

Anafylaksi

Hans-Jørgen Malling, Kirsten Skamstrup Hansen & Lene Heise Garvey



STATUSARTIKEL

Dansk AllergiCenter
Region Hovedstaden,
Klinik for Allergi,
Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130730

Anafylaksi er en af de mest akutte, og potentielt livstruende, medicinske tilstande. Den enkelte læge vil sjældent møde denne tilstand, men når det sker, forventes det, at lægen umiddelbart kan diagnosticere tilstanden og behandle adækvat [1]. Rent behandlingsmæssigt er anafylaksi – når behandlingen indsættes i den tidlige fase – en yderst taknemmelig tilstand at behandle, og oftest svinder symptomerne uden senskader [2]. Omvendt vil ubehandlet eller for sent erkendt anafylaksi kunne medføre hjertestop eller efterlade irreversible skader [3]. På trods af at behandlingen er enkel og effektiv, er det ikke usædvanligt at se både utilstrækkelig og uhensigtsmæssig behandling.

Behandlingen af anafylaksi er i høj grad empirisk, da egentlig placebokontrollerede studier ikke er mulige at foretage pga. tilstandens relative sjældenhed og den alvorlige prognose, hvis den ikke bliver behandlet. Evidensen for behandlingen er derfor lav.

Nærværende retningslinjer beskriver: 1) symptomer, som skal føre til erkendelse af anafylaksi, og 2) behandling, specielt hvornår det er livreddende at give adrenalin.

DEFINITION

Anafylaksi er en hurtigt indsættende, generaliseret, potentielt livstruende og oftest uventet overfølsomhedsreaktion, der som regel omfatter flere organsystemer [4-8]. Symptomerne varierer i sværhedsgrad. Ofte opfattes anafylaksi synonymt med shock, men behandlet adækvat i tide behøver anafylaksi ikke nødvendigvis at progredierte til shock [4, 9, 10]. Reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af højpotente, vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter [2, 8, 11]. Symptomerne kan i forskellig grad medinddrage alle organsystemer og er oftest af kutan, respiratorisk, kardiovaskulær, gastro-intestinal og cerebral art [4, 9, 10].

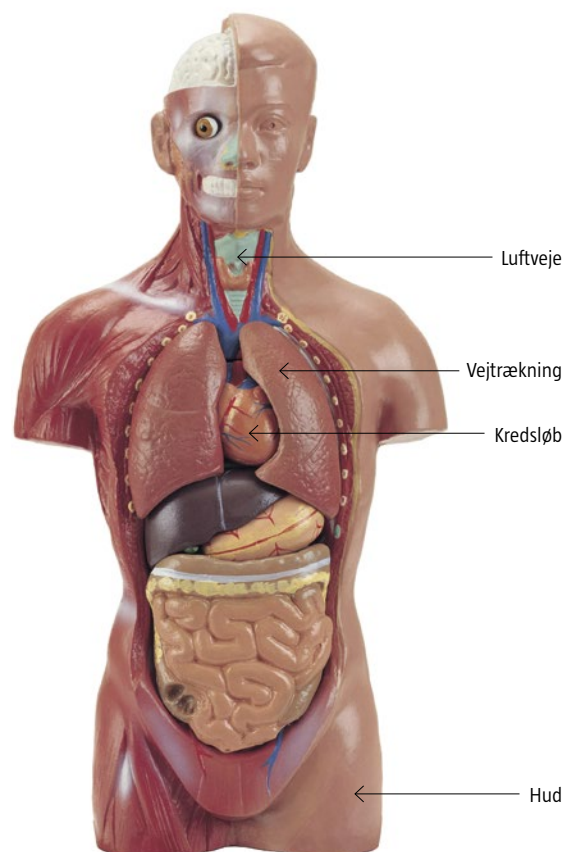
SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Der er stor individuel variation, hvad angår debuttidspunkt, manifestationer og forløb af anafylaksi. Klinisk kan anafylaktiske reaktioner debutere med milde hudsymptomer, men progredierte til svære tilfælde med multiorganinvolvering, kulminerende i anafylaktisk shock [9, 10]. Hjertestop kan indtræde i løbet af minutter.

