastamist (19). Praegu saadaolevad kõige usaldusväärsemad andmed anafülaksia kohta põhinevad suures osas haiglaravil, kuid neid andmeid piiravad väärdiagnoosid, vale klassifitseerimine ja üldistatavusega seotud probleemid (19). Kümne Euroopas läbi viidud uuringu tulemused viitavad, et anafülaksiaat esineb 1,5–7,9 haigusjuhtu 100 000 inimese kohta aastas (3). 1999. aastal viidi Ameerika Ühendriikides läbi 5aastase kestvusega uuring, milles saadi esmashaigestumuseks 21 (95% CI 17–25) juhtu 100 000 inimese kohta (21). Kolme Euroopa rahvastikupõhise uuringu põhjal on anafülaksia levimus hinnanguliselt 0,3% (95% CI 0,1–0,5%) (3).

## 2.2 Tekkemehhanism

Anafülaksia saab jagada kaheks vastavalt selle aluseks olevale mehhanismile – immunoloogiliseks ja mitte-immunoloogiliseks (22). Mõnel juhul ei ole võimalik tekkemehhanismi tuvastada ning selliseid tugevaid allergilisi reaktsioone nimetatakse idiopaatiliseks anafülaksiaks (22). Immunoloogiline anafülaksia võib olla vahendatud IgE-sõltuva või -sõltumatu mehhanismi kaudu ning mitte-immunoloogiline on seotud nuumrakkude aktivatsiooniga (22). Alusmehhanismist sõltumata on allergilised sümptomid sarnased ja põhjustatud erinevate allergilise reaktsiooni vahendavate ainete, nagu näiteks histamiini, trüptaasi, PAF-i (ingl *Plateletactivating Factor* ehk trombotsüüte aktiveeriv tegur) ja tsüsteinüülleukotrieenide jt vabanemisest (22). Histamiin põhjustab punetust, sügelust, rinorröad ehk ninavoolust, tahhükardiat ja bronhospasmi, kutsudes esile silelihaste ahenemise ja suurendades veresoonte läbilaskvust (22, 23). Trüptaas aktiveerib inimese organismis komplementisüsteemi ehk komplemendi kaskaadi, põhjustades põletikureaktsiooni ning koagulatsiooniraja ja kallikreiini-kiniini süsteemi, tekitades hüpotensiooni ja angioödeemi (22, 24). Kallikreiini-kiniini süsteem ehk kallikreiin on valkude võrgustik ning peamiseks toimeks on bradükiniini-nimelise valgu sisalduse suurenemine, mis põhjustab veresoonte laienemist ning vedelikku sattumist ümbritsevasse kudedesse. See põhjustabki angioödeemi korral tekkivat turset (25). PAF ja tsüsteinüülleukotrieenid suurendavad veresoonte läbilaskvust ja hüpotensiooni teket (22).



### 2.2.1 Sümptomid

Anafülaksia sümptomid tekivad väga kiiresti ning hõlmavad korraga erinevaid elundisüsteeme (5). Uuringud on näidanud, et naha- ja limaskestasümptomid esinevad kõige sagedamini – 90% juhtudest (5). Sellele järgnevad hingamisteede ning südame- ja veresoonkonna sümptomid – 50% juhtudest (5). Iga kokkupuude allergeeniga on ainulaadne ning varasemad anafülaksia episoodid ei ennusta tulevasi – iga järgnev episood võib varasema(te)st erineda (15). Ülevaade anafülaksia võimalikest sümptomitest on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1.** Anafülaksia sümptomid (Boden jt 2011, Muraro jt 2021)

Organsüsteem	Sümptom
nahk	õhetus, lööve, naha sügelus, urtikaaria, angioödeem
ülemised hingamisteed	ninakinnisus, rinorröa, sügelus, aevastamine
alumised hingamisteed	kurgu sügelus või ahenemine, düsfoonia või striidor, düsfaagia, köha, õhupuudus, survetunne/valu rinnus
kardiovaskulaarsüsteem	peapööritus, minestus, valu rinnus, südame rütmihäired, hüpotensioon
suu	huulte, keele, suulae sügelus/turse, metallimaitse suus
seedetrakt	iiveldus, oksendamine, kramplik kõhuvalu, kõhulahtisus
muu	naistel alaseljavalu või emaka kokkutõmbed, uimasus, segasus, agiteeritus

### 2.3 Tekkepõhjused

Anafülaksia kliinilised ilmingud sõltuvad suuresti haaratud elundsüsteemidest. EAACI toiduallergia ja anafülaksia juhiste rühma poolt koostatud ja kokku pandud diagnoosimise kriteeriumid (vt peatükk 2.5) aitavad kiiresti tõenäolist anafülaksiat tuvastada. Neil diagnoosikriteeriumitel on ühes suures retrospektiivses uuringus tõestatud suurepärase tundlikkus (96,7%) ja hea spetsiifilisus (82,4%). (7)

Anafülaksia sümptomid ilmnevad üldjuhul 2 tunni jooksul pärast kokkupuudet allergeeniga, kuid toiduallergeeni puhul 30 min jooksul ja süstitavate ravimite ja putukahammustuse puhul veelgi kiiremini. (7)

### **2.3.1 Allergeenid**

Anafülaksiaat esilekutsuvad allergeenid varieeruvad geograafiliste piirkondade lõikes (2). Seetõttu peaksid allergiatestid põhinema patsiendi anamneesil ja kohalikel andmetel anafülaksia levinumate põhjuste kohta selles piirkonnas (2). Kõige levinumad allergeenid on toit, putukamürk ja ravimid (2). Laste puhul on põhiliseks anafülaksia tekitajaks toit ning täiskasvanutel ravimid ja putukamürk (7). Meestega võrreldes esineb naistel anafülaksiaat sagedamini, eriti taimse toidu ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega seoses (7).

#### **Toit**

Toit on üks peamisi anafülaksia põhjustajaid. Toidust põhjustatud reaktsioonid moodustavad 30–50% anafülaksia juhtudest Põhja-Ameerikas, Euroopas, Aasias ja Austraalias ning lastel koguni 81% juhtudest (26).

Euroopas on laste anafülaksia peamised põhjustajad päiklid, lehmapiim, kanamunad ja nisu (5). Täiskasvanutel allergeenid tulenevalt piirkonnast ja kohalikust toidust varieeruvad, kuid eelkõige saab välja tuua nisu, lipiidide ülekandevalke sisaldavad taimsed toidud (nt virsik, õun, pirn läätsed, seller jt) ja koorikloomad (5, 27).

#### **Putukamürk**

Mürgist põhjustatud anafülaksiaat põhjustavad peamiselt herilas- ja mesilasmürk (5). Sarnaselt toidule, on ka putukamürgid piirkonniti erinevad (7). Pärast putukahammustust või nõelamist tekib kuni 26,4% täiskasvanutest ja 19% lastest paikne reaktsioon – nahasügelus ja -lööve, mis taandub mõne päeva jooksul ega ole eluohtlik (28, 29). Surmaga lõppenud juhtusid on ülemaailmselt registreeritud 0,3–4,8 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (29). Ludman ja Boyle viisid Ühendkuningriigis läbi analüüsi, kus selgus, et dokumenteeritud anafülaksiajuhtudest oli putukamürgist põhjustatud 20% lastel ning täiskasvanutel ligi pooled juhud ehk 48,2%, millest omakorda 70,6% oli põhjustatud herilaste, 23,4% mesilase ning 4,1% vapsikumürgist (30).

#### **Ravimid**

Ravimid põhjustavad anafülaksiaat hinnanguliselt 0,04–3,1% juhtudest. See võrdub ühe juhuga iga 4000 erakorralise meditsiini osakonna külastuse kohta ning 0,65% neist juhtudest lõpeb surmaga. Aja jooksul on paralleelselt anafülaksia esinemissageduse suurenemisega suurenenud ravimitest põhjustatud anafülaksia osakaal ja suremus. Näiteks Montañez jt uuringu andmetel suurenesid need aastatel 1997–2005 Austraalias vastavalt 150% ja 300%. (22)

Ravimitest põhjustatud anafülaksia peamised põhjustajad on antibiootikumid (beetalaktaamantibiootikumid, nt pentitsilliin, tsefalosporiinid, beeta-laktamaasi inhibiitorid) ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (5, 27).

Euroopas läbi viidud pilootuuringu käigus avastati 340 ravimite tingitud anafülaksiajuhtu ja kõige sagedasemateks ravimiteks olid antibiootikumid, nendest omakorda 13,1% penitsilliinid, 9,5% tsefalosporiinid ja 5,9% kinoloonid. Teisel kohal olid valuvaigistid, sh kõigist juhtudest moodustasid metamisool 10,2%, diklofenak 9,3% ja ibuprofeen 9%. (30)

## 2.4 Riskitegurid

Anafülaksia teket ja raskusastet mõjutavad erinevad tegurid on jagatud endogeenseteks ja eksogeenseteks. Endogeensete tegurite hulka kuuluvad süsteemne mastotsütoos (nuumrakkude liigne vohamine ühes või mitmes organis), bronhiaalastma või teatud hormonaalne seisund (nt menstruaaltsükli eelne periood) (2, 31). Eksogeenseteks teguriteks on näiteks füüsiline koormus ja infektsioonid, eriti nakkuse varane faas, kuna arvatakse, et nuumrakkude ja basofiilide retseptorid suudavad baktereid -või viirusosakesi ära tunda ning teatud tingimustel vallandada või tugevdada nuumrakkude degranulatsiooni (2). Degranulatsiooni tagajärjel vabanevad mediaatorid, mis põhjustavadki anafülaktilise reaktsiooni – bronhid ahenevad, veresooned laienevad ja tekivad muud eespool mainitud sümptomid (18). Anafülaksia teket võivad mõjutada ka unepuudus, alkohol ja teatud ravimid, näiteks beetablokaatorid ja AKE-inhibiitorid, mis võivad raskendada anafülaksiat ehkki nende mõju pole täielikult tõestatud (32).

Konkreetsel patsiendi puhul tuleks võimalikke riskitegureid anamneesis arvestada ja need võimalusel kõrvaldada, et vähendada tulevikus anafülaksia tekke tõenäosust (2). Mitmed epidemioloogilised uuringud on näidanud, et vanus on anafülaksia raskusastme üks olulisemaid määrajaid (33). Euroopa Anafülaksia Registri hiljutine uuring „*Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry*” näitas, et iga aasta lisandumisel vanusele suurenes anafülaksia risk 1,6% võrra (33). Eakate puhul on anafülaktiliste reaktsioonide risk suurem, kuna nad tarvitavad rohkem ravimeid ning paljudel esineb mõni kardiovaskulaarne haigus (nt hüpotensioon, hüpoksia ja/või rütmihäired), mis vähendab organismi võimet käivitada kompensatsioonimehhanisme, et võidelda anafülaktilise reaktsiooniga (33). Ka Aurich jt poolt läbi viidud uuringust selgus, et vanemaealiste peamiseks anafülaksia põhjustajateks on putukamürk ning ravimid (34). Samuti leiti, et mehed vanuses 71 ja enam eluaastat haigestusid rohkem putukamürgist põhjustatud anafülaksiasse ning naised rohkem ravimite tingitud anafülaksiasse (34). Oluline tähelepanek oli ka see, et vanemaealistel (65 ja vanematel) esineb anafülaksia tihti ilma naha sümptomiteta, mis teeb diagnoosimise keerulisemaks võrreldes noorematega (34).

