

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V07200537

Anafylaksi hos børn og voksne

Kirsten Skamstrup^{1, 2}, Lene Heise Garvey², Carsten Bindslev-Jensen^{3, 4}, Susanne Halken⁵, Marianne Sjølin Frederiksen¹, Torsten Lauritsen⁶, Thomas Houmann Petersen⁷, Johannes Schmid⁸, Sandra Viggers⁹ & Hans-Jørgen Malling²

1) Afdeling for Børn og Unge, Herlev Hospital, 2) Allergiklinikken, Gentofte Hospital, 3) Allergicentret, Odense Universitetshospital, 4) Mastocytosecentret, Odense Universitetshospital, 5) Børn og Unge-afdeling, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital, 6) Anæstesi og Operationsklinikken, Rigshospitalet, 7) Børneafdelingen, Kolding Sygehus 8) Allergi Center, Aarhus Universitetshospital, 9) Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V07200537

HOVEDBUDSKABER

- Den livreddende behandling ved anafylaksi er intramuskulært givet adrenalin.
- Adrenalinautoinjektorer anbefales til hurtig dosering. Til børn < 25 kg gives 0,15 mg og til børn ≥ 25 kg og voksne 0,3 mg.
- Lejring i liggende stilling med eleverede ben og volumenerstatning sikrer effektivt tilbageløb af blod til hjertet.

Anafylaksi er en sjælden, akut, potentielt livstruende generaliseret hypersensivitetstilstand, der involverer flere organsystemer og hyppigst forårsages af fødevarer, lægemidler eller insektgift. Det forventes, at sundhedspersonale er i stand til at erkende tilstanden og behandle den korrekt [1]. Ubehandlet kan anafylaksi være fatal, men med hurtigt indsat og korrekt behandling er prognosen særdeles god. Selv om adrenalin er den anbefalede primærbehandling og den eneste med effekt på alle symptomer [2], bliver flertallet af patienterne fortsat kun behandlet med antihistamin og steroider [3-5]. I denne artikel fokuseres der på den akutte behandling og ikke på årsager og epidemiologi.

EVIDENS

Evidensen for anafylaksibehandling er beskeden. Den vigtigste og livreddende behandling er adrenalin, og den bygger primært på empiri, da effekten aldrig er dokumenteret i placebokontrollerede studier. Kontrollerede studier kan ikke gennemføres pga. tilstandens livstruende karakter. Denne artikel bygger på en nyligt opdateret national dansk vejledning [6], som igen er baseret på internationale retningslinjer [7-10].

SYMPTOMER OG OBJEKTIVE FUND

Man får mistanke om anafylaksi, når der akut, inden for sekunder til minutter og sjældent op til få timer, opstår progredierende symptomer fra hud eller slimhinder, luftveje, kredsløb og i nogle tilfælde (især hos børn) mave-tarm-kanal. Har personen været udsat for et kendt eller muligt allergen, er diagnosen ofte nemmere at stille. Anafylaksi er udelukkende en klinisk diagnose [5, 7-10].

Debutssymptomer kan bl.a. være varmekøle, universel intens kløe (særligt i håndflader, på fodsåler og på behårede hudområder), rødmen, sygdomsfølelse, angst, globulusfølelse, dyspnø, trykken for brystet og takykardi.

Hudsymptomer som kløe, rødme eller urticaria ses hos flertallet af patienterne. Sjældnere er det eneste symptom besvimelse/nærbesvimelse (lipotymi) pga. blodtryksfald. Lægemiddelinducerede reaktioner kan ofte have dramatiske forløb med blodtryksfald især ved intravenøs (i.v.) mediciner, eller hvis patienten er under anæstesi [11].

Blodtryk er ikke en følsom markør for kredsløbsfunktionen hos børn, da de i høj grad kan kompensere for et lavt slagvolumen med øgning af pulsen. Blodtryksfald er derfor et sent og alvorligt symptom hos mindre børn, hvor ændring i adfærd kan være det første tegn på anafylaksi [12, 13]. De udviser tegn på udtalt utilpashed med gråd og uro, selvom de er stabile mht. luftveje, åndedræt og kredsløb.