De kliniske symptomer begynder ofte sekunder til minutter efter udsættelse for den udløsende årsag; men i visse tilfælde er der registreret en forsinkelse af symptomdebut på op til 1-2 timer, eksempelvis ved oral indtagelse [2, 3, 4]. Allergenindgift parenteralt medfører ofte hurtigere indsættende og sværere forløbende reaktion end peroral administration [12]. En opgørelse [3] har vist, at for fatalt forløbende anafylaksi var mediantiden til respirations- eller hjertestop 30 min. for fødevarer, 15 min. for insektgifte og 5 min. for iatrogen udløste reaktioner (intravenøs indgift). Sværhedsgraden af anafylaksi er delvist relateret til den indgivne dosis allergen.

De initiale symptomer er ofte varmekølefølelse, intens kløe i håndflader, fodsåler og behårede hudområder, *flushing*, almen sygdomsfølelse, angst og oppression [4].

Kutane manifestationer er ofte generaliseret *flushing*, urticaria og angioødem (ses hos 80-90%).



Anafylaksi diagnosticeres ved akut indsættende symptomer fra huden (urticaria/*flushing*) kombineret med livstruende symptomer fra luftveje (stridor), vejrtrækningproblemer (hypoksi) og/eller kredsløbssymptomer (hypotension).



FIGUR 1

Gradering af anafylaksiens sværhedsgrad med fremhævelse af symptomer, som kræver akut behandling med adrenalin.

Grad	Hud	Respiration	Hjerte-kar	Mave-tarm	Neurologisk
Mild	Universel hudkløe <i>Flushing</i> Urticaria Angioødem	Rinitis Kløe i svælg Tæthed i svælg	Takykardi	Kløe i mund Hævelse af læber Kvalme/opkastning Milde smerter	Angst
Moderat	Universel hudkløe <i>Flushing</i> Urticaria Angioødem	Astma Hæshed Irritativ hoste Synkebesvær Stridor	Blodtryksfald > 30 mmHg	Krampagtige smerter Diarré Gentagne opkastninger	Konfusion
Svær	Universel hudkløe <i>Flushing</i> Urticaria Angioødem	Svær astma Cyanose Respirationsstop	Kollaps Bradykardi Hjertestop	Inkontinens	Bevidstløshed

Rødt felt angiver symptomer, som straks bør behandles med adrenalin. Hurtigt opståede symptomer og hurtig progression retfærdiggør behandling med adrenalin selv ved milde symptomer, og reaktionen opfattes som moderat-svær.

Fra de øvre luftveje kan der fremkomme symptomer som kløe, nysen og næseflåd samt hæshed, afoni og stridor, hvilket tyder på larynxødem. Fra de nedre luftveje kan der forekomme hoste, dyspnø, astma og oppression. Respiratoriske symptomer ses hos op til 70% af patienterne. Kardiovaskulære symptomer (hos op til 45% af patienterne) omfatter takykardi og hypotension (sent symptom hos børn) samt deraf følgende myokardieiskæmi, arytmier og cirkulatorisk kollaps. Gastrointestinale symptomer (observeres hos 45%) kan være kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré og ekskretafgang. Cerebrale symptomer som bevidsthedssløring, kramper og koma kan forekomme (hos op til 15%) [8].

I alvorlige tilfælde kan man se en patient med generaliseret urticaria, angioødem, hypotension og kardiovaskulært kollaps, der kan føre til komplicerende hypoksi, arytmier og myokardieiskæmi. Endvidere kan der ses bronkospasmer og lungeødem samt gastrointestinale og cerebrale symptomer [3, 4, 9, 10].

Figur 1 viser kliniske symptomer fra forskellige organsystemer og gradering af anafylaksiens sværhedsgrad.

FORLØB OG PROGNOSE

Anafylaksi er ubehandlet en potentielt livstruende tilstand. Hurtig erkendelse af tilstanden og behandling uden unødigt forsinkelse kan være livreddende. Der findes ikke kliniske indikatorer, hvormed man kan forudsige forløbet [3]. Overlever anafylaksien, vil det oftest være uden men, men vedvarende hypotension og specielt hypoksi kan give varig organskade.