Samuti võib raskema kuluga anafülaktilise reaktsiooni põhjuseks pidada ka sugu. Hox jt uurisid 2015. aastal östrogeeni taseme mõju anafülaksiale ning leidsid, et östrogeen tõstab veresoone seinal oleva ensüümi taset ja aktiivsust, mis omakorda võib põhjustada tõsiseid allergilise reaktsioone. Ensüüm suurendab lämmastikoksiidi tootmist, mis põhjustab vererõhu langust ja võimaldab veresoontes oleval vedelikult kudedesse lekkida ja tulemuseks on turse. (35)

## 2.5 Diagnoosimine

Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud probleemide statistilise klassifikatsiooni 10. väljaanne ehk RHK-10 on kogumik, mis sisaldab registreerimis- ja kodeerimisjuhendeid koos klassifikatsiooni kasutamise praktiliste aspektide kohta. Ühtne klassifikatsioon võimaldab eri riikides suremuse ja haigestumise andmeid ühtemoodi registreerida ja seega ka võrrelda. (20)

Anafülaksiaat tähistatakse vastavalt RHK-10-le diagnoosikoodidega T78.0, T78.2, T80.5, T88.2 ja T88.6 (vt peatükk 4.1) ja lisaks iseloomustavad anafülaksiaat diagnoosikoodid T63.4, T78.1, T78.3, T80.6 ja L50.0, kus T grupp tähistab vigastusi, mürgistusi ja teatavate muude välispõhjuste toimete tagajärgi ning kus L grupp naha- ja nahaaluskoe haigusi (36). Nii Vasar jt kui ka Yu jt toovad anafülaksia diagnoosimise juures miinuseks just puuduliku kodeerimissüsteemi (1, 11). Tanno jt on oma analüüsis ära toonud RHK-10 ning tulevikus ilmuva RHK-11 võrdluse, millest ilmneb, et uues RHK versioonis on anafülaksia diagnoosid palju täpsemad (37). Lisaks praegustele anafülaksiaat diagnoosikoodidele sisaldab see endas nt putukamürgist põhjustatud anafülaksiaat, füüsilistest teguritest põhjustatud anafülaksiaat ning selle alajaotusi treeningutest, külmetusest, muudest spetsiifilistest füüsilistest teguritest ning täpsustamata füüsilistest teguritest põhjustatud anafülaksiaat kohta (37). Lisaks eelnevale on lisandunud veel inhaleeritava allergeeni ja allergeeniga kokkupuutel tekkinud anafülaksiaat ja viimaseks nuumrakkude häirest tekkinud sekundaarne anafülaksiaat (37).

Anafülaksiaat kodeerimist parandaks tulevikus see, kui nt toidust ja ravimitest põhjustatud anafülaksiaat diagnoosile toodaks juurde ka allergeeni täpsustus, et oleks konkreetselt näha, mille suhtes patsiendil reaktsioon tekkis (1).

Anafülaksiaat kliinilised ilmingud sõltuvad suuresti haaratud elundsüsteemidest. EAACI toiduallergia ja anafülaksiaat käsitusjuhendis esitatud anafülaksiaat diagnoosimise kriteeriumid aitavad anafülaksiaat kiiresti tuvastada. Nende kriteeriumite suurepärase tundlikkus (96,7%) ja hea spetsiifilisus (82,4%) on tõestatud ka ühes suuremahulises retrospektiivses uuringus. (7)

Anafülaksiaat diagnoosikriteeriumid on koostanud EAACI toiduallergia ja anafülaksiaat juhiste rühm. Algselt pärinevad kriteeriumid ja juhised „EAACI *guideline: Anaphylaxis 2014*“ väljaandest ning praeguseks hetkeks on need uuendatud (5). Kuigi ükski kriteerium ei taga

diagnoosi 100% õigsust, siis hinnanguliselt on nende kriteeriumite aluseks kindlaks tehtav enam kui 95% anafülaksia juhudest (38). Kokkuvõttev ülevaade anafülaksia diagnoosikriteeriumitest on esitatud tabelis 2. Kuna suur osa anafülaktilistest sümptomitest on nahareaktsioonid (ligikaudu 80%), on leitud, et vähemalt 80% anafülaktilistest reaktsioonidest tuleks identifitseerida 1. kriteeriumi järgi, isegi kui patsiendi allergiline seisund ja võimalik reaktsiooni põhjus ei ole teada (38). Toidu- või putuka allergiaga lastel võivad aga nahareaktsioonid kuni 20%-l anafülaksia juhtudest puududa (38).

**Tabel 2.** Anafülaksia diagnoosi kriteeriumid (Muraro jt 2021)

<b>Anafülaksia diagnoosi kriteeriumid</b> (anafülaksia on tõenäoline, kui vähemalt üks kriteerium on täidetud)
<p>1. Haiguse äge algus (mõne minuti kuni mitme tunni jooksul). Haaratud võivad olla nahk, limaskestad või ka mõlemad. Lisaks esineb üks järgnevatest sümptomitest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- respiratoorsed kaebused (düspnoe, vilistav bronhospasm, striidor, hüpokseemia)</li> <li>- vererõhu langus või sellega seotud elundi düsfunktsiooni sümptomid (minestus, kusepidamatus)</li> </ul>
<p>2. Kaks või enam sümptomit, mis tekivad kiiresti (mõne minuti kuni mitme tunni jooksul) pärast kokkupuudet tõenäolise allergeeniga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- naha- ja limaskesta sümptomid (nt generaliseerunud nõgestõbi, sügelus, paistes huuled, keel või kurgunibu)</li> <li>- hingamisteede kaebused (nt hingeldus, vilistav bronhospasm, hüpokseemia)</li> <li>- vererõhu langus või muud sellega seotud kaebused (hüpotoonia, minestus, kusepidamatus)</li> <li>- seedetrakti sümptomid (nt kramplik alakõhuvalu, oksendamise)</li> </ul>
<p>3. Vererõhu langus pärast kokkupuudet kindla allergeeniga (mõne minuti kuni mitme tunni jooksul):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- imikud ja lapsed: madal süstoolne vererõhk (vastavalt vanusele) või süstoolse vererõhu langus üle 30%</li> <li>- täiskasvanud: süstoolne vererõhk on algtasemest madalam kui 90 mm Hg või üle 30%</li> </ul>

### 2.5.1 Trüptaas

Trüptaas on põletikumediaator, mis vabaneb pärast nuumrakkude aktivatsiooni (39). Nuumrakud võivad aktiveeruda stressi, füüsiliste tegurite, bakteriaalsete toksiinide, erinevate ravimite ja immunoloogiliste tegurite mõjul (18). „Nuumrakkudel on võtmeroll allergilise reaktsiooni tekkes ja nende arv suureneb allergilise põletiku puhul. Nuumrakkude aktiveerimisel vabanevad neist mitmed mediaatorid (trüptaas, histamiin jt), mis põhjustavad allergilise haiguse erinevate sümptomite, sealhulgas anafülaksia kujunemist“ (40). „Trüptaas põhjustab allergilisele haigusele iseloomulikke sümptomeid, sealhulgas ka anafülaktilist reaktsiooni“ (39). Trüptaasi taseme referentsväärtus seerumis on < 11 µg/L ning sisaldus üle

referentspiiri võib viidata anafülaktilisele reaktsioonile, kuid kõrgenenud trüptaasi tase ei aita aga tuvastada anafülaktilise reaktsiooni põhjust (39).

EAACI soovitab anafülaksia diagnoosimiseks mõõta trüptaasi taset seerumis 0,5–2 tundi pärast reaktsiooni algust ja trüptaasi algväärtust vähemalt 24 tundi pärast sümptomite täielikku kadumist. Ka hiljem kui 2 tundi pärast reaktsiooni võetud proov võib näidata trüptaasi taseme tõusu ehk anafülaksia diagnoosimist toetab see, kui seerumi trüptaasi tase 0,5–2 tundi pärast reaktsiooni on üle 1,2 korra võrreldes algtaseme trüptaasinäiduga ning lisaks 2 µg/L. Seerumi trüptaasi taseme tõusu võib seostada nuumrakkude häire või päriliku alfa-trüpteemiaga, seetõttu on oluline võrrelda algtasemega vähemalt 24 tundi pärast reaktsiooni täielikku taandumist. Samuti ei ole seerumi trüptaasi tase anafülaksia korral alati suurenenud, eriti lastel ja toidureaktsioonidega igas vanuses. Ehk seetõttu ei saa suurenenud trüptaasi taset alati anafülaksiaga seostada. (5)

## 2.6 Ravi

Anafülaksia korral on kriitilise tähtsusega kiire olukorra hindamine ja ravi, kuna hingamisteede probleemid ja südame seiskumine võivad tekkida ja seetõttu ka surm saabuda mõne minuti jooksul (8). Samuti alluvad sümptomid ravile kõige paremini just varases faasis (8). EAACI soovitab anafülaksia esmaseks (erakorraliseks) raviks viivitamatult manustada adrenaliini ehk epinefriini, mida süstitakse reielihase keskosasse (5). Süstitava adrenaliini eelis inhaleeritava ees on see, et süstitav saavutab lühema aja jooksul kõrgema plasmakontsentratsiooni (5). Eestis kirjutatakse anafülaksia erakorralise ravimi Epieni retsepti välja järgmiste diagnoosikoodidega: T63.4, T78.0, T78.1, T78.2, T78.3, T80.5, T80.6, T88.2, T88.6 ja L50.0 (vt peatükk 4.1).

Adrenaliini väljakirjutamine on eriti oluline juhul, kui patsiendil on varem esinenud toidust põhjustatud allergilisi reaktsioone, nt äge generaliseerunud urtikaaria või kui patsient on saanud allergilise reaktsiooni väga väiksele toidu kogusele (nt šokolaadi pakendil on märkus, et võib sisaldada jääke pähklitest, kuigi toode otseselt seda ei sisalda, lihtsalt tootmine on samas tehases/liinil) või kui patsiendil on toiduallergia ja kaasuv astma. Sellisel juhul on risk raskeks anafülaksiaks suur. Soovitusena tuleks kõikidele patsientidele, kellel on immunoglobuliin E-vahendatud toiduallergia välja kirjutada adrenaliin, kuna sellistel puhkudel on tulevaste reaktsioonide esinemist ja raskust võimatu ennustada. Soovituslik oleks kirjutada adrenaliini ka lastele, kellel on anamneesis äge generaliseerunud urtikaaria pärast putuka nõelamist, sest korduva nõelamise korral on raskema süsteemse reaktsiooni oht lastel ligi 5%. (41)

### 2.6.1 Adrenaliin

Adrenaliin on kehaomane aine, mida toodetakse neerupealistes (9). Adrenaliin on efektiivne kõigile eelpool nimetatud anafülaksia sümptomitele (vt alapeatükk 2.2.1) ehk see vähendab perifeerset vasokonstriksiooni, parandab südame kontraktsioonivõimet, leevendab bronhikonstriksiooni ja viimaseks vähendab põletikumediaatorite vabanemist (2). Adrenaliini eritatakse vastusena pingutusele või stressile, selle mõjul tõusevad südame löögisagedus ja väljutusmaht, lõõgastuvad hingamisteede silelihased ning seeläbi leeveneb hingamine (9). Praeguseks on ravimi kiireks ning lihtsaks manustamiseks välja töötatud epinefriini (adrenaliini) süstelahus sisaldav pen-süstel, tootenimetusega Epipen (10). Epipen on kasutajale mugav ja suhteliselt ohutu, sest eksimise võimalused on viidud miinimumini, sellega on võimalik süstelahust kiiremini manustada kui eeltäidetud süstalt ja nõela kasutades (5). Epipeni kasutatakse ka haiglates ja nii on patsiendil võimalik harjutada (või jälgida) selle kasutamist ning kogeda selle tulemuslikkust anafülaksia ravis (5). Kuna epinefriin (adrenaliin) on suhteliselt ebastabiilne aine, on tema säilivusaeg pärast tootmist kuni 2 aastat (42, 43). Nii peab inimene jälgima, et tal oleks käepärast värske ehk kehtiva säilivusajaga Epipen (43). Aegunud ravim, mille toimeaine sisaldus ja biosaadavus on vähenenud, ei pruugi anda soovitud ravitulemust (43).

Epipeni on olemas kahe erineva toimeainesisaldusega – 150 µg ja 300 µg. 150 µg kasutatakse lastel kehakaaluga 7,5–25 kg ning 300 µg üle 25 kg kaaluvatel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel (9, 42). Pen-süstel on disainitud nii, et sellega on ravimit võimalik manustada lihasesse ka läbi riiete (9, 42). Nagu eelnevalt mainitud, on Epipen kohe valmis kasutamiseks (42). Süstel tuleb suruda reie välisküljele ning surudes vabaneb vedruga vaakumpump, mis lükkab nõela reielihasesse ja seejärel vabastab lahuse (42). Süstimine kestab, st nõel peab olema lihases 3 sekundit (42). Pärast ravimi manustamist tuleks süstekohta 10 sekundit õrnalt masseerida (42). Anafülaksia tekke riskiga imikul, kelle kehakaal on alla 7,5 kg, peaks kasutama adrenaliini annust 0,01 mg/kg kohta (5).

