

Anafylaksi

Symptomer & behandling

Forslag til nationale retningslinier

Udarbejdet af

Dansk Pædiatrisk Selskab
Dansk Selskab for Akut Medicin
Dansk Selskab for Allergologi
Dansk Selskab for Almen Medicin
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Dansk Selskab for Intern Medicin

5. udkast, 31.03.09, HJM

Arbejdsgruppens medlemmer:

Hans-Jørgen Malling ¹, Tine Kjær Hansen ², Kirsten Skamstrup Hansen ², Arne Cyron ³, Inger Søndergaard ³, Frederik Zeuthen ⁴, Lene Heise Garvey ⁵, Mogens Krøigaard ⁵, Kirsten Brændholt Rasmussen⁶

¹ Dansk Selskab for Allergologi, ² Dansk Pædiatrisk Selskab, ³ Dansk Selskab for Akut Medicin,

⁴ Dansk Selskab for Almen Medicin, ⁵ Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin,

⁶ Dansk