Internationalt defineres anafylaksi ofte ud fra tre scenarier (Tabel 1) [7-10, 14]. I den akutte situation kan dette sammenfattes til akut opståede livstruende luftvejs-/vejrtrækningsproblemer og/eller blodtryksfald oftest ledsaget af hud- eller slimhindsymptomer (Figur 1).

TABEL 1 / Oversigt over, hvornår der opstår mistanke om anafylaksi^a.

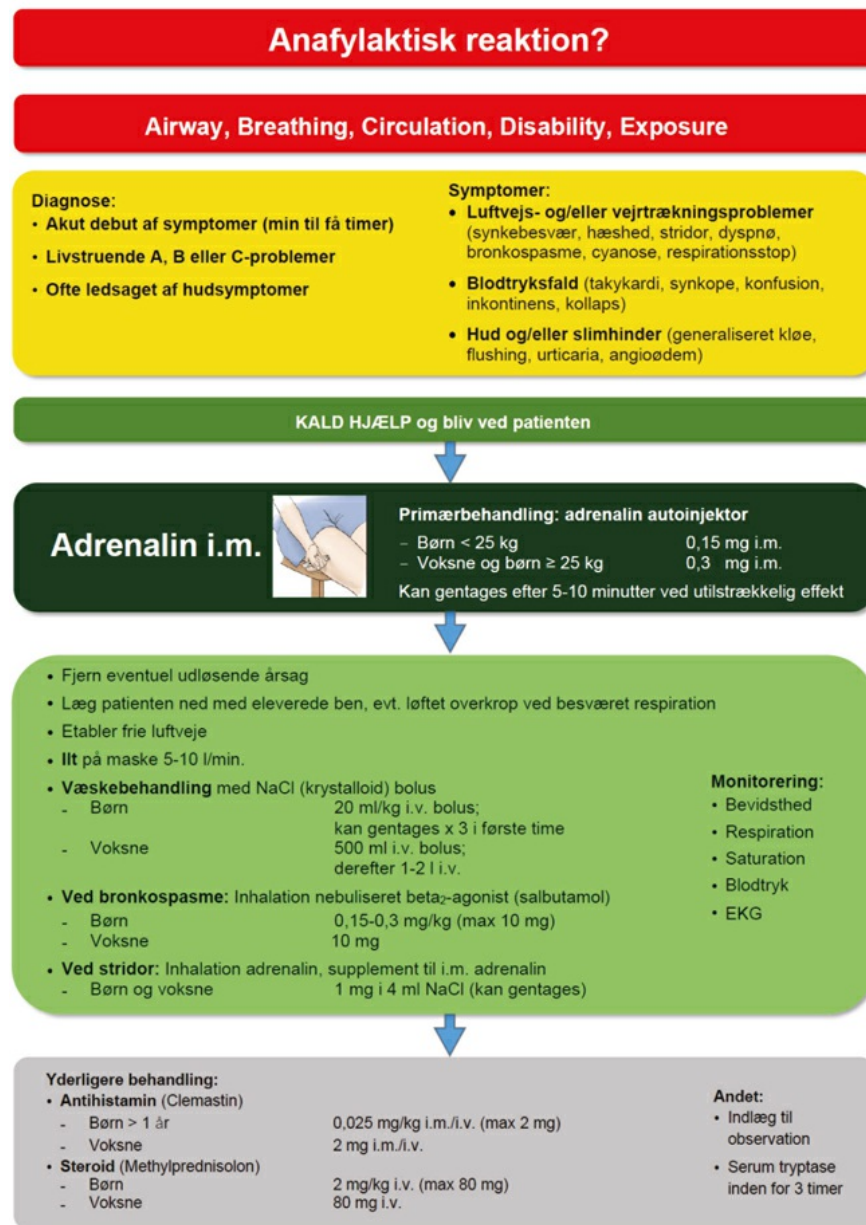
Symptomer, generelt	Konkret
<i>Akut opstået</i>	
≥ 1 af flg.:	
Hud- og/eller slimhindsymptomer	Generaliseret kløe, flushing, urticaria, angioødem
Luftvejs- og/eller vejrtrækningsproblemer	Synkebesvær, hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, cyanose, respirationsstop
Blodtryksfald	Takykardi, synkope, konfusion, inkontinens, kollaps
<i>Akut efter udsættelse for et sandsynligt allergen</i>	
≥ 2 af flg.:	
Hud- og/eller slimhindsymptomer	Generaliseret kløe, flushing, urticaria, angioødem
Luftvejs- og/eller vejrtrækningsproblemer	Synkebesvær, hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, cyanose, respirationsstop
Blodtryksfald med ledsagesymptomer	Takykardi, synkope, konfusion, inkontinens, kollaps
Svære gastrointestinale symptomer	Krampagtige smerter, opkastning, diarré
<i>Blodtryksfald efter udsættelse for et for patienten kendt allergen</i>	
<i>Børn:</i>	
Lavt systolisk blodtryk	1 md.-1 år: < 70 mmHg 1-10 år: < 70 mmHg + (2 × alder) ≥ 11 år: < 90 mmHg
<i>Eller</i>	
> 30% fald i systolisk blodtryk	-
<i>Voksne:</i>	
Systolisk blodtryk < 90 mmHg	-
<i>Eller</i>	
> 30% fald i systolisk blodtryk	-