### **3. Eesmärgid**

Magistritöös võetakse vaatluse alla aastatel 2016–2020 Eestis esmase anafülaksia diagnoosi saanud inimesed ning anafülaksia esmane ehk erakorraline ravi, täpsemalt epinefriini (adrenaliini) pen-süstlis süstelahuse kasutamine.

Magistritöö alaeesmärgid on:

1. Kirjeldada aastatel 2016–2020 Eestis esmaselt anafülaksia diagnoosi saanud vanuse ja soo järgi ning analüüsida erinevusi nende tunnuste alusel,
2. kirjeldada anafülaksia esmashaigestumust diagnooside järgi,
3. hinnata aastatel 2016–2020 Eestis anafülaksia diagnoosiga patsientidest erakorralist ravi epinefriini (adrenaliini) süstelahusega pen-süstlis saanud patsientide osakaalu, sh korduvalt seda vajanute ning pidevalt ravimit omavate ehk retsepti uuendavate ja ravimit välja ostvate patsientide osakaalu,
4. hinnata 31.12.2020 seisuga Eestis anafülaksia diagnoosiga patsientide arvu.



## 4. Materjal ja meetodika

Antud magistritöö uurimistegevuse on kooskõlastanud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee (luba nr 340/T-18, 19.04.2021).

### 4.1 Andmeallikad ja -päring

Magistritöö põhineb muul eesmärgil Eesti Haigekassa poolt kogutud andmete retrospektiivsel analüüsil, uuringusse uuritavaid ei värvatud. Eesti Haigekassas lingiti raviarvete ja retseptikeskuse andmed ja väljastati need uurimistöö läbiviijatele patsientidele omistatud haigekassakoodi (mitte isikukoodi) alusel, mistõttu ei ole võimalik identifitseerida ühtegi uuringusse kaasatud patsienti.

Magistritöö analüüsiks tehti Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptikeskuse andmebaasidesse kolm erinevat andmepäringut:

1. kõik patsiendid, kes on raviarvete andmebaasi andmetel perioodil 01.01.2016–31.12.2020 saanud esmakordselt (elus) anafülaksia diagnoosi, mida RHK-10 järgi tähistatakse diagnoosikoodidega T78.0, T78.2, T80.5, T88.2 ja T88.6 ning lisaks diagnoosikoodid, mis iseloomustavad anafülaksiat: T63.4, T78.1, T78.3, T80.6 ja L50.0,
2. kõik patsiendid, kellel on 31.12.2020 seisuga anafülaksia diagnoos, mida RHK-10 järgi tähistatakse diagnoosikoodidega T78.0, T78.2, T80.5, T88.2 ja T88.6 ning lisaks diagnoosikoodid, mis iseloomustavad anafülaksiat: T63.4, T78.1, T78.3, T80.6 ja L50.0,
3. kõik patsiendid, kellele on retseptikeskuse andmebaasi andmetel perioodil 01.01.2016–31.12.2020 välja kirjutatud epinefriini (adrenaliini) süstelahus pen-süstlis ATC-koodiga C01CA24.

Täpsemad diagnoosikoodide tähendused on järgmised:

- T63.4 – muude lüljalgsete mürk (*venenum aliorum arthropodorum*), mürgise putuka hammustus või nõelamine (*morsus vel punctus insecti veneniferi*);
- T78.0 – anafülaktiline šokk kahjulikust toidureaktsioonist (*plaga anaphylactica ex reactione nutritionale adversa*);
- T78.1 – mujal klassifitseerimata muud kahjulikud toidureaktsioonid (*aliae reactiones nutritionales adversae non alibi classificatae*);
- T78.2 – täpsustamata anafülaktiline šokk (*plaga anaphylactica non specificata*), teisiti täpsustamata allergiline šokk (*plaga allergica NAS*), teisiti täpsustamata

anafülaktiline reaktsioon (*reactio anaphylactica NAS*), teisiti täpsustamata anafülaksia (*anaphylaxis NAS*);

- T78.3 – angioneurootiline turse (*oedema angioneuroticum*), hiidurtikaaria (*Urticaria gigantea*), Quincke ödeem (*Oedema quincke*);
- T80.5 – anafülaktiline šokk seerumi toimest (*plaga anaphylactica a sero*);
- T80.6 - muud seerumireaktsioonid (*aliae reactiones a sero*), seerumimürgistus (*intoxicatio a sero*), valktõbi (*morbus proteinicus*), seerumilööve (*exanthema a sero*), seerumtõbi (*morbus a sero*), seerumiurtikaaria (*urticaria a sero*);
- T88.2 – anesteesiategkene šokk (*plaga ex anaesthesia*), anesteesia põhjustatud šokk, kusjuures õige aine oli õigesti manustatud;
- T88.6 – õige rohu või ravimi õige manustamise kahjuliku toime põhjustatud anafülaktiline šokk (*plaga anaphylactica ex effectu adverso remedii vel medicamenti recti rite administrati*);
- L50.0 – allergiline nõgeslööve (*urticaria allergica*). (36)

Raviarvete andmebaasist koguti kõigi uuringuperioodil esmase anafülaksia diagnoosi saanud patsientide kohta andmed diagnoosi saamise kuupäeva ning nende soo ja vanuse kohta diagnoosi saamisel, arve alg- ja lõppkuupäev, anafülaksia diagnoosi ning ka arve väljastanud arsti eriala. Lisaks võeti raviarvete andmebaasist alates Haigekassa elektroonse andmebaasi loomisest 2004. aastal kõigi Eestis seisuga 31.12.2020 elavate anafülaksia diagnoosiga inimeste andmed – nende sugu ja vanus. Retseptikeskuse andmebaasist koguti järgmised andmed: retsepti väljastamise kuupäev, retsepti väljastanud arsti eriala, retseptile märgitud diagnoosikood, ravimikogus/-annus (toimeaine sisaldus valmislahuses), ravimipakendite arv retseptil ja retsepti realiseerimise kuupäev.

## 4.2 Andmebaasi koostamine

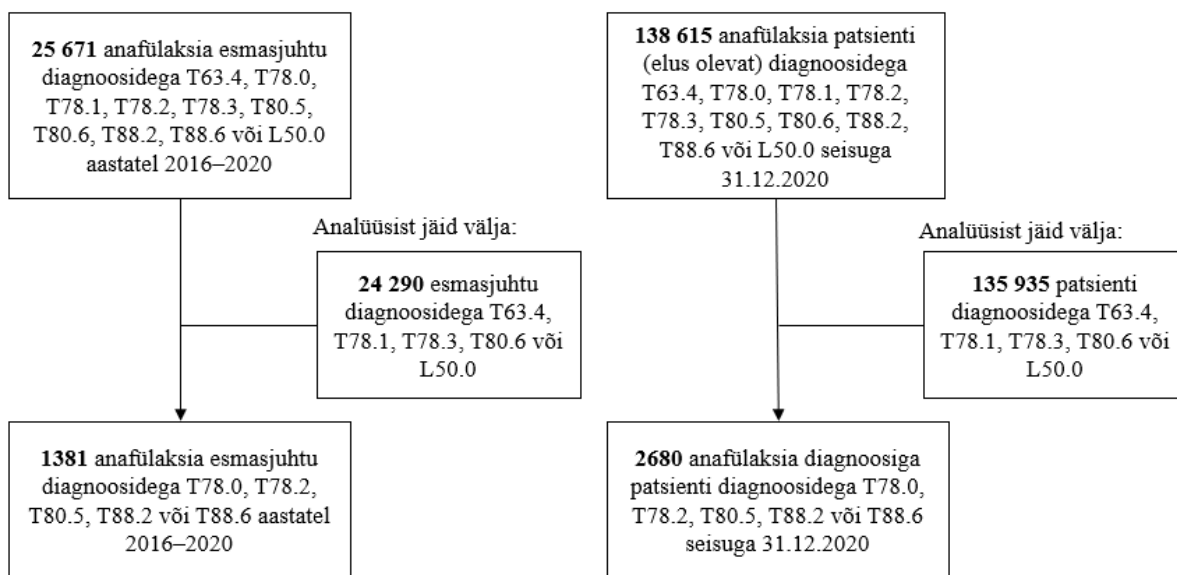
Analüüsis kaasati aastatel 2016–2020 esmase anafülaksia diagnoosi saanud patsiendid. Anafülaksiaga patsientideks loeti inimesed, kellel oli RHK-10 diagnoosikood T78.0, T78.2, T80.5, T88.2 või T88.6. Analüüsist jäeti välja inimesed sellise diagnoosiga, mis ei tähista üksnes anafülaksiat (RHK-10: T63.4, T78.1, T78.3 ja L50.0). Need diagnoosikoodid hõlmavad ka muid haigusi ja seisundeid. L50.0 diagnoosiga on küll õigus välja kirjutada Epipen, aga nõgeslöövet esineb kuni 20% elanikest ning enamasti sellega anafülaksiat ei kaasne. T78.1 koodiga tähistatakse mujal klassifitseerimata muid kahjulikke toidureaktsioone, mis ei pruugi tähendada anafülaksiat. T78.3-ga tähistatakse angioneurootilist turset, mille peamine põhjus on hereditaarne angioödeem ehk pärilik haigus, mille korral võivad tekkida allergiale sarnased

naha- ja limaskestasurused, kuid allergiaravimid nende puhul ei toimi. Alguses kaasati analüüsi ka diagnoosikood T63.4, et oleks kaetud putukanõelamisest põhjustatud anafülaksia episoodid, kuid andmete analüüsi käigus selgus, et selle koodiga oli eelkõige tähistatud puugihammustusi ja nõelamisest tingitud paikseid reaktsioone.

Analüüsis kaasati kõik 31.12.2020 seisuga Eestis elavad elu jooksul anafülaksia diagnoosi (diagnoosikoodid: T78.0, T78.2, T80.5, T88.2 ja/või T88.6) saanud patsiendid.

Uuritavad jagati vanuse alusel valdavalt 10 aastastesse vanuserühmadesse, välja arvatud kaks kõige nooremat vanuserühma (0–4 ja 5–9aastased), mis tehti 5 aasta kaupa ning seda seetõttu, et anafülaksia esinemine on väikelaste hulgas viimastel aastatel sagenenud. Teiseks erandiks oli kõige vanem vanuserühm, milles pandi kokku kõik vanused alates 80. eluaastast ning seda seetõttu, et eakatel on allergiahaigusi vähem. Vanuserühmad olid kokkuvõtvalt järgmised: 0–4, 5–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80+. Andmestikku lisati ka tunnus, mis näitas, kas uuritavale on Epipeni välja kirjutatud või mitte.

Et hinnata, kas anafülaksia diagnoosiga patsient on saanud erakorralist ravi Epipeniga, seati analüüsi tegemise jaoks tingimused, et patsiendil peavad uuringuperioodil (aastatel 2016–2020) olema pooled aastad Epipeniga n-ö kaetud ehk välja kirjutatud Epipen ka välja ostetud ning sisse ei tohi tulla üle 2 aastast ajaauku ehk patsient pidi aastas realiseerima vähemalt ühe Epipeni retsepti.



**Joonis 1.** Andmevoodiagramm. Eestis aastatel 2016–2020 anafülaksiasse esmaselt haigestunud patsientide andmebaasi ja 31.12.2020 seisuga Eestis anafülaksia diagnoosiga patsientide andmebaasi koostamine.

### 4.3 Kasutatud tunnused

**Patsiendi kood.** Kõikidele patsientidele omistatud nn haigekassakood.

**Sugu.** Eesti Haigekassa andmetel sugu defineeritud kui mees/naine diagnoosimise hetkel.

**Vanus.** Patsiendi vanus aastates diagnoosi saamise hetkel.

**Diagnoosikood.** Kood, mida on kasutatud anafülaksia tähistamiseks.

**Diagnoosi saamise aasta.** Anafülaksia esmase diagnoosi saamise aasta pidi jääma vahemikku 2016–2020.

**Elukoht.** Patsiendi elukoht maakonna täpsusega.

**Retsepti väljastamise kuupäev.** Kõigi retseptide andmed, mis anafülaksia diagnoosiga patsiendile uuringuperioodi jooksul välja on kirjutatud. Kuupäev, millal arst retsepti välja kirjutas.

