

Anafylaksi

Klinikchef Hans-Jørgen Malling &
1. reservelæge Kirsten Skamstrup Hansen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Allergi-klinik, og
Amtssygehuset i Gentofte, Børneafdelingen

Ved anafylaksi forstås en systemisk, potentielt livstruende allergisk tilstand. Vi opfatter enhver form for systemisk allergisk reaktion omfattende flere organsystemer som anafylaksi. Anafylaksi kan inddeles i allergisk og ikkeallergisk patogenese, afhængig af immunsystemets involvering. Allergisk anafylaksi er et hurtigt indsættende, generaliseret og oftest uventet klinisk syndrom, som skyldes en immunreaktion hos en sensibiliseret person efter udsættelse for et allergen [1]. Reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af højpotente vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Syndromet kan i forskellig grad medinddrage alle organsystemer og omfatter oftest kutane, respiratoriske, kardiovaskulære, gastrointestinale og cerebrale symptomer. Ofte opfattes anafylaksi som synonym med shock, men if. forfatterne er dette ikke rationelt, idet det kun retrospektivt kan afgøres, om tilstanden ville kulminere i shock.

Symptomer og kliniske fund

Der er betydelige individuelle variationer, hvad angår begyndelsestidspunkt, manifestationer og forløbet af anafylaksi [2]. Klinisk kan anafylaktiske symptomer variere fra mild hudkløe til svære former med multiorganinvolvering kulminerende i anafylaktisk shock. Døden kan indtræde i løbet af minutter.

De kliniske symptomer debuterer ofte sekunder til minutter efter udsættelse for det pågældende stof; men i visse tilfælde er der registreret en forsinkelse på symptomdebut på op til en time eksempelvis ved oral indtagelse. Der ses ofte initiale symptomer (prodromer) som varmfornemmelse, intens kløe i håndflader, fodsåler og behårede hudområder, almen sygdomsfølelse, angst og oppression (**Figur 1**).

Fra de øvre luftveje kan der udløses symptomer som nysen, næseflod, hæshed, afoni og stridor (larynxødem) kulminerende i asfyksi.

Fra de nedre luftveje kan der forekomme symptomer som dyspnø, astma, lungeødem og respirationsstop. Gastrointestinale symptomer kan være kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré og sfincterinsufficiens med ekskretafgang. Kardiovaskulære symptomer omfatter primært symptomer betinget af hypotension med arytmier, shock og hjerterstop. Cerebrale symptomer omfatter bevidsthedssløring, kramper og koma. De kutane manifestationer omfatter generaliseret urticaria og angioødem.

Udløsende årsager

Allergisk anafylaksi udløses hyppigt af lægemidler (i princippet kan alle farmaka inducere anafylaksi, men penicilliner, andre antibiotika og anæstetika er hyppige årsager), fødevarer (peanuts, træsnødder, fisk, mælk, æg og en række andre fødevarer) og insektgifte (bi- og hvepsegift) [3]. Omkring halvdelen er iatrogene (lægemidler) og resten fordeler sig ligeligt mellem fødevarer og insektgifte. Ikkeallergisk anafylaksi skyldes ofte lægemidler (nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID)-præparater) og fysiske faktorer. En speciel type af ikkeallergisk anafylaksi optræder efter kraftig fysisk anstrengelse (*exercise-induced anaphylaxis*) [4] i visse tilfælde kun i kombination med indtagelse af visse fødevarer, der ikke i sig selv kan udløse reaktionen.