a) Oversat efter [9, 14].

Udviklingen af anafylaksi og dermed sværhedsgraden er uforudsigelig. I initialfasen er det umuligt at forudse slutforløbet. Vinduet for beslutning om behandlingsintervention – specielt med adrenalin – er tidsmæssigt snævert, og forsinket intervention kan forværre reaktionen [7-9]. Den allergiske proces kan på et hvilket som helst tidspunkt regrediere. De anbefalede doser intramuskulært (i.m.) givet adrenalin har været benyttet på verdensplan i en årrække, og risikoen for væsentlige bivirkninger er lav [15]. Der må derfor hellere gives adrenalin én gang for meget end én gang for lidt. Ved hurtigt progredierende symptomer kan der være behov for

at administrere adrenalin selv ved mildere symptomer.

FIGUR 1 / Flow chart til erkendelse af og behandling af anafylaksi.



Udarbejdet af DSA, DPS, DSPAP & DRG; 19. februar 2020

i.m. = intramuskulært; i.v. = intravenøst.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Den tilstand, som hyppigst forveksles med anafylaksi, er en vasovagal reaktion [7-9], som er karakteriseret ved hypotension, bradykardi, bleghed, koldsved og kvalme. I liggende stilling vil personen hurtigt restituere. Hyperventilation udløst under et angstanfald kan forveksles med anafylaksi. Ingen af de to tilstande er ledsaget af kløende hududslæt. Endelig skal der differentieres fra andre former for shock (septisk, kardiogen etc).

VURDERING

Patientens kliniske tilstand vurderes ud fra standardprincipper for akutte tilstande, dvs. luftveje, vejrtrækning, kredsløb, neurologisk status og eksponering (ABCDE).

BEHANDLING

Hurtig alarmering og tilkald af hjælp er vigtigt.

Primær behandling

Den primære behandling af anafylaksi er adrenalin givet i.m. (Figur 1).

Anafylaksisympotomer forårsages af de allergiske mediatorers effekt på det kardiovaskulære system, primært takykardi og hypotension udløst af perifer vasodilatation og karlækage, som på ti min kan medføre ekstrasation af 35% af blodvolumenet [16], samt på respirationsvejene (laryngeal obstruktion medførende stridor eller bronkokonstriktion). Adrenalins α_1 -effekt medfører vasokonstriktion, der modvirker hypotension samt reducerer angioødem og hudsymptomer. Adrenalin øger via β_1 -receptorer hjertefrekvensen og hjertets kontraktilitet og forbedrer pumpefunktionen. Effekt på β_2 -receptorer medfører bronkodilatation, modvirker astmasymptomer og reducerer mediatorfrigørelse, så mediatorernes »kaskadeeffekt« stoppes [17].