**Retsepti realiseerimise kuupäev.** Kõigi retseptide andmed, mis patsiendile uuringuperioodil välja kirjutatud. Kuupäev, millal patsient ravimi välja ostis.

**Retseptile märgitud toimeaine kangus.** Toimeaine sisaldus valmislahuses. Eestis on müügil kahe erineva annusega Epipenid: 150 ja 300 µg.

**Retseptile märgitud toimeaineühik.** Analüüsis kasutatakse toimeaine ühikuna mikrogramme (µg), teised ühikud teisendati mikrogrammidesse.

**Pakendite arv.** Näitab, mitu pakendit on arst ühele retseptile kirjutanud.

### 4.4 Andmeanalüüs

Andmeid töödeldi ja analüüsiti statistikaprogrammis Stata, versioon 14.2.

Uuritavaid rühmitavate tunnuste kirjeldamiseks kasutati sagedustabelit koos absoluutarvude ( $n$ ) ja suhtelise sagedusega (%). Pidevate tunnuste kirjeldamiseks kasutati mediaani (*median*) ning miinimumi (*min*) ja maksimumi (*max*). Esmashaigestumuskordaja (*IR*, *incidence rate*), esmashaigestumuskordaja suhte (*IRR*, *incidence rate ratio*) ning nende mõlema 95% usaldusvahemiku (*CI*, *confidence interval*) ja  $p$ -väärtuse arvutamiseks kasutati Poissoni regressiooni. Statistiliselt loeti oluliseks  $p$ -väärtust alla 0,05.

Anafülaksia esmashaigestumuse ja üldise anafülaksiasse haigestumuse kirjeldamiseks arvatati haigestumuskordajad. Esmashaigestumuse arvutamiseks vajalikud inimaastate arvud saadi Statistikaameti andmebaasist „RV0211: Aastakeskmene rahvastik. aasta, vanuserühm ning sugu“ (44).

Esmashaigestumus näitab uute haigusjuhtude arvu teatud rahvastikus mingil kindlal ajavahemikul ja arvatati järgmiselt:

$$\text{esmashaigestumus} = \frac{\text{uuringuperioodi jooksul esmakordselt anafülaksia diagnoosi saanud inimeste arv}}{\text{Eesti rahvastik uuringuperioodil}} \times 100\,000$$

Levimuse arvutamiseks kasutati 31.12.2020 seisuga Haigekassa päringu kaudu saadud anafülaksia diagnoosiga patsientide andmeid ja Statistikaameti andmebaasi „RV021: Rahvastik soo ja vanuserühma järgi, 1. jaanuar“ (45).

Levimus näitab juhtude esinemist teatud rahvastikus kindlal ajahetkel ja arvutati käesolevas töös järgmiselt:

$$\text{levimus} = \frac{\text{31.12.2020 seisuga Eestis elavate (elu jooksul) anafülaksia diagnoosi saanud inimeste arv}}{\text{Eesti rahvastik 31.12.2020 seisuga}} \times 100$$

Anafülaksia diagnoosiga patsientide erakorralise ravi epinefriini (adrenaliini) süstelahusega pen-süstlis saanud patsientide osakaalu kirjeldamiseks kasutati suhtelist sagedust (%).

## 5. Tulemused

### 5.1 Esmashaigestumus aastatel 2016–2020

Aastatel 2016–2020 anafülaksiasse esmashaigestunute valimi moodustasid kokku 1381 patsienti, kus kõige noorem anafülaksia diagnoosi saanu oli alla 1aastane ja kõige vanem 94aastane. Meeste mediaanvanuseks oli 34 ja naistel 40 aastat (standardhälve mõlema soo puhul 22,7), kokku nii meeste kui naiste hulgas 37 aastat. Andmepäring sisaldas ka patsientide elukohta maakonna täpsusega, kuid pärast teatud diagnooside (vastava diagnoosiga patsientide) analüüsisist väljaarvamist selgitus (vt alapeatükk 4.2), et patsientide absoluutarvud muutusid maakonniti väga väikseks ning seetõttu esmashaigestumuse hindamisel elukohta enam ei arvestatud. Välja saab aga tuua, et kõige rohkem on Eestis anafülaksiaat diagnoositud Harju- ja Tartu maakondades (vastavalt 547 ja 262 inimesel). Teiste maakondade puhul jäi diagnoosi saanute arv alla 106.

**Tabel 3.** Anafülaksiasse esmashaigestunute demograafilised tunnused, Eesti Haigekassa 2016–2020

Tunnused	Mehed <sup>1</sup>		Naised <sup>1</sup>		Kokku <sup>2</sup>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Isikute arv	697	50,5	684	49,5	1381	
<i>Min</i> vanus aastates	<1		<1		<1	
<i>Max</i> vanus aastates	87		94		90,5	
Mediaan	34		40		37	
<b>Vanuserühmad aastates</b>						
0–4	108	15,5	61	8,9	169	12,2
5–9	56	8	29	4,2	85	6,2
10–19	76	10,9	72	10,5	148	10,7
20–29	61	8,8	71	10,4	132	9,6
30–39	100	14,4	105	15,4	205	14,8
40–49	106	15,2	91	13,3	197	14,3
50–59	85	12,2	105	15,4	190	13,8
60–69	68	9,8	90	13,2	158	11,4
70–79	34	4,9	38	5,6	72	5,2
80+	3	0,4	22	3,2	25	1,8

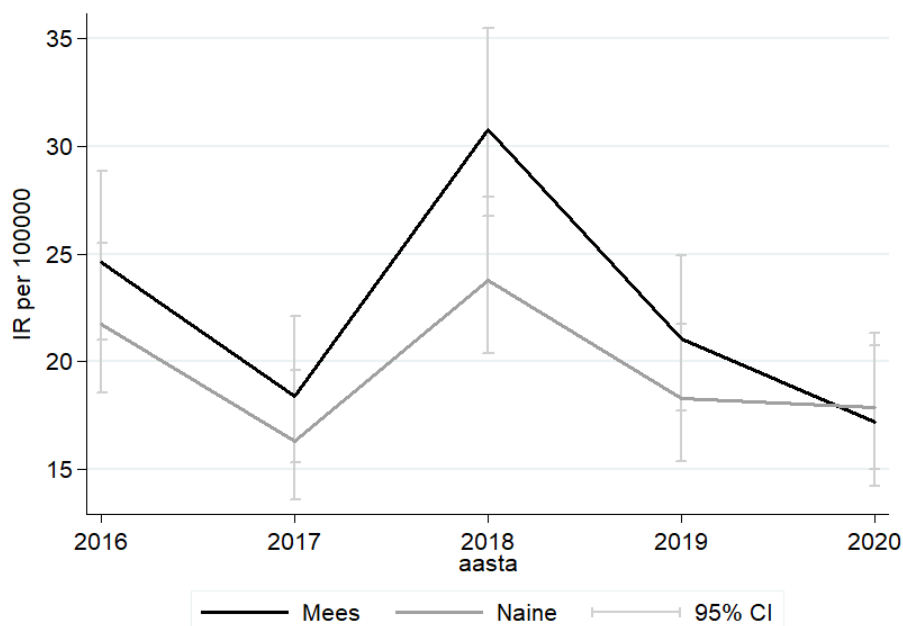
<sup>1</sup> reaprotsent <sup>2</sup> veeruprotsent

### 5.1.1 Esmashaigestumus

Anafülaksiasse esmashaigestunute arv on ka aastate lõikes erinev. Kõigi 5 aasta peale kokku oli esmashaigestumuskordaja 20,9 (95% CI 19,9–22,12) juhtu 100 000 inimese kohta. Kõige rohkem diagnoositi anafülaksiaat 2018. aastal (358 esmasjuhtu) ning kõige vähem 2017. aastal (228 esmasjuhtu). Kui võrrelda uuringuperioodi kõiki viit aastat, siis selgub, et võrreldes aastaga 2018 on ülejäänud aastatel (2016, 2017, 2019 ja 2020) olnud tõenäosus anafülaksiasse haigestuda oluliselt väiksem (*IRR* vastavalt: 0,85; 95% CI 0,73–0,99, 0,64; 95% CI 0,54–0,75, 0,72; 95% CI 0,62–0,85 ja 0,65; 95% CI 0,55–0,76).

### 5.1.2 Esmashaigestumus meestel ja naistel

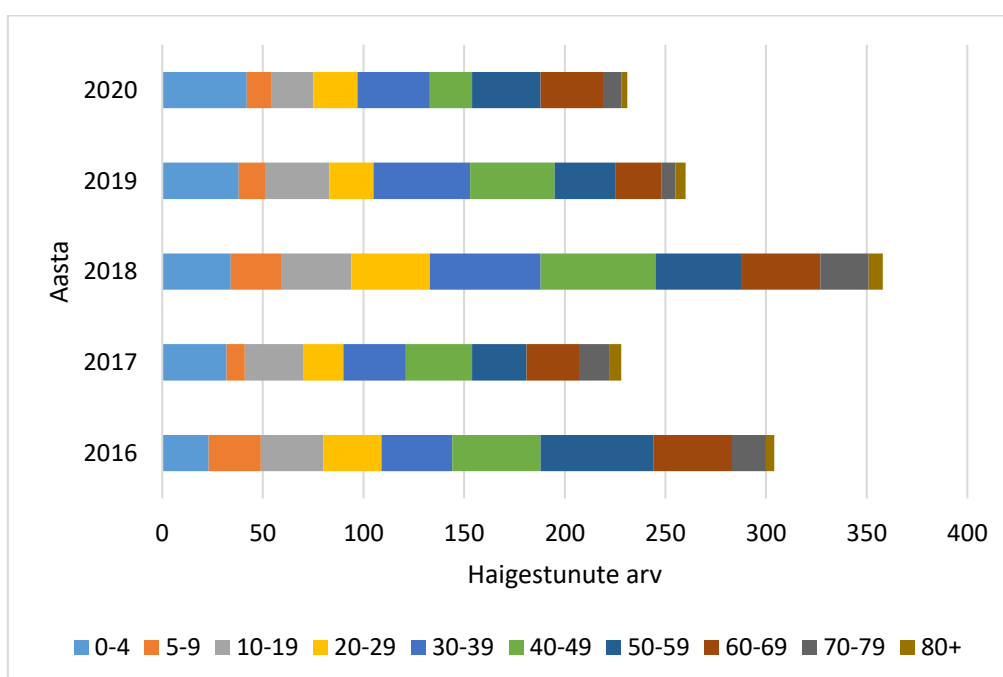
Kogu uuringuperioodil sai esmakordselt anafülaksia diagnoosi 697 meest ja 684 naist, vastavalt 50,5% ja 49,5% kõigist haigestunutest. Kõikide aastate peale kokku oli meeste esmashaigestumuskordaja 22,41 (95% CI 20,81–24,14) ja naistel 19,61 (95% CI 18,20–21,14) juhtu 100 000 inimese kohta. Kõigi aastate jooksul, välja arvatud 2020. aastal, haigestus mehi rohkem kui naisi ja kui võrrelda meeste ja naiste haigestumise riski, siis oli meestel 1,24 (95% CI 1,03–1,27) korda suurem tõenäosus anafülaksiasse haigestuda kui naistel ( $p < 0,05$ ). Joonisel 2 on näidatud, et nii meestel kui naistel oli esmashaigestumuskordaja kõige suurem 2018. aastal, kus see oli vastavalt 30,80 (95% CI 26,74–35,48) ja 23,76 (95% CI 20,41–27,67) juhtu 100 000 inimese kohta. Mehi haigestus kõige vähem 2020. aastal, mil esmashaigestumuskordaja oli 17,17 (95% CI 14,21–20,75) haigusjuhtu 100 000 inimese kohta ning naisi 2017. aastal – 16,33 (95% CI 13,59–19,62).



**Joonis 2.** Anafülaksia esmashaigestumuskordajad meestel ja naistel koos 95% usaldusvahemikega, Eesti Haigekassa 2016–2020.