Risikoen for komplikationer afhænger af, hvor hurtigt sufficient lægebehandling institueres, samt af

patientens præmorbid status (iskæmisk hjertesygdom m.m. øger risikoen) [3].

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 dette kan forudsiges. Som en generel regel gælder, at reaktionen vil forløbe mildere, jo senere symptomerne begynder efter eksponering [9].

Bifasiske forløb, hvor de tidlige symptomer svinde, for op til otte timer senere at følges af en ny episode, kan skyldes insufficient behandling i den initiale fase eller forsinket resorption af antigen. Bifasisk reaktion er tidligere rapporteret hos op til 20% af patienterne, dog baseret på spinkel evidens [5, 7, 9].

DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSE

Diagnosen anafylaksi stilles klinisk og må altid have i mente ved akut indsættende symptomer fra flere organsystemer i forbindelse med udsættelse for kendte allergener som lægemidler, insektstik eller fødevarer (**Figur 2**) [2, 4, 5, 7, 8, 10, 12].

Diagnosen kan underbygges ved måling af tryptase frigjort fra mastceller, men dette har ikke klinisk konsekvens i den akutte fase, da den initiale behandling ikke kan afvente svar [2, 8, 9]. Koncentrationen af tryptase i plasma er normalt lav og stiger ikke ved septisk eller kardiogent shock. Målingen bør optimalt udføres 15 min.-3 timer efter en reaktion (forhøjede værdier kan påvises op til 24 timer efter reaktion) [11] og skal altid sammenholdes med patientens egen basisværdi taget dage til uger senere.

Differentialdiagnoser til anafylaksi omfatter bevidsthedstab forårsaget af epileptiske anfald, myokar-

 FIGUR 2

Anafylaksi må have in mente, når disse symptomer forekommer. Modificeret efter [7, 8].

1. Akut opstået sygdom (minutter-få timer) omfattende hud og/eller slimhinde (f.eks. generaliseret urticaria, kløe eller *flushing*, hævelse af læber, tunge, uvula) og ≥ 1 af flg.:
Alvorlige respiratoriske symptomer (f.eks. dyspnø, bronkospasme, stridor, hypoksæmi)
Blodtryksfald med ledsagesymptomer (f.eks. kollaps, synkope, inkontinens)

Eller

2. ≥ 2 af flg. symptomer, som opstår hurtigt efter udsættelse for et sandsynligt allergen (minutter-få timer):
Hud- og/eller slimhindsymptomer (f.eks. generaliseret urticaria, *flushing*, kløe, hævelse af læber, tunge, uvula)
Respiratoriske symptomer (f.eks. dyspnø, bronkospasme, stridor, hypoksæmi)
Blodtryksfald med ledsagesymptomer (f.eks. kollaps, synkope, inkontinens)
Svære gastrointestinale symptomer (krampagtige smerter, opkastning)

Eller

3. Blodtryksfald efter udsættelse for kendt allergen (minutter-få timer):
Voksne: blodtryk < 90 mmHg eller $> 30\%$ fald i systolisk blodtryk
Børn: lavt blodtryk (< 70 mmHg på 1 md.-1 år; < 70 mmHg + $(2 \times \text{alder})$ på 1-10 år; < 90 mmHg på ≥ 11 år) eller $> 30\%$ fald i systolisk blodtryk

dieinfarkt og arytmier [5, 9, 10]. De respiratoriske symptomer kan imitere hyperventilation, akut astmaanfald, fremmedlegemeaspiration, lungeemboli og epiglottitis. Den tilstand, der hyppigst forveksles med anafylaksi, er vasovagal reaktion, der karakteriseres ved blodtryksfald og bradykardi samt bleghed, kvalme, opkastning og koldsved. Tilstanden retter sig hurtigt, når patienten ligger ned. Urticaria, hudkløe, angioødem og takykardi (under hypotension) hører ikke med til den vasovagale reaktion eller hyperventilation.