Forløb og prognose

Anafylaksi er en potentielt livstruende tilstand, der i svære tilfælde ubehandlet kan medføre døden. Hurtig erkendelse af tilstanden og behandling uden unødigt forsinkelse kan være livsreddende, og oftest vil patienten ikke få varige følgetilstande. Der findes ikke kliniske indikatorer, der kan forudsige forløbet. Overlever anafylaksien, vil det oftest være uden sequela, men arytmier, hypotension og specielt hypoksi kan give varige organmanifestationer [5]. Risikoen for komplikationer afhænger af sværhedsgraden og varigheden før sufficient lægebehandling og patientens præmorbid status (iskæmisk hjertesygdom m.m. øger risikoen). Ved gentagne anafylaktiske reaktioner er der en tendens til, at de kliniske symptomer forløber ens fra gang til gang, men progression af sværhedsgrad kan forekomme, uden at det kan forudsiges. Som en generel regel gælder det, at jo senere symptomerne debuterer, desto mildere vil reaktionen forløbe [6]. Allergenindgift parenteralt medfører ofte hurtigere indsættende og sværere forløbende reaktion end peroral administration. Sværhedsgraden af anafylaksi er relateret til den indgivne dosis antigen.

Ved sent optrædende symptomer drejer det sig ofte om komplikationer ved den initiale episode. Bifasiske forløb, hvor de tidlige symptomer svinder for mere end otte timer senere at følges af en ny episode, kan skyldes insufficient behandling i den initiale fase eller forsinket resorption af antigen [7].

Diagnose

Diagnosen anafylaktisk reaktion stilles primært klinisk og må altid have in mente ved akut indsættende allergiske symptomer fra flere organsystemer i forbindelse med udsættelse for lægemidler, insektstik og fødevarer. Differentialdiagnosen er vasovagal reaktion eller andre former for shock. Anafylaksi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kan underbygges ved måling af tryptase, men dette har ikke klinisk konsekvens i den akutte fase, da den initiale behandlingen ikke kan afvente svar [8].

Behandling

Erkendelse af den anafylaktiske reaktion og indledning af kurativ behandling uden unødigt forsinkelse kan være livsreddende. På baggrund af symptomernes potentielt livstruende karakter er behandlingen ikke baseret på klinisk kontrollerede forsøg, men der er generel enighed om, at hovedbehandlingen ved en anafylaktisk reaktion er indgift af adrenalin [9]. Adrenalin ophæver effekten af de symptomudløsende mediatorer ved at modvirke ødem, hæmme hypotension, dilaterer bronkiemuskulaturen og øge hjertets minutvolumen og middelblodtrykket, således at der opnås forbedret oxygenisering. Adrenalin virker kun, når det cirkulerende blodvolumen er tilstrækkeligt til at sikre et sufficient minutvolumen. Det er således vigtigt at modvirke den uheldige volumendistribution i stående eller sidende stilling ved i den akutte situation at lægge patienten ned og elevare underekstremiteterne. Adrenalin skal administreres tidligt i forløbet af anafylaksi, i tilstrækkelige doser og ad en administrationsvej, der sikrer hurtig og sufficient optagelse [9]. Subkutan injektion vil pga. nedsat perfusion medføre en usikker absorption. Adrenalin bør derfor gives dybt intramuskulært eller ved manifest shock intravenøst (Figur 2). Adrenalinindgift kan ved manglende eller insufficient respons gentages, da effekten klinger af i løbet af 10-20 min.

Hypoksi betinget af hypotension og nedsat organperfusion, bronkospasme eller luftvejsobstruktion behandles med ilt. Patienten bør selv ved mildere symptomer have en velfungerende intravenøs adgang af hensyn til effektiv behandling. Antihistaminer og kortikosteroider har ingen plads som initial, livsreddende behandling, men kan have værdi, efter at administration af adrenalin har stabiliseret den kardiorespiratoriske tilstand [1]. Antihistaminer kan ud fra et teoretisk synspunkt være af værdi ved behandling af histaminudløste kardielle arytmier og vasodilatation. Kortikosteroider har især betydning ved at forhindre eller hæmme forsinkede reaktioner. Ved bronkospasme kan der anvendes selektive β_2 -agonister som inhalation eller givet parenteralt. Larynxødem vil ofte respondere på inhaleret adrenalin (1 mg inhaleret via et forstøverapparat).