### 5.1.3 Esmashaigestumus meestel ja naistel vanuse järgi

Joonisel 3 on esitatud anafülaksia esmashaigestumuse vanusjaotus Eestis, aastatel 2016–2020. Aastate lõikes varieerub esmashaigestunute vanus üsna palju. Kõige nooremas vanuserühmas (0–4aastaste seas) on haigestunute arv aasta-aastalt suurenenud ehk 2020. aastaks on esmashaigestunute arv võrreldes aastaga 2016 tõusnud 45,2%. Ülejäänud vanuserühmades esmashaigestumus varieerub aastate lõikes palju. Kõige rohkem patsiente on vanuses 30–39, 40–49 ja 50–59, kes moodustavad kõikidest haigestunutest 42,9%. Kõige väiksema osa moodustavad 80aastased ja vanemad patsiendid, keda on kokku 25 ning koguvahimist vaid 1,8%.



**Joonis 3.** Anafülaksiasse esmashaigestunute arv vanuserühmade lõikes, Eesti Haigekassa 2016–2020.

Tabelis 4 on esitatud aastatel 2016–2020 anafülaksiasse esmashaigestumise ülevaade vanuserühmade kaupa. Esmashaigestumus oli madalaim 80 ja vanemate ning kõrgeim 0–4aastaste seas, esmashaigestumuskordajad vastavalt 6,61 (95% CI 3,85–11,56) ja 49,86 (95% CI 42,88–57,97) 100 000 inimese kohta. Kui võrrelda kõige vanemat ja kõige nooremat vanuserühma, siis on näha, et 80+ vanustel patsientidel (*IRR* 0,14; 95% CI 0,09–0,21) on väiksem risk haigestuda, kui 0–4aastastel.

Üldiselt on vanusegrupiti esmashaigestumus erinev, kuid kõrgem on ta ikkagi lastel 0–4 ja 5–9aastaste seas. Poiste puhul vastavalt 61,82 (95% CI 51,20–74,66) ja 29,24 (95% CI 22,50–37,99) ja tüdrukute 37,13 (95% CI 28,89–47,72) ja 15,92 (95% CI 11,06–22,91) 100 000



inimese kohta. Samuti on esmashaigestumus meeste puhul kõrgem ka 40–49aastaste seas, kus see on 23,17 (95% CI 17,71–30,32) juhtu ja naistel kõrgem 50–59aastaste seas – 23,40 (95% CI 17,86–30,66) juhtu 100 000 kohta. Üldiselt on kõikidel vanematel vanuserühmadel risk haigestuda ligi 2 korda väiksem, võrreldes 0–4aastastega.

**Tabel 4.** Anafülaksia esmashaigestumuskordajad ja esmashaigestumuskordajate suhe vanuserühmiti, Eesti Haigekassa 2016–2020

Vanuse- rühm	Mehed		Naised		Kokku			
	IR	95% CI	IR	95% CI	IR	95% CI	IRR	95% CI
<b>0–4</b>	61,82	51,20–74,66	37,13	28,89–47,72	49,86	42,88–57,97	1	
<b>5–9</b>	29,24	22,50–37,99	15,92	11,06–22,91	22,75	18,39–28,13	0,46	0,35–0,59
<b>10–19</b>	22,68	16,52–31,14	22,92	16,62–31,65	22,80	18,19–28,58	0,45	0,36–0,56
<b>20–29</b>	15,57	10,93–22,17	18,63	13,38–25,98	17,01	13,35–21,69	0,34	0,27–0,43
<b>30–39</b>	20,14	15,26–26,58	22,92	17,49–30,04	21,48	17,70–26,07	0,43	0,35–0,53
<b>40–49</b>	23,17	17,71–30,32	20,42	15,28–27,30	21,80	17,89–26,56	0,44	0,36–0,54
<b>50–59</b>	20,61	15,26–27,84	23,40	17,86–30,66	22,06	18,03–26,96	0,44	0,36–0,54
<b>60–69</b>	19,33	13,83–27,11	19,45	14,53–26,06	19,45	15,60–24,25	0,39	0,32–0,49
<b>70–79</b>	17,13	10,64–27,68	10,69	6,83–16,76	13,00	9,38–18,03	0,26	0,20–0,35
<b>80+</b>	3,11	0,63–16,61	7,92	4,5–14,3	6,61	3,85–11,56	0,14	0,09–0,21

#### 5.1.4 Esmashaigestumus diagnooside kaupa

Tabel 5 kirjeldab esmashaigestumuskordajaid diagnoositi meestel ja naistel aastatel 2016–2020.

Kahjulikust toidureaktsioonist põhjustatud anafülaktilist šokki (RHK-10: T78.0) diagnoositi aastatel 2016–2020 317 korral. Kõikide aastate peale kokku oli esmashaigestumuskordaja 4,80 (95% CI 5,36–4,30) juhtu 100 000 inimese kohta. Kui vaadata mehi ja naisi eraldi, siis mehi haigestus rohkem kui naisi, vastavalt 5,59 (95% CI 4,82–6,49) ja 4,10 (95% CI 3,48–4,83) juhtu 100 000 inimese kohta. Aastate lõikes vaadatuna ei kõikunud esmashaigestumine väga palju. Mehi haigestus rohkem 2018. aastal, kus pandi diagnoos T78.0 44. korral ning naisi 2019. aastal, kus diagnoositi 83. korral, esmashaigestumuskordajad vastavalt 7,06 (95% CI 5,25–9,49) ja 6,01 (95% CI 4,44–8,13). Kui vaadata diagnoosi T78.0 vanuselt lähtuvalt, siis kõige rohkem haigestuvad väikelapsed vanuses 0–4 ( $IR = 31,57$ ; 95% CI 26,12–38,15). Teiste vanuserühmade puhul (alates 5. eluaastast) jääb esmashaigestumine alla 6,22 juhu 100 000 inimese kohta. Kuna tulemuste 95% usaldusvahemikud suures osas kattuvad, ei ole saadud tulemused statistiliselt olulised.

Täpsustamata anafülaktilist šokki (RHK-10: T78.2) diagnoositi aastatel 2016–2020 1022 korral. Esmahaigestumuskordaja 100 000 inimese kohta oli kõikide aastate ja sugude peale kokku 15,49 (95% CI 14,57–16,47). Sarnaselt diagnoosile T78.2 haigestus ka selle diagnoosi puhul mehi rohkem – esmahaigestumuskordajad vastavalt 16,46 (95% CI 15,10–17,95) ning naiste puhul 14,62 (95% CI 13,41–15,95) 100 000 inimese kohta. Suurem esmahaigestumine mõlema soo puhul oli 2018. aastal, kus haigestus 147 meest ja 138 naist ( $IR = 23,58$ ; 95% CI 20,06–27,72 ja  $IR = 19,75$ ; 95% CI 16,72–23,34). Esmahaigestumuskordaja vanusgrupiti on väga varieeruv – kõige kõrgem 0–4aastastel ( $IR = 21,24$ ; 95% CI 16,86–26,76) ning teiste vanuserühmade puhul kõigub 10,90 kuni 18,59 vahel 100 000 inimese kohta. Väikseim esmahaigestumine vanuses 80 ja vanematel patsientidel – 5,18 (95% CI 3,30–8,12) juhtu 100 000 inimese kohta. Kuna tulemuste 95% usaldusvahemikud suures osas kattuvad, ei ole saadud tulemused statistiliselt olulised.

Anafülaktilist šokki seerumi toimest (RHK-10: T80.5) pandi 5 aasta peale kõigest 11 korral – meestel 6 ning naistel 5 korral, esmahaigestumuskordajaks 0,17 (95% CI 0,09–0,30) juhtu 100 000 kohta ja anesteesiaatekkelist šokki (RHK-10: T88.2) vaid ühel – 2017. aastal (naine), esmahaigestumuskordaja 0,17 (95% CI 0,09–0,3) juhtu 100 000 kohta. Diagnoos esines üle 30aastasel patsiendil, noorematel ei kajastu ühtegi juhtu.

Õige rohu või ravimi õige manustamise kahjuliku toime põhjustatud anafülaktilist šokki (RHK-10: T88.6) diagnoositi kokku 77 korral ning diagnoosi esmahaigestumuskordaja kõikide aastate ja sugude peale kokku oli 1,16 (95% CI 0,93–1,46) juhtu 100 000 inimese kohta. Naisi haigestus peaaegu poole rohkem kui mehi (49 vs 28 juhtu) ning esmahaigestumuskordajad olid vastavalt 1,41 (95% CI 1,06–1,86) ja 0,90 (95% CI 0,62–1,30). Mehi haigestus rohkem 2019. aastal, kus oli 8 juhtu ning esmahaigestumuskordaja 1,28 (95% CI 0,64–2,57) ning naisi 2017. aastal, esmahaigestumuskordaja 2,01 (95% CI 1,19–3,39) juhtu 100 000 inimese kohta. Anafülaktilist šokki ravimi toimest esines pigem keskealistel ja vanematel inimestel – alates 50. eluaastastest on märgata esmahaigestumuse tõusu ning kõrgeim oli 60–69 aastastel patsientidel, kus esmahaigestumuskordaja oli 2,85 (95% CI 1,89–4,29) juhtu 100 000 inimese kohta.

**Tabel 5.** Anafülaksia esmashaigestumuskordajad diagnoositi meeste ja naiste lõikes, Eesti Haigekassa 2016–2020

Diagnoosi- kood	Mees			Naine			Kokku		
	<i>n</i>	<i>IR</i>	95% <i>CI</i>	<i>n</i>	<i>IR</i>	95% <i>CI</i>	<i>n</i>	<i>IR</i>	95% <i>CI</i>
<b>T78.0</b>									
2016	22	3,56	2,35–5,41	28	4,01	2,77–5,80	50	3,80	2,88–5,01
2017	31	5,01	3,52–7,12	23	3,29	2,19–4,96	54	4,10	3,14–5,35
2018	44	7,06	5,25–9,49	19	2,72	1,73–4,26	63	4,77	3,72–6,10
2019	41	6,53	4,81–8,87	42	6,01	4,44–8,13	83	6,26	5,04–7,76
2020	36	5,78	4,17–8,91	31	4,48	3,15–6,36	67	5,09	4,01–6,47
Kokku	174	5,59	4,82–6,49	143	4,10	3,48–4,83	317	4,80	4,30–5,36
<b>T78.2</b>									
2016	126	20,42	17,15–24,31	119	17,03	14,23–20,38	245	18,62	16,43–21,10
2017	80	12,92	10,38–16,08	80	11,46	9,20–14,27	160	12,15	10,40–14,18
2018	147	23,58	20,06–27,72	138	19,75	16,72–23,34	285	21,56	19,20–24,21
2019	91	14,50	11,81–17,81	83	11,87	9,57–14,72	174	13,11	11,30–15,21
2020	68	10,91	8,60–13,84	90	12,99	10,57–15,97	158	12,01	10,27–14,03
Kokku	512	16,46	15,10–17,95	519	14,62	13,41–15,95	1022	15,49	14,57–16,47
<b>T80.5</b>									
2016	2	0,32	0,08–1,30	2	0,29	0,07–1,14	4	0,30	0,11–0,81
2017	1	0,16	0,02–1,15	0			1	0,08	0,01–0,54
2018	1	0,16	0,02–1,14	2	0,29	0,07–1,02	3	0,23	0,07–0,70
2019	0			1	0,14	0,02–1,02	1	0,08	0,01–0,54
2020	2	0,32	0,08–1,28	0			2	0,15	0,04–0,61
Kokku	6	0,19	0,09–0,43	5	0,14	0,06–0,34	11	0,17	0,09–0,30
<b>T88.2</b>									
2016	0			0					
2017	0			1	0,14	0,02–1,02			
2018	0			0					
2019	0			0					
2020	0			0					
Kokku	0			1					
<b>T88.6</b>									
2016	7	1,13	0,54–2,38	8	1,15	0,57–2,29	15	1,14	0,69–1,89
2017	5	0,81	0,34–1,94	14	2,01	1,19–3,39	19	1,44	0,92–2,26
2019	8	1,28	0,64–2,57	10	1,43	0,77–2,66	18	1,36	0,86–2,16
2018	4	0,64	0,24–1,70	10	1,43	0,77–2,66	14	1,06	0,62–1,78
2020	4	0,64	0,24–1,71	7	1,01	0,48–2,12	11	0,84	0,46–1,51
Kokku	28	0,90	0,62–1,30	49	1,41	1,06–1,86	77	1,16	0,93–1,46

## 5.2 Esmavalikuravimi kasutamine

Anafülaksia erakorralist ravimit Epipeni kirjutati 2016.–2020. aastal välja 1137 patsiendile, mis teeb kogu valimist 82,3% ning 17,7% jäi ilma retseptita. Kokku kirjutati 5 aasta peale 3483 Epipeni retsepti. 5 aastase perioodi jooksul sai 1–5 Epipeni retsepti 1019 patsienti, mis moodustab koguvalimist 73,8% ning umbes 2/3 (69,7%) patsientidest ostis ka 1–5 korral neile määratud retseptid välja. 99 patsienti (7,2%) vajab Epipeni 6–10 korral ning umbes pooled neist

ostsid ka 6–10 korral retsepti välja. 1,4% ( $n = 19$ ) patsientidest vajab Epipeni retsepti üle 11 korra. Kõige rohkem kirjutati Epipen välja ühele naispatsiendile – viie aasta jooksul 25 retsepti ning nendest osteti välja umbes pooled retseptid.