BEHANDLING

Erkendelse af den anafylaktiske reaktion og indledning af kurativ behandling uden unødigt forsinkelse kan være livreddende. På baggrund af symptomernes livstruende karakter er behandlingen ikke baseret på klinisk kontrollerede forsøg [7-10, 13-16]. I **Figur 3** angives en algoritme for behandling.

Primær behandling

Adrenalin

Primærbehandlingen af en anafylaktisk reaktion er adrenalin [13-15]. Flere opgørelser over daglig praksis viser dog, at den livreddende behandling ikke ef-

fektueres, og at initialbehandlingen er antihistamin og steroid, som ikke har nogen dokumenteret effekt i behandlingen af anafylaksi [16-19].

Adrenalin ophæver virkningen af de symptomudløsende mediatorer ved at modvirke ødem, reducere vasodilatation og hypotension, dilaterer bronkiemuskulaturen og øge hjertets minutvolumen og middelblodtrykket, således at der opnås en forbedret oxygenisering. Adrenalin virker imidlertid kun optimalt, når det cirkulerende blodvolumen er tilstrækkeligt til at give en god diastolisk fyldning af hjertet, hvorfor der skal sikres sufficient væskeindgift, og patienten skal placeres i liggende stilling med eleverede ben. Adrenalin skal administreres på en måde, så der sikres hurtig og sufficient optagelse. Absorptionen af adrenalin ved subkutan injektion er usikker pga. nedsat hudperfusion betinget af hypotension. Adrenalin skal derfor gives dybt i.m. lateralt på låret. Dosis af adrenalin for voksne og børn > 40 kg er 0,3-0,5 mg, dosis for børn på 20-40 kg er 0,3 mg og børn < 20 kg 0,15 mg. Adrenalinindgift gentages hver 5.-15. min., indtil symptomerne på anafylaksi er svundet. Takykardi hos patienter med anafylaksi bør ikke forhindre behandling med adrenalin, idet takykardien er udløst af vasodilatationen, som bedst behandles med adrenalin, suppleret med væske.

Ved cirkulatorisk kollaps og manglende effekt af i.m. adrenalin kan dette administreres i.v. Intravenøs adrenalin bør kun administreres af anæstesiologer eller akutmedicinere til ekg-monitorerede patienter. Der administreres bolusdoser på op til 0,05 mg (NB: Injektionsvæsken skal være fortyndet til 0,01 mg/ml for at undgå accidentiel overdosering). Ved behov for yderligere adrenalin kan man anvende infusion startende med 0,05-0,1 mikrogram/kg/min. [7, 9-11]. Larynxødem vil ofte respondere på inhaleret adrenalin (1 mg inhaleret via forstøverapparat) som supplement til systemisk behandling [10].

Sekundær behandling

Fjern udløsende faktorer og tilkald hjælp

Hvis der er oplagte udløsende faktorer, bør disse fjernes. Tilkald hjælp.

Lejring af patienten

Det er vigtigt at modvirke den uhensigtsmæssige volumendistribution, som stående eller siddende stilling medfører. Patienten bør i den akutte situation lægges ned med eleverede underekstremiteter.

Patienten bør først sidde op, når tilstanden er helt stabiliseret [3, 7, 9].

Ittbehandling

Hypoksi betinget af hypotension, bronkospasme eller

luftvejsobstruktion behandles med ilt på maske (10 l/min.) [7-12].

Væskebehandling

Selv ved mildere symptomer bør patienten have en velfungerende i.v. adgang af hensyn til effektiv behandling. Grundet vasodilatation kan op til en tredjedel af blodvolumenet flyttes ekstravasalt i de første 10 min. af en svær anafylaktisk reaktion. Patienter, som trods adrenalinbehandling forbliver hypotensive, skal have intensiv væskebehandling (krystalloider) [3, 7, 8-10].

Beta₂-agonistbehandling

Ved bronkospasme kan der anvendes selektive beta₂-agonister som inhalation evt. parenteralt [9-11].