Ved anafylaktiske shock bør generelle regler for shockbehandling følges, herunder volumenerstatning, anvendelse af plasmaekspandere og pressorstoffer, intubation og respiratorbehandling samt overvågning af hjerterytmier, puls og blodtryk.

Patienter med alvorlig anafylaksi bør, selv om de initiale symptomer responderer godt på behandlingen, og patienten er velbefindende, hospitaliseres og monitoreres det første døgn, så man kan overvåge, om der udvikles protraherede symptomer [1, 7]. Behandlingen af det sekundære shock adskiller sig ikke fra behandlingen af det primære shock.

Prodromer

Almen utilpashed, mathedsfølelse, svimmelhed, akut hovedpine, *flushing*, hudkløe (specielt håndflader og fodsåler) og oppression

Organmanifestationer

Luftveje

Snue, nysen, hoste, hæshed, stridor, bronkospasmer, lungeødem og respirationsstop

Gastrointestinalkanal

Kvalme, opkastning, kolikmerter, defækationstrang og ekskretafgang

Det kardiiovaskulære system

Takykardi, hypotension, arythmi, ventrikelflimmer, shock og hjertestop

Centralnervesystemet

Sløret sensorium, bevidsthedstab, kramper

Hud

Flushing, kløe, urticaria, angioødem, eksantem

Figur 1. Symptomer og kliniske fund ved anafylaksi. Ethvert af symptomerne kan være initialt!

Anafylaktisk shock

1. Adrenalin (1 mg pr. ml) 0,5-0,8 mg givet dybt intramuskulært, evt. 0,3-0,5 mg givet intravenøst (langsomt i refrakte doser a 0,1 ml) Kan gentages efter 10-20 min
2. Lejrning i Trendelenburg-position
3. Ilt 5-10 l pr. min
4. Intravenøs adgang (drop med NaCl), volumenerstatning og plasmaekspander, hvis det er indiceret
5. Kontrol af blodtryk og puls
6. Antihistamin clemastin (1 mg pr. ml) 1-2 mg givet intravenøst
NB: bør aldrig være første og eneste behandling
7. Methylprednisolon 80-120 mg givet intravenøst
Indlæggelse er obligat på grund af risiko for protraheret shock

Mildere grader af anafylaksi

Angioødem, bronkospasme, universel urticaria

1. Adrenalin (1 mg pr. ml) 0,3-0,5 mg givet dybt intramuskulært
2. Intravenøs adgang (drop med NaCl)
3. Adrenalininhalation (1 mg) ved larynxødem
4. Inhaleret β_2 -agonist ved astma
5. Kontrol af blodtryk og puls
6. Antihistamin givet peroralt evt. clemastin (1 mg pr. ml) 1-2 mg givet intravenøst
7. Kortikosteroid prednisolon 50 mg eller methylprednisolon 40 mg givet intravenøst
Overvej indlæggelse

Doser til børn

- Adrenalin (1 mg pr. ml) 0,01 mg pr. kg (0,01 ml pr. kg) givet intramuskulært
- Antihistamin clemastin (1 mg pr. ml) 0,0125-0,025 mg pr. kg givet intramuskulært
- Kortikosteroid methylprednisolon 2 mg pr. kg givet intravenøst

Figur 2. Behandling af anafylaktiske reaktioner.

Profylakse

Patienter med anafylaksi udløst af fødevarer, ubehandlet insektsallergi, fysisk anstrengelse eller idiopatisk udløst bør udstyres med adrenalin til selvinjektion [10]. Et problem med den hyppigst anvendte autoinjector (EpiPen) er, at dosis både for børn og voksne er i underkanten af det optimale. Patienterne bør instrueres grundigt i brugen af EpiPen og i hvilke situationer, den skal anvendes i. Lægemedell allergikere bør udstyres med CAVE-mærkat og insektgiftsallergikere tilbydes allergenspecifik immunterapi. Ved behandlings- og undersøgelsespro-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Anafylaksi er en akut allergisk tilstand, som kræver uopsættelig behandling