**Tabel 6.** Anafülaksia erakorraliseks raviks kasutatava Epipeni välja kirjutatud ja ostetud retseptide arv meeste ja naiste lõikes, Eesti Haigekassa 2016–2020

	<b>Mehed</b> <i>n = 697</i>	<b>Naised</b> <i>n = 684</i>	<b>Kokku</b> <i>n = 1381</i>
<b>Välja kirjutatud retseptide arv</b>			
0	119	125	244
1–5	513	506	1019
6–10	51	48	99
11–15	8	3	11
16–20	6	1	7
21+	0	1	1
<b>Välja ostetud retseptide arv</b>			
0	187	184	371
1–5	481	481	962
6–10	29	18	47
11+	0	1	1

Regulaarsed Epipeni kasutajad ehk need, kellel oli aastatest 2016–2020 n-ö ravimiga kaetud vähemalt pooled aastad ning kahe välja ostmisele vahele ei jäänud rohkem kui 2 aastat (patsient pidi retsepti välja ostma vähemalt üle ühe aasta) moodustasid kõigist Epipeni kasutajatest 47,4% (95% *CI* 44,7–50,0).

### 5.3 Levimus

Eestis elas 31.12.2020 seisuga 2680 anafülaksia diagnoosiga inimest, neist 1372 (51,2%) meest ja 1308 (48,8%) naist. Anafülaksia diagnoosiga patsientide levimus 31.12.2020 seisuga oli 0,20% (95% *CI* 0,19–0,21). Kui vaadata mehi ja naisi eraldi, siis meeste puhul oli levimuseks 0,22 (95% *CI* 0,21–0,23) ja naiste puhul 0,19% (95% *CI* 0,18–0,20). Kokku diagnoositi 10 585 haigusjuhtu, millest 2667 (25,2%) olid diagnoosiga T78.0, 7571 (71,5%) diagnoosiga T78.2, 74 (0,7%) diagnoosiga T80.5, 30 (0,3%) diagnoosiga T88.2 ja 243 (2,3%) haigusjuhtu diagnoosiga T88.6.

## 6. Arutelu

Magistritöö eesmärgiks oli uurida anafülaksiaat ning selle elupäästva esmasvalikuravimi kasutamist Eestis aastatel 2016–2020. Anafülaksia esmashaigestumust kirjeldati soo, vanuserühmade ja diagnooside lõikes ning analüüsiti erinevusi nende tunnuste vahel nii kogu uuringuperioodi peale kokku kui aastate lõikes. Samuti tehti kindlaks 31.12.2020 seisuga Eestis anafülaksia diagnoosiga elanud patsientide arv. Hinnati ka seda, milline osa anafülaksia diagnoosiga patsientidest aastatel 2016–2020 sai erakorralist ravi epinefriini (adrenaliini) süstelahusega ja kui paljudel neist oli see järgmise võimaliku anafülaksiaepisoodi korral potentsiaalselt elupäästev ravim uuringuperioodi vältel pidevalt olemas.

Uuringuperioodil 2016–2020 sai anafülaksia esmase diagnoosi Eestis 1381 inimest, nende seas oli mehi ja naisi enam vähem võrdselt ehk 697 (50,5%) ja 684 (49,4%). Kõigi anafülaksia diagnoosi saanute mediaanvanuseks oli 37aastat, meestel 34 ja naistel 40aastat. Aastate lõikes anafülaksia esmase diagnoosi saamise vanus varieerus – kõige rohkem oli nende seas 30–39aastaseid ja kõige vähem 80aastaseid ja vanemaid inimesi. Vaadeldud viie aasta jooksul diagnoositi anafülaksiaat kõige rohkem 2018. aastal ( $n = 358$ ) ja kõige vähem 2017. aastal ( $n = 228$ ).

Anafülaksiasse esmashaigestumus on aastati erinev ning see sõltub vastavalt sellele, kuidas ning mida erinevatel aastatel rohkem diagnoositakse. Aastatel 2016–2020 oli Eestis aastakeskmise anafülaksia esmashaigestumus 20,9 (95% CI 19,9–22,1) juhtu 100 000 inimese kohta, keskmiselt haigestus aastas 276 inimest. Panesar jt (3) 2013. aastal avaldatud süstemaatilisesst ülevaatest selgub, et Euroopas jääb esmashaigestumus vahemikku 1,5–7,9 juhtu 100 000 inimese kohta. Ehkki haigestumus võib erinevate riskitegurite tõttu riigiti ka tegelikult erineda, tuleneb osa erinevustest tõenäoliselt vastavate uuringute erinevast meetodikast (alustades nt valimi suurusest ja juba seetõttu tulemuste üldistatavusest), aga ka uuringute läbiviimise kvaliteedist. Mitmed uurijad on välja toonud, et haiguse diagnoosi kodeerimissüsteemid ei võimalda kõiki anafülaksiajuhte muudest allergilistest reaktsioonidest/haigustest selgelt eristada, mistõttu ei ole saanud haigestumust väga täpselt hinnata ning haigus võib olla oluliselt aladiagnostitud. Yu jt ja Tanno jt 2018. aastal läbi viidud uuringutes arvati sama, et anafülaksia diagnoosikoodid on puudulikud ning vajavad põhjalikku täiendust (1, 37).

Analüüsist selgus, et meestel on 1,24 korda suurem tõenäosus haigestuda anafülaksiasse võrreldes naistega, haigestumuskordajad vastavalt 22,41 ja 19,61 juhtu 100 000 inimese kohta. Kirjandusest ilmneb, et rohkem anafülaksia patsiente on siiski naiste seas – kõikidest dokumenteeritud juhtudes domineerivad naised ligi 60% ulatuses (46). Autori hinnangul ei ole

tekkepõhjuste ja riskitegurite osas soolisi erinevusi ning seetõttu ei ole võimalik haigestumise tõenäosust seletada.

Vanuseliselt oli aastatel 2016–2020 Eestis anafülaksiasse esmashaigestumus suurim 0–4aastastel lastel – esmashaigestumiskordaja 49,86 juhtu 100 000 inimese kohta ning kõige väiksem eakatel (80aastased ja vanemad inimesed). Cardona jt andmeil on 44 erineva uuringu keskmiseks esmashaigestumuseks lastel 1–761 juhtu 100 000 kohta (2). Cardona jt uuringu puhul võeti laste vanuseks 0–18 ning koondades käesoleva uuringu vanusgrupid sarnaselt, siis saadakse esmashaigestumuskordajaks 31,8 juhtu 100 000 inimese kohta, mis jääb Cardona jt avaldatud andmete vahemikku. Nagu näha, on laste esmashaigestumus riigiti väga erinev, kuid selle põhjuseks on suuresti meetodikate erinevus ning analüüsides läbiviimise kvaliteet (nt nihete jm segavate faktoritega arvestamine). Vaadates selle uuringu teisi vanuserühmi, siis esmashaigestumuse tõusu on näha 20. eluaastates ning alates 60. eluaastast hakkab langema. Esmashaigestumine tõusis nendes vanustes ligi 30%.

Täpsustamata anafülaktilist šokki diagnoositi Eestis aastatel 2016–2020 kõige rohkem – kokku 1022 esmasjuhtu 1381-st. Esmashaigestumuskordaja 100 000 inimese kohta oli 15,49. Täpsustamata anafülaktiline šokk on väga üldine anafülaksia liigitus, mis võib tähendada, et sinna alla kuuluvad kõik anafülaksia juhud, mis mujale ei sobitu ning kuna RHK-10 diagnoosimissüsteem toob sisse ebatäpsuse, võib täpsustamata anafülaktiline šokk olla nii alakui ülediagnoositud haigusseisund. T78.2 moodustas kõikidest diagnoosidest 74%, mis tähendab, et üle 2/3 anafülaksiajuhtudest on teadmata põhjusega ning seetõttu ei saa teha täpsemaid järeldusi, mis allergeenid veel anafülaksiat põhjustavad.

Toidust põhjustatud anafülaksiat diagnoositi aastatel 2016–2020 317 korral. Nii meestel ( $IR = 5,59$ ) kui laste kõige nooremas vanuserühmis ( $IR = 31,57$ ) põhjustas anafülaksiat eelkõige just toit. Umasunthar jt koostasid 2013. aastal 10 uuringut hõlmava süstemaatilise ülevaate ning leidsid, et 0–19aastaste patsientide toidust põhjustatud anafülaksia esmashaigestumuskordaja oli 32 juhtu 100 000 kohta (46). Koondades käesolevas uuringus esitatud vanuserühmad kokku, on tulemuseks umbes 15 juhtu 100 000 kohta, mis on ligi poole vähem võrreldes sellega, mis Umasunthar jt said. Aurich jt analüüsist selgub, et toidust põhjustatud anafülaksia on vanemaealistel pigem harv – neil esineb pigem putukamürgist ning ravimitest põhjustatud anafülaksiat (34). Ka selle uuringu tulemustest tuli välja, et vanemaealistel on rohkem ravimitest tingitud anafülaksiat võrreldes nooremate vanuserühmadega – esmashaigestumuse tõusu on märgata alates 50. eluaastast. Aurich jt toovad veel välja, et vanemaealistel esinev anafülaksia vajab suuremat tähelepanu, sest ehkki adrenaliini manustamine teadaoleva või arvatava kardiovaskulaarse haigusega anafülaktilisele patsiendile ei ole vastunäidustatud, tuleb seda siiski manustada ettevaatusega (34). Juhised ütlevad aga selgelt, et isegi anafülaksia

kahtluse korral kaalub adrenaliini manustamisest saadav kasu üle selle võimalikud kahjulikud mõjud (33).

Ravimi manustamisest tingitud anafülaksiaat esines 1381-st patsiendist 77 korral ning naisi haigestus umbes 2 korda rohkem kui mehi. Hox jt uurisid 2015. aastal östrogeneeni taseme mõju anafülaksiale ning leiti, et hormoonidel (östogeenil) on suur roll anafülaktilise šoki riski tekkeks ehk sellest saab järeldada seda, et naised võivad olla rohkem ohustatud (35). Kuigi töö tulemustest selgus, et meestel on 1,24 korda suurem tõenäosus anafülaksiasse haigestuda, siis ravimite puhul saadi just vastupidised tulemused. Ravimitest tingitud anafülaksiaat esines rohkem ka vanematel inimestel, sest vanemad inimesed, võrreldes noorte ja keskealistega, tarvitavad tunduvalt rohkem ravimeid ning risk anafülaksiaat saada on ka sellevõrra suurem. Nii De feo jt (33) kui ka Aurich jt (34) kirjeldasid oma artiklites vanuse mõju anafülaksia tekkele ning eriti seostati seda vanemaealiste rohkema ravimitarvitamisega võrreldes noorematega.