Tertiær behandling

Antihistamin og kortikosteroid

Antihistaminer og kortikosteroider har ingen plads som initial, livreddende behandling, men kan have værdi, efter at administration af adrenalin har stabiliseret den kardiorespiratoriske tilstand [16]. Antihistaminer kan ud fra et teoretisk synspunkt være af værdi ved behandling af histaminudløste kardielle arytmier og vasodilatation. H₂-antagonister har i dyremodeller potenseret virkningen af H₁-antagonister, men har hos mennesker ikke vist additiv effekt. Kortikosteroider har især betydning ved at hæmme inflammation og derved forhindre eller dæmpe forsinkede reaktioner [9-12].

Supplerende behandling

Ved alvorligt anafylaktisk shock bør generelle regler for shockbehandling følges, herunder volumenerstatning, anvendelse af pressorstoffer, intubation og respiratorbehandling samt intensiv overvågning. Patienter, som er i behandling med betablokkere, kan være behandlingsresistente over for adrenalin. Disse kan forsøges behandlet med glukagon (dosis hos voksne: 1-2 mg givet i.v. indtil effekt). Andre behandlingsresistente patienter kan forsøges behandlet med vasopressin (2-10 IE givet i.v. indtil effekt) [7-9, 11, 12].

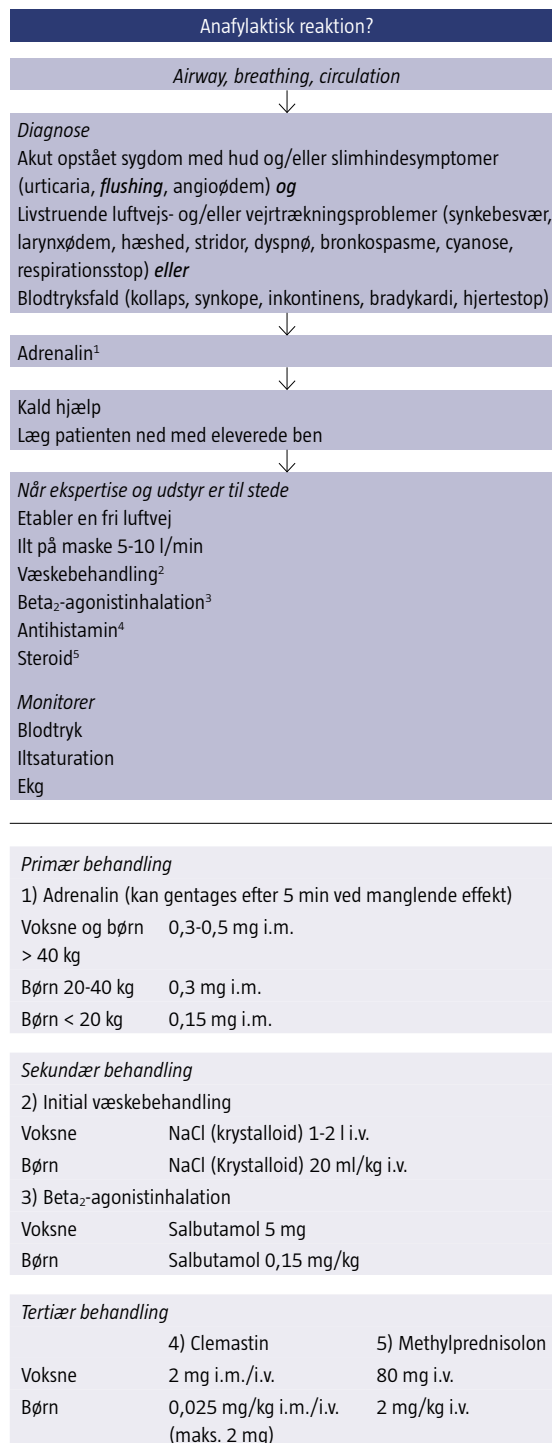
OBSERVATION

Akut progression kan især ses ved anafylaksi udløst af fødevarer eller insektstik i ikke velvaskulariserede områder.

Patienter med alvorlige anafylaktiske reaktioner bør, selv om de initiale symptomer responderer godt på behandlingen, og patienten er i velbefindende, hospitaliseres og monitoreres i 12-24 timer for at overvåge, om der udvikles protraherede symptomer

FIGUR 3

Algoritme for behandling.