Ved anafylaksi gives adrenalin primært i.m. Selv en beskeden intravenøs overdosering kan medføre bivirkninger i form af svær takykardi, der kan give livstruende arytmier, hjertestop og dødsfald samt blodtrykstigning, der medfører risiko for cerebral aneurismeblødning [18, 19].

Kun ved kardiovaskulært kollaps er der indikation for i.v.-behandling med fortyndet adrenalin, som kun bør gives til monitorerede patienter af personale, som har kompetence og rutine i denne behandling. Ved manglende respons på initialbehandling med i.m. givet adrenalin og væske tilkaldes et akutteam.

Administration af adrenalin via en autoinjektor giver hurtigere absorption og højere peak end i.m.-injektion [20]. Den danske anbefaling er 0,15 mg givet i.m. til børn < 25 kg og 0,3 mg givet i.m. til børn \geq 25 kg og voksne. For spædbørn < 7,5 kg er anbefalingen fortsat at anvende autoinjektor på 0,15 mg, selv om dette medfører en relativt høj dosis adrenalin, da spædbørn generelt tåler en relativ overdosering [15, 21]. I internationale anbefalinger arbejder man med doser på 0,3-0,5 mg til voksne, men en adrenalindosis på 0,3 mg givet i.m. er sufficient i de fleste tilfælde, og ved manglende effekt kan den gentages.

I situationer, hvor optrukket adrenalin fra en ampul (1 mg/ml) er umiddelbart tilgængelig, kan der subsidiært gives adrenalin 0,01 mg/kg i.m. (maks. 0,5 mg pr. dosis). Den anbefalede initialdosis er stadig 0,15 mg til børn < 25 kg og 0,3 mg til børn \geq 25 kg og voksne.

Adrenalin har en kort halveringstid, og behandlingen kan gentages efter behov med 5-10 min interval, indtil symptomerne er svundet, eller oftere, hvis det er nødvendigt. Der er ingen absolutte kontraindikationer for anvendelsen af adrenalin givet i.m.

Adrenalin er ligeledes førstevalget ved anafylaksi hos gravide for at sikre den optimale – og potentielt livreddende – behandling af moderen [22, 23]. Gravide lejres i let venstresidigt sideleje inden injektionen.

Hvis anafylaksien udløses under indgift af et lægemiddel, standses indgiften, og andre eventuelt udløsende årsager fjernes ligeledes.

På baggrund af shock med hypotension og relativ hypovolæmi er det vigtigt at sikre øget tilbageløb til hjertet ved at anbringe patienten i liggende stilling med eleverede ben, alternativt siddende med løftede ben ved besværet respiration.

Generelt gælder det, at hvis patientens tilstand ikke retter sig hurtigt efter den første dosis adrenalin, skal der suppleres med volumenerstatning. Dette kan ske med hurtig indgift af isoton NaCl, hvor bolusdosering til børn er 20 ml/kg (kan gentages tre gange i den første time) og til voksne 500 ml bolus og derefter 1-2 l givet i.v.

Et andet kritisk punkt er at sikre frie luftveje. Undersøgelser af dødsfald ved anafylaksi har vist, at patienterne dør af hypoksi [24] enten pga. insufficient oxygenering (larynxobstruktion, svær bronkospasme) eller pga. insufficient cirkulation (hypotension og shock). Tilskud af oxygen 5-10 l/min på maske er indiceret hos mange patienter.

Hvis patienten fremviser astmasymptomer trods indgift af adrenalin, kan der suppleres med inhalation af β_2 -agonist (f.eks. salbutamolinalationsvæske). Til børn doseres 0,15-0,3 mg/kg (maks. 10 mg/dosis) og til voksne 10 mg.

Er patienten præget af øvre luftvejs-obstruktion (inspiratorisk stridor) kan inhalation af adrenalin (koncentration 1 mg/ml) 1 mg i 4 ml isoton NaCl gives. Pga. ringe systemiske absorption af inhaleret adrenalin gives dette som supplement til i.m. givet adrenalin [25].