Kuna anafülaksia võib olla eluohtlik ning kiirabi ei tarvitse piisavalt kiiresti kohale jõuda, on äärmiselt oluline vajaliku ravimi olemasolu ning toimivus. Kuna Epipeni säilivusaeg ei ole pikk, tuleb pidevalt retsepti uuendada, et vajadusel, kui eelnev Epipen aegub, et saaks apteegist uue ja pikema säilivusega ravimi soetada. Magistritöös analüüsiti ka anafülaksia erakorralise ehk potentsiaalselt elupäästva esmaabikuravimi Epipeni kasutamist ja olemasolu anafülaksiadiagnoosiga patsientide seas. Epipeni oli uuringuperioodi vältel vaadeldud 1381-st patsiendist välja kirjutatud 82,3%-le. Epipeni vajanutest patsientidest umbes pooled (47,4%) olid n-ö ravimiga piisavalt kaetud ehk nende puhul võib arvata, et neil oli vajadusel elupäästev ravim käepärast. Epipeni kasutamist Eestis ei saa võrrelda teiste riikidega, kuna teadaolevalt on sarnaseid uuringuid vähe ning samuti erineb uuringu ülesehitus, mistõttu ei ole võimalik tulemusi võrrelda.

31.12.2020 seisuga elas Eestis 2680 inimest, kes olid elu jooksul saanud anafülaksia diagnoosi, nende seas mehi ja naisi enam-vähem võrdselt (vastavalt 51,2% ja 48,2%) ning anafülaksia levimus Eestis oli 0,20%. Võrreldes teiste maailmas läbi viidud uuringutega selgub, et mujal maailmas jääb anafülaksia levimus vahemikku 0,3–5,1% (2), sh on Panesari jt hinnangul levimus Euroopas 0,3% (3), siis võib öelda, et anafülaksia levimus Eestis muust maailmast oluliselt ei erine.

Uuringus kasutatud andmed on pärit Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptikeskuse andmebaasidest. Haigekassa andmete miinuseks on see, et need on kogutud muul eesmärgil (raviteenuste osutamise tasumiseks), mis tähendab, et sealt saadavad andmed ei ole sellises vormis, et vastaksid täpselt käesolevas uurimistöös esitatud küsimustele. Näiteks võib tuua anafülaksia diagnoosimise ning diagnoosikoodi T78.2 (täpsustamata anafülaktiline šokk). Aastatel 2016 ( $n = 126$ ) ja 2018 ( $n = 147$ ) oli tunduvalt suurem esmahaigestumus võrreldes

aastatega 2017 ( $n = 80$ ), 2019 ( $n = 91$ ) ja 2020 ( $n = 68$ ), kuid kuna diagnoos T78.2 võib hõlmata ükskõik millisest allergeenist põhjustatud anafülaksiat, ei ole võimalik hinnata, kas neil aastail esines rohkem mingit konkreetset haiguse tekkepõhjust või mitte ning miks oli esmashaigestumust neil aastatel niivõrd palju rohkem. Oleme kuulnud, et mõnel aastal soosivad ilmastikutingimused või siis just takistavad putukate (sh mesilaste ja herilaste) paljunemist ning see võiks mõjutada mesilaste ja herilaste mürgist põhjustatud anafülaksiajuhtude arvu. Patsientide haiguslugudest saaks sellised andmed (nt anafülaksiat põhjustanud allergeen) välja võtta, kuid selleks tuleks eraldi uuring läbi viia. Samas, arvestades uuritavate suhteliselt väikest arvu aastas, ei saa välistada, et erinevused olid juhuslikud.

Haigekassast saadavate andmete plussiks on see, et Eestis on ühtne ravikindlustussüsteem, mis tähendab, et tegu on kogu rahvastikku hõlmava andmebaasiga. Juhul, kui ravikindlustusi oleks mitu, võiks erinevas vormis kogutud andmed uuringu tulemustesse nihke tekitada.

Anafülaksia haigestumust on kogu maailmas suhteliselt vähe uuritud. Selle põhjuseks võib olla see, et puudub selge (ja ühtne) viis selle haiguse diagnoosi kodeerimiseks, mistõttu paljud haiguse episoodid ei kajastu patsientide haiguslugudes ega ka riiklikus vm statistikas. Et anafülaksia diagnoosimist parandada, tuleks vaadata üle kõik hetkel kasutusel olevad anafülaksia diagnoosid. Üheks diagnoosiks on näiteks T63.4, mida just selle ebamäärasuse tõttu selles uuringus ei kasutatud. Puudub konkreetne anafülaksia diagnoosikood putukahammustuse korral, on vaid kood T63.4, mis hõlmab lülilalgsete putukate mürki, mürgise putuka hammustust või nõelamist, kuid diagnoosi kirjeldusest ei tule välja see, millise putukaga on tegemist. Nii kasutatakse seda näiteks ka puugihammustuse korral, mille korral on reaktsioon enamasti paikne ning anafülaksiat ei teki. Seega valdavalt hõlmab diagnoosikood T63.4 n-ö leebemaid seisundeid kui anafülaksia. Yu jt uuringus jõuti samale järeldusele, et diagnoosikoodid on limiteeritud ning kõik koodid ei kata kõiki võimalikke sümptome ning anafülaksia tekkepõhjuseid (1). Ehkki RHK-10 sisaldab diagnoosikoodi, mis käivad toidust ja ravimi tarvitamisest põhjustatud anafülaksia kohta, siis putukamürgist põhjustatud anafülaksia jaoks eraldi diagnoosikoodi ei ole. Ka Eestis varem anafülaksia teemal läbi viidud uuringu autorid Vasar jt tõid välja, et praegu kasutusel olevad RHK-10 koodid on ebatäpsed ja tegelikkusele mittevastavad ning see mõjutab olulisel määral diagnoosimist ja seetõttu on anafülaksia esinemissagedust puudutav info puudulik (11). Tanno jt on võrrelnud RHK-10 ja RHK-11 erinevusi ning hinnanud praeguse kodeerimisviisi kitsaskohti (37). Yu jt on välja toonud veel ka selle, et ehkki RHK-10-s on olemas toidust põhjustatud anafülaksia diagnoos, siis täpsustust, millise toiduga tegemist, ei ole diagnoosikoodis võimalik täpsustada (1). Sama kehtib ka ravimitest põhjustatud anafülaksia diagnoosile.



Käesolevas uurimistöös sooviti muuhulgas hinnata anafülaksia esmashaigestumust ja levimust ka maakondade lõikes, kuid pärast analüüsi käigus viie diagnoosikoodi (T63.4, T78.1, T78.3, T80.6, L50.0) välja jätmist selgus, et uuritavate absoluutarvud erinevatel aastatel erinevates maakondades läksid liiga väikseks ning patsientide elukoha andmetes oleks juhusel olnud liiga suur kaal. Veel sooviti algselt arvutada anafülaksia levimust erinevates vanuserühmades, kuid analüüsi käigus selgus, et paljudel patsientidel puudub raviarvel selle avamise kuupäev, mistõttu ei olnud võimalik arvutada nende vanust 31.12.2020 seisuga.

Käesolev uurimistöö on esimene, mis uurib anafülaksia esmashaigestumust ja levimust Eestis nii laste kui täiskasvanute seas. Uurimistöö annab anafülaksia teemast huvitatud teadlastele haigusest esimese tervikliku ülevaate, kuid ühtlasi toob välja, et haiguse edasisel uurimisel on oluline kasutada ka haiguslugude andmeid, et täpsustada anafülaksia diagnoosi ja saada täpsem ülevaade selle tekkepõhjustest ehk konkreetsetest allergeenidest. Eelkõige on see oluline diagnoosikoodi T78.2 ehk täpsustamata anafülaksia puhul.

Kuna anafülaksia on potentsiaalselt eluohtlik seisund ning seda on juhul, kui varem pole ühtki episoodi esinenud, raske ette ennustada, siis loodab käesoleva uurimistöö autor, et töö tulemusi on tervishoiutöötajatel võimalik oma igapäevatöös anafülaksia diagnoosiga patsientidega suheldes kasutada. Näiteks Epipeni kasutamise andmetele tuginedes selgitada selle ravimi käepärast olemise vajalikkust ka pärast haiguse edukalt ravitud esmast episoodi.

## 7. Järeldused ja ettepanekud

Magistritöös analüüsiti anafülaksia esmashaigestumust ja levimust ning anafülaksia esmavalikuravimi kasutamist Eestis aastatel 2016–2020. Uuringu tulemuste põhjal saab teha järgmised järeldused:

1. Aastatel 2016–2020 diagnoositi Eestis 1381 anafülaksia esmasjuhtu, neist 697 meestel ja 684 naistel. Ehkki esmasjuhtude absoluutarv oli sooti sarnane, oli meeste haigestumise tõenäosus 1,24 korda suurem kui naistel. Anafülaksia esmane diagnoos saadakse Eestis kõige suurema tõenäosusega vanuses 0–4aastat, mil esmashaigestumine on ligi kaks korda suurem võrreldes vanemate vanuserühmadega.
2. Aastatel 2016–2020 Eestis diagnoositud anafülaksia juhtudest oli kõige rohkem selliseid, mille puhul jäi tekkepõhjus täpsustamata või mis olid põhjustatud toidust.
3. Aastatel 2016–2020 omas anafülaksia erakorralise ehk potentsiaalselt elupäästva ravimi Epipeni retsepti 82,3% anafülaksia diagnoosiga patsientidest ja 47,4% neist uuendas seda hinnanguliselt piisava sagedusega.
4. 31.12.2020 seisuga elas Eestis 2680 anafülaksia diagnoosiga inimest, mis moodustab Eesti rahvastikust 0,20%.

Magistritöö tulemustelt lähtuvalt saab teha järgnevad ettepanekud:

1. Tutvustada uurimustöö tulemusi kõikidele meditsiinitöötajatele, et:
  - teadvustada anafülaksia esinemissageduse tõusu ja seda eelkõige nooremates vanuserühmades, mis viib tulevikus tõenäoliselt anafülaksia levimuse suurenemisele,
  - ebaselge raske allergilise reaktsiooni korral mõeldaks anafülaksia võimalikkusele ja vähemagi kahtluse korral kasutataks võimalusel Epipeni,
  - osataks mõelda anafülaksia sagedasematele tekkepõhjustele,
  - et kontrollitaks anafülaksia diagnoosi olemasolu korral Epipeni väljakirjutamist ja selle ajakohast olemasolu.
2. Tutvustada uuringu tulemusi Eesti Vabariigi Sotsiaalministeeriumi ametnikele, kelle vastutusallas on Eestis RHK-11 kasutuselevõtt. Anafülaksia oleks üks konkreetne näide, miks Eestis tuleks võimalikult kiiresti RHK-11-le üle minna.

## 8. Kasutatud kirjandus

1. Yu JE, Lin RY. The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366–74.
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020; 13(10):100472.
3. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353–61.
4. Pandey N, Cascella M. Beta lactam antibiotics. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C et al. EAACI guideline: Anaphylaxis (2020 update). Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2021.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15032> (11.04.2022)
6. Sheikh A, Simons FE, Barbour V, et al. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8):CD008935.
7. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–45.
8. Campell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Emergency treatment 2021.  
<https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment> (31.03.2021)
9. Ravimi omaduste kokkuvõte: Epipen, 150 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis. Tartu: Ravimiamet 2020.  
[https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1588844.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1588844.pdf) (31.03.2021)
10. Plado S. Anafülaksia ja selle ravi. Eesti Arstide Päevad 2016 (konverentsiettekanne).  
[https://arstideliit.ee/wp-content/uploads/2016/05/1\\_silvi\\_plado\\_anaf%C3%BClaksia\\_ja\\_selle\\_ravi.pdf](https://arstideliit.ee/wp-content/uploads/2016/05/1_silvi_plado_anaf%C3%BClaksia_ja_selle_ravi.pdf) (18.04.2022)
11. Vasar M, Larionova A, Julge K, Kivivare M, Voor T. Anafülaksiajuhud TÜ Kliinikumi lastekliinikus aastatel 2005–2014. *Eesti Arst* 2016; 95(6):373–81.
12. Larionova A, Voor T, Vasar M, Kivivare M, Julge K. Allergeenspetsiifilise immuunraviga seotud süsteemsed reaktsioonid Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikus 2010–2018. *Eesti Arst* 2019; 29.
13. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy*. 2021;76(5):1493–506.
14. Ben-Shoshan M, Clarke A E. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1–14.
15. Boden S R, Wesley Burks A. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. *Immunol Rev*. 2011;242(1):247–57.
16. Munro C, Vue Z, Behringer R R. et al. Morphology and development of the Portuguese man of war, *Physalia physalis*. *Sci Rep* 2019;9:15522.