Modified with permission from Resuscitation Council UK 2013

[6]. Transport til sygehus af ustabile patienter bør ske med lægeledsagelse. Der bør måles tryptase (optimalt tages der blodprøve 15 min.-3 timer efter reaktionen).



FAKTABOKS

Anafylaksi er ubehandlet en livstruende tilstand.

Anafylaksi udløses oftest af insektstik, medicin og fødevarer. Symptomerne opstår oftest akut, og alvorlig, livstruende anafylaksi omfatter symptomer fra luftvejene, vejrtrækningen og kredsløbet samtidig med hudsymptomer. Fra luftvejene ses symptomer som synkebesvær, hæshed og stridor.

Vejrtrækningssymptomer omfatter dyspnø, bronkospasme, cyanose og lav ilt saturation. Kredsløbssymptomer skyldes lavt blodtryk og omfatter svimmelhed, besvimelsestendens og cirkulatorisk kollaps, synkope og inkontinens.

Anafylaksi skal altid have i mente hos en patient med akut indsættende kløe, *flushing*, urticaria eller angioødem sammen med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer.

Den primære akutte behandling af anafylaksi er at give adrenalin med samtidig tilkald af hjælp og placering af patienten i liggende stilling med eleverede ben.

Adrenalinosis er for voksne og børn > 40 kg 0,3-0,5 mg i.m., for børn 20-40 kg 0,30 mg og 0,15 mg for børn op til 20 kg. Sekundær behandling omfatter også væske og ilt samt ved bronkospasme inhalation af beta₂-agonist.

OPFØLGNING

Patienter med anafylaksi (som ikke er udløst af lægemidler) bør inden udskrivelsen instrueres grundigt i selvbehandling med adrenalinautoinjektor [10, 13, 14, 20]. For børns vedkommende skal der også sikres instruktion og vejledning til institution/skole o.l. Ligeledes bør patienten henvises til allergologisk udredning mhp. påvisning af den udløsende agens for at forebygge nye reaktioner [10].

Artiklen er en opdatering, der inkluderer de nyeste internationale retningslinjer, af en tidligere artikel publiceret i *Rationel Farmakoterapi*, november 2011.

KORRESPONDANCE: Hans-Jørgen Malling, Dansk AllergiCenter Region Hovedstaden, Klinik for Allergi, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: hjmalling@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. maj 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Akut Medicin, Dansk Selskab for Allergologi, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin samt Dansk Råd for Genoplivning takkes for godkendelse af nærværende anbefaling til nationale retningslinjer.

LITTERATUR

- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443-51.
- Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2-24.
- Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
- Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:387-99.
- Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. 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.
- Simons FER, Arduo LRF, Bilo MB et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal* 2011;4:13-37.

- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
- Muraro A, Roberts G, Clark A et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655-70.
- Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
- McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:1061-70.
- Sheikh A, Shehata YA, Brown SG et al. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD006312.
- Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA et al. H-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830-7.
- Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007596.
- Hompes S, Köhli A, Nemat K et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
- Dhimi S, Panesar SS, Roberts G et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;69:168-75.
- Malling H-J, Hansen KS, Mosbech H. Indikation for adrenalinautoinjektor efter anafylaksi. *Ugeskr Læger* 2012;174:1741-3.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK
11. MAJ 2015

Screening af nyfødte med pulsoximetri kan hindre kredsløbskollaps forårsaget af medfødt hjertesygdom

Katrine Bredsdorff Spangenberg, James Dodd, Hilde Hylland Uhlving et al

Elektrokonvulsiv terapi er en effektiv behandling af akut mani

Mikael Groth Riis & Poul Bror Videbech

Terapeutiske vacciner er et nyt behandlingsprincip ved kastrationsresistent prostatacancer

Sissal Sigmundsdóttir Djurhuus, Klaus Brasso, Kasper Drimer Berg et al

Patienttilfredshed efter bariatrisk og postbariatrisk kirurgi

Lotte Poulsen, Kirsten Kaya Roessler, Michael Rose et al

Injektion af synthololie hos bodybuilder gav kroniske sår og deformerende ar

Peder Ikander, Anna Marie Nielsen & Jens Ahm Sørensen