Anafylaksi udløses hyppigst af lægemidler, fødevarer og insektgifte

Anafylaksi behandles med adrenalin givet intramuskulært, sikring af centralt blodvolumen og ilt for at modvirke hypoksi

cedurer, der indebærer øget risiko for udvikling af anafylaktiske reaktioner (allergenspecifik immunterapi, allergitest og indgift af lægemidler til risikopatienter), bør adrenalin altid være optrukket og klar til brug, og akutberedskabet bør omfatte ilt og andre essentielle lægemidler. Patienter, der tidligere har haft anafylaktisk reaktion, bør henvises til en allergologisk vurdering, så man kan identificere den udløsende årsag [1].

Korrespondance: *Hans-Jørgen Malling*, Allergi-klinik 4222, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: all-unit@rh.dk

Antaget: 11. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
2. James JM. Anaphylaxis: multiple etiologies-focused therapy. *J Ark Med Soc* 1996;93:281-7.
3. Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:829-34.
4. Sheffer A, Austen K. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:699-703.
5. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
6. Terr AI. Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy* 1985;3:3-23.
7. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:76-83.
8. Schwartz HJ. Anaphylaxis: issues in diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:357-9.
9. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.
10. Ellis MD, Day JH. The role of epinephrine in the management of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma* 2003;3:11-4.

Allergenspecifik immunterapi

1. reservelæge Tine K. Hansen & overlæge Ulrik Gerner Svendsen

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen, og
H:S Bispebjerg Hospital, Medicinsk Klinik I

Resumé

Allergenspecifik immunterapi indebærer subkutan injektion af allergenekstrakt med henblik på at reducere symptomer forårsaget af det pågældende allergen. Behandlingen er indiceret ved klinisk relevant påvist allergi med behov for betydelig medicinsk behandling eller bivirkninger heraf, og hvis allergenet ikke kan undgås eller sanering ikke er tilstrækkelig effektiv. Klinisk effekt ses ved systemisk allergisk reaktion på insektstik, ved allergisk rhinokonjunctivitis og/eller astma udløst af pollen, dyrehår (kat) eller husstøvmide. En signifikant reduktion i symptomer, medicinforbrug og bronkial hyperreaktivitet er dokumenteret. Behandlingen kan reducere risikoen for udvikling af astma hos patienter med allergisk rhinitis, og nogle studier indikerer reduceret risiko for udvikling af nye sensibiliseringer. Bivirkningerne er primært lokale reaktioner, men med risiko for systemisk allergisk reaktion. En høj standard for sikkerhed og kvalitet i ethvert trin af behandlingen skal sikres og retningslinjer vedr. sikkerhedsudstyr og procedurer er publicerede.

Immunterapi (hyposensibilisering) blev introduceret i 1911 som behandling af »pollinosis« eller allergisk rhinitis [1] og siden har allergenspecifik immunterapi været anvendt i behandlingen af patienter med allergisk rhinitis/conjunctivitis, allergisk astma og systemisk allergisk reaktion på insektstik.

Princippet ved allergenspecifik immunterapi er, gennem subkutan injektion af det relevante allergenekstrakt, at mindske allergikerens symptomer ved eksposition for det pågældende allergen. Behandlingen påvirker de basale allergiske mekanismer og derved forløbet af sygdommen.

Den optimale behandling af inhalationsallergi omfatter sanering af sygdomsfremkaldende allergener, symptomatisk medicinsk behandling, allergenspecifik immunterapi, og ikke mindst uddannelse af patienten [2, 3]. Allergensanering og allergenspecifik immunterapi er de eneste interventioner, som medfører langtids-reduktion af symptomer.

Immunterapi indebærer en risiko for systemiske allergiske reaktioner. Denne risiko må afvejes i forhold til forventet effekt. Et optimalt behandlingsforløb med reduceret risiko for systemiske bivirkninger er betinget af kendskab til behandlingsprincipper og praktiske procedurer inkl. etableret sikkerhedsberedskab [2-5].