Supplerende behandling

Efter stabilisering af patienten kan behandling med antihistamin og steroid overvejes. I et Cochranereview [26] konkluderes det: »På trods af at H1-antihistaminer forventes at lindre kløe, urticaria og andre hudsymptomer samt rinitis ved anafylaksi, forventes de ikke at modvirke luftvejsobstruktion eller shock, og de forhindrer ikke fortsat frigørelse af mediatorer fra mastceller og basofile i klinisk anvendte doser«. Skal antihistamin anvendes foreslås en enkelt dosis af clemastin. Doseringen til børn > 1 år er 0,025 mg/kg givet i.v. (maks. 2 mg). Clemastin er ikke indiceret til børn under et år, men kan anvendes med forsigtighed, dog aldrig til spædbørn < 2 mdr. Til voksne er dosis 2 mg givet i.v.

Steroid som behandling ved anafylaksi er undersøgt i et Cochranereview [27], og her konkluderes det: »Vi fandt ingen evidens for brugen af glukokortikoider i behandlingen af den akutte episode ved anafylaksi. Vi kan derfor hverken anbefale eller fraråde brugen af disse lægemidler«. Steroid kan gives som enkelt dosis methylprednisolon, til børn 2 mg/kg i.v. (maks. 80 mg) og til voksne 80 mg i.v. Alternativt kan det overvejes at give antihistamin og prednisolon peroralt til patienter, som ikke har ventrikelretention, og som responderer hurtigt på den primære behandling med adrenalin.

I den internationale konsensus fra 2014 om anafylaksi [8] gøres der opmærksom på, at der er behov for øget opmærksomhed på, at antihistaminer og glukokortikoider *ikke* er den foretrukne primærbehandling ved anafylaksi og *aldrig* bør bruges som enkeltbehandling.

MONITORERING OG OPFØLGNING

Patienter, der har anafylaksi og er blevet behandlet med adrenalin, skal forblive i liggende stilling, til tilstanden er stabiliseret. Der kan opstå shock i løbet af sekunder, hvis patienter med anafylaksi pludselig sætter sig op eller rejser sig. Patienterne reagerer ikke på adrenalin, pga. det manglende tilbageløb til hjertet.

Patienter med anafylaksi skal have målt puls, blodtryk og saturation hver femte min i starten og efter stabilisering hvert 15.-30. min i 1-2 timer. Patienterne skal indlægges til observation og skal have været cirkulatorisk og respiratorisk stabile i minimum otte timer før udskrivelsen. Børn indlægges ofte natten over.

Risikopatienter skal observeres længere under indlæggelse (Tabel 2).

TABEL 2 / Risikopatienter, som bør observeres længere under indlæggelse efter anafylaksi.

Mindre børn
Patienter med alvorlig reaktion ved protraheret behandlingsforløb
Patienter med svær/ustabil astma
Patienter med risiko for fortsat absorption af allergen
Patienter med tidligere bifasisk reaktion
Patienter med ≥ 1 af flg. karakteristika: Udvikler reaktion om aftenen eller natten Ikke vil være i stand til at reagere på en forværring Bor alene
Patienter, som opholder sig i områder med vanskelig tilgang til akutbehandling

Diagnosen anafylaksi understøttes efterfølgende ved påvisning af forhøjet tryptaseniveau i en blodprøve, som tages 15-180 min efter den allergiske reaktion. Reaktionsværdien skal sammenlignes med basalniveauet. Selv stigning inden for normalområdet kan indikere anafylaksi, og relevant forhøjelse defineres som reaktionstryptase $> 1,2 \times$ basaltryptase + 2 $\mu\text{g/l}$ [28].

Patienter med risiko for fornyet anafylaksi (ved reaktion på insektstik, fødevarer eller ukendt allergen) oplæres i brug af en adrenalinautoinjektor før udskrivelsen og medgives en recept [29, 30]. Beslutning om, hvorvidt patienten skal bære en eller to autoinjektorer, baseres på en klinisk vurdering.

Alle patienter med anafylaksi skal henvises til allergiudredning.