17. Rebane T. Immuunoglobuliin-E (S,P-IgE). Tartu Ülikooli Kliinikum: Tartu; 2017.  
<https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/Hij/Immuunglobuliin-E.pdf>  
(05.07.2021)
18. Velbri S. Trüptaasi füsioloogiline ja kliiniline tähendus. Eesti Arst 2006;85(4): 328–32.
19. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, et al. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2020;8(4).
20. Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon: RHK-10: kümnes väljaanne: 2. köide. Instruktsioonide käsiraamat. Eesti Sotsiaalministeerium: Tallinn; 1996.
21. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2):452-6.
22. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. Front Immunol. 2017;8:614.
23. Kivivare, M, Savisaar M, Altraja A, et al. Allergilise riniidi käsitusjuhend. 2002.
24. Leedo S. Komplementi komponendid C3 (S,P-C3) ja C4 (S,P-C4). Tartu Ülikooli Kliinikum, 2021.  
[https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/K/Komplementi\\_komponendid\\_C3\\_ja\\_C4\\_II\\_.pdf](https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/K/Komplementi_komponendid_C3_ja_C4_II_.pdf) (13.04.2022)
25. European Medicines Agency. Teave müügiloa taotluse tagasivõtmise kohta: Kalbitor (ekallantiid). Teabekodumend, 2011.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-kalbitor\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-kalbitor_et.pdf) (13.04.2022)
26. Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am. 2012;32(1):165–95.
27. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(4):379-85.
28. Allergic reactions to bites and stings. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. 2019.  
[https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA\\_PCC\\_Allergic\\_Reactions\\_Bites\\_Stings\\_2019.pdf](https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_PCC_Allergic_Reactions_Bites_Stings_2019.pdf) (13.06.2021)
29. Voor T, Annus T. Mesilase-ja herilaseallergia. Eesti Arst 2007; 86 (4): 277–81.
30. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: An update on epidemiology and risk factors. Int Arch Allergy Immunol 2020;181:481–87.
31. Eesti Haigekassa. Ravimikomisjoni koosoleku protokoll. Tartu: Eesti Haigekassa; 2019.  
<https://www.haigekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>  
(13.06.2021)
32. Poziomkowska-Gęsicka I, Kostrzevska M, Kurek M. Comorbidities and cofactors of anaphylaxis in patients with moderate to severe anaphylaxis. Analysis of data from the Anaphylaxis Registry for West Pomerania Province, Poland. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(1):333.
33. De Feo G, Parente, R, Cardamone C, et al. Risk ractors and cofactors for severe anaphylaxis. Curr Treat Options Allergy 2018;5:204–11.
34. Aurich S, Sölle-Bierke S, Francuzik W, et al. Anaphylaxis in elderly patients: data from the European Anaphylaxis Registry. Frontiers in Immunology. 2019;10:750.

35. Hox V, Desai A, Bandara G, et al. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):729-36.e5.
36. RHK andmebaas.  
<https://rhk.sm.ee/> (01.03.2022)
37. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:12.
38. Sampson H A, Muñoz-Furlong A, Campell R L. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
39. Rinne I. Trüptaas seerumis (S-Tryptase). Põhja-Eesti regionaalhaigla laboratooriumi immunoloogia labor. 2018.  
[https://www.regionaalhaigla.ee/sites/default/files/documents/Truaptaas\\_Ilse\\_3\\_22012018.pdf](https://www.regionaalhaigla.ee/sites/default/files/documents/Truaptaas_Ilse_3_22012018.pdf) (13.06.2021)
40. Rebane T. Trüptaas (S,P-Trypt). Ühendlabori käsiraamat.  
<https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/T/tryptaas%20ii.pdf> (23.04.2022)
41. Sicherer SH, Simons ER. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.*2017;139(3):e20164006.
42. Ravimi omaduste kokkuvõte: Epipen, 300 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis. Tartu: Ravimiamet 2020.  
[https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1588866.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1588866.pdf) (31.03.2021)
43. Posner LS, Camargo CA Jr. Update on the usage and safety of epinephrine auto-injectors, 2017. *Drug Healthc Patient Saf* 2017; 21(9):9–18.
44. RV0211: Aastakeskmine rahvastik. Aasta, vanuserühm ning sugu. Statistika andmebaas.  
[https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik\\_\\_rahvastikunaitajad-ja-koosseis\\_\\_rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0211/table/tableViewLayout2](https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0211/table/tableViewLayout2) (06.04.2022)
45. RV021: Rahvastik soo ja vanuserühma järgi, 1. jaanuar. Statistika andmebaas.  
[https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik\\_\\_rahvastikunaitajad-ja-koosseis\\_\\_rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV021](https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV021) (23.04.2022)
46. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy.*2013;43, 1333–41.

## **Anaphylaxis and its primary medical product usage in Estonia from 2016–2020.**

Lilith Napp

### ***Summary***

This master's thesis investigated anaphylaxis and the use of its first-line drug in Estonia in 2016–2020. The objectives of the thesis were (1) to describe people newly diagnosed with anaphylaxis in 2016–2020 by age and sex, (2) to estimate the number of people living with anaphylaxis in Estonia as of 31.12.2020, (3) to describe the incidence of anaphylaxis by year of diagnosis, and (4) to evaluate the proportion of patients who received emergency treatment with epinephrine (adrenaline) in a pre-filled pen among patients diagnosed with anaphylaxis in Estonia in 2016–2020.

The required data for the analysis was obtained from the Estonian Health Insurance Fund's medical bills' and the prescription centre's databases. A frequency table with absolute numbers (*n*) and relative frequency (%) of absolute values was used to describe grouped characteristics and the median, minimum (*min*) and maximum (*max*) to describe continues characteristics. Poisson regression was used to calculate the incidence rate (*IR*), the incidence rate ratio (*IRR*) and for both the 95% confidence interval (95% *CI*) and *p*-value. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Morbidity rates were calculated to describe incidence and prevalence.

In 2016–2020 the number of first-time anaphylaxis patients diagnosed was 1,381, of whom 697 were male (50.5%) and 684 female (49.5%). The highest number of diagnoses was in 2018 (*n* = 358) and the lowest in 2017 (*n* = 228). The incidence in all years and genders was 20.9 cases per 100,000 people. Males developed the disease more often than females – it was found that men have 1.24 times higher probability of incidence compared to women (*p* < 0.05). The highest incidence was among 0–4-year-olds (*IR* = 6.61; 95% *CI* 3.85–11.56 and *IR* = 49.86; 95% *CI* 42.88–57.97). Unspecified anaphylactic shock was the most diagnosed (ICD-10: T78.2), with a primary morbidity rate of 15.49 cases per 100,000 and it accounted for 71.6% of all diagnoses. Anaphylactic shock due to an adverse food reaction was the second most common diagnosis (ICD-10: T78.0) – 317 cases and an incidence rate of 4.8 per 100 000 cases and it accounted for 22.2% of all diagnoses. Anaphylactic shock due to drug administrations was diagnosed 77 times with incidence rate of 1.16 per 100,00 cases. The lowest number of diagnosed cases was anaphylactic shock due to serum exposure and anaesthesia – in total 11 and 1.

As of 31.12.2020, there are 2680 people diagnosed with anaphylaxis in Estonia (1372 males and 1308 females) and a total of 10,585 cases were diagnosed. The prevalence of patients diagnosed with anaphylaxis was 20.1 cases per 100,000 population. Unspecified anaphylactic shock and dietary anaphylactic shock were diagnosed most frequently.

In 2016–2020, an emergency medicine for anaphylaxis was prescribed to 1,130 patients, which is 82.3% of the total sample size. Patients who required Epipen on regular basis accounted for 47.4% of the total sample.

Based on the results of the master's thesis, it can be concluded that men are more likely to develop anaphylaxis than women, and children aged 0–4 years are most likely to develop the disease. As of 31.12.2020, the prevalence of anaphylaxis in Estonia was 0.2%. Unspecified and food-induced anaphylaxis was diagnosed most commonly, and 47.4% of newly diagnosed patients used Epipen regularly for emergency treatment of anaphylaxis.

## **Tänuavaldus**

Minu südamlük tänu:

- Kaja-Triin Laisaarele ja Tiia Voorile põhjaliku juhendamise ning igakülgse abi eest;
- Heti Pisarevile pühendatud aja ning näpunäidete eest statistilise analüüsi tegemisel;
- Evely Lassile inglise keelse kokkuvõtte toimetamisel.



## *Curriculum vitae*

### **Lilith Napp**

Sünniaeg 20.03.1997

E-post lilithnapp@gmail.com

### **Töökohad ja ametid**

2019–... Apoteeka apteek, farmatseut

### **Haridustee**

2020–... Tartu Ülikool, magistriõpe, rahvatervishoid

2016–2019 Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, meditsiiniteaduse bakalaureus, farmaatsia

2004–2016 Viimsi Keskkool, keskharidus

### **Teaduslik ja arendustegevus**

#### Saadud uurimistoetused ja stipendiumid :

Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli uurimis- ja arendustöö stipendium II koht, 2019 („Asovärvid külmetusravimites ja vedelikkromatograafilise määramismeetodi valideerimine“)

Haridus- ja Teadusministeeriumi üliõpilaste teadustööde riiklik konkurss, terviseuuringute valdkond, bakalaurusetaseme preemia, 2. preemia, 2019 („Asovärvide kvantitatiivne määramine ravimites ja vedelikkromatograafilise määramismeetodi valideerimine“)

26.05.2022

## Lisad

### Lisa 1. Andmepäringud Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptikeskuse andmebaasidesse

#### ANDMEPÄRING I

Raviarvete andmebaasist pärinevad andmed								
Jrk nr	Patsiendi kood (EHK poolt antud kood) <i>Kõik patsiendid, kes on raviarvete andmebaasi andmeil perioodil 01.01.2016–31.12.2020 saanud esmakordselt (elus) anafülaksia diagnoosi, mida RHK-10 järgi tähistatakse koodidega T63.4, T 78.0, T78.1, T78.2, T78.3, T80.5, T80.6, T88.2, T88.6 ja L50.0</i>	Raviarve andmed <i>Andmed patsiendi raviarvelt, mis on väljastatud perioodil 01.01.2016–31.12.2020 ja millel on esmakordelt (patsiendi elus) kirjas anafülaksia diagnoos</i>						
		Arvele märgitud põhidiagnoosi kood	Arvele märgitud kaasuva(te) diagnoosi(de) kood(id)	Alguskuupäev	Lõppkuupäev	Arve väljastanud arsti eriala	Patsiendi vanus	Patsiendi sugu
1								

## ANDMEPÄRING II

Raviarvete andmebaasist pärinevad andmed					
Jrk nr	Patsiendi kood (EHK poolt antud kood) <i>Kõik patsiendid, kellel on raviarvete andmebaasi andmeil 31.12.2020 seisuga anafülaksia diagnoos, mida RHK-10 järgi tähistatakse koodidega T63.4, T 78.0, T78.1, T78.2, T78.3, T80.5, T80.6, T88.2, T88.6 ja L50.0</i>	Diagnoosikood (mida on kasutatud anafülaksia tähistamiseks)	Patsiendi vanus	Patsiendi sugu	Patsiendi elukoht (maakonna täpsusega)
1					

## ANDMEPÄRING III

Retseptikeskuse andmebaasist pärinevad andmed							
Jrk nr	Patsiendi kood (EHK poolt antud kood) <i>Kõik patsiendid, kellele on retseptikeskuse andmebaasi andmeil perioodil 01.01.2016–31.12.2020 välja kirjutatud epinefriini (adrenaliini) süstelahus pen-süstlis ATC-koodiga C01CA24</i>	Retsepti väljastamise kuupäev	Retsepti väljastanud arsti eriala	Retseptile märgitud diagnoosikood	Ravimikogus/-annus (toimeaine sisaldus valmislahuses)	Ravimi-pakendite arv retseptil	Retsepti realiseerimise kuupäev
1							

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Lilith Napp,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Anafülaksia ja selle esmavalikuravimi kasutamine Eestis aastatel 2016–2020”, mille juhendajad on Kaja-Triin Laisaar ja Tiia Voor, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Lilith Napp

26.05.2022