ANBEFALING OM KOMMUNIKATION OG ORGANISERING AF PERSONALE

På baggrund af reaktionens alvor er organisering af og kommunikation mellem sundhedspersonale vigtig. For at sikre rutine i erkendelse og behandling foreslås in situ-træning af personale på akutmodtagelser og afdelinger, hvor man udfører potentielt anafylaksifremkaldende procedurer, såsom allergenprovokationer, allergenimmunoterapi etc.

KORRESPONDANCE: *Hans-Jørgen Malling*. E-mail: hans-joergen.malling@regionh.dk

ANTAGET: 15. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. november 2020

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

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Anaphylaxis in children and adults

Kirsten Skamstrup, Lene Heise Garvey, Carsten Bindslev-Jensen, Susanne Halken, Marianne Sjølin Frederiksen, Torsten Lauritsen, Thomas Houmann Petersen, Johannes Schmid, Sandra Viggers & Hans-Jørgen Malling,

Ugeskr Læger 2020;182:V07200537

In this review, we discuss anaphylaxis, which is a severe allergic condition with potentially life-threatening symptoms from airways or circulation and often associated with skin symptoms. First-line treatment is intramuscular adrenaline given by autoinjector for rapid administration. Initial dose for children < 25 kg is 0.15 mg and for children ≥ 25 kg and adults 0.3 mg. Repeated smaller doses of adrenaline is to be preferred. Patients with severe anaphylaxis will need an IV access for fluid replacement and supplementary oxygen. Antihistamines and steroids are only second-line treatment after adrenaline administration.

LITTERATUR

1. Malling HJ, Skamstrup Hansen K, Garvey LH. Anafylaksi. Ugeskr Læger 2014;176:V12130730.
2. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD006312.
3. Ruiz Oropeza A, Mikkelsen S, Bindslev-Jensen C, Mørtz CG. Pre-hospital treatment of bee and wasp induced anaphylactic reactions: a retrospective study. Scand J Trauma, Resusc Emerg Med 2017;25:4.
4. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F. Epinephrine in severe allergic reactions: The European Anaphylaxis Register. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1898-906.
5. Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. Resuscitation council UK 2016. <https://www.resus.org.uk/anaphylaxis/emergency-treatment-of-anaphylactic-reactions> (30. sep 2020).
6. Anafylaksi hos børn og voksne. <http://danskallergi.dk/fagligt/instrukser-og-vejledninger/anafylaksi/> (30. sep 2020).
7. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 2011;4:13-37.
8. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organ J 2014;7:9.
9. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026-45.
10. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK et al. Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol 2020;145:1082-123.
11. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. Br J Anaesth 2019;123:e50-e64.
12. Cheng A, Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. Paediatr Child Health 2011;16:35-40.
13. Chipps BE. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. Clin Pediatr 2013;52:451-61.
14. 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.
15. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. Pediatrics 2017;139:e20164006.
16. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:165-75.
17. Simons KJ, Simons FER. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:354-61.
18. Cardona V, Ferré-Ybarz L, Guilarte M et al. Safety of adrenaline use in anaphylaxis: a multicentre register. Int Arch Allergy Immunol 2017;173:171-7.
19. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:76-80.
20. Worm M, Nguyen DT, Rackley R et al. Epinephrine delivery via EpiPen autoinjector or manual syringe across participants

with a wide range of skin&to&muscle distances. *Clin Transl Allergy* 2020;10:21.

21. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1125-31.
22. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-606.
23. Hepner DL, Castells M, Mouton-Faivre C, Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg* 2013;117:1357-67.
24. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
25. Foucard T, Cederblad F, Dannaeus A et al. Anafylaxi vid svår födoämnesallergi: adrenalininjektion säkrare än inhalation. *Läkartidningen* 1997;94:1478-83.
26. Sheikh A, ten Broek Vm, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006160..
27. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007596.
28. Vitte J, Amadei L, Couitaa M et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy* 2019;74:1157-65.
29. Malling HJ, Hansen KS, Mosbech H. Indikation for adrenalinautoinjektor efter anafylaksi. *Ugeskr Læger* 2012;174:1741-3.
30. Waserman S, Avilla E, Ben-Shoshan M et al. Epinephrine autoinjectors: new data, new problems. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1180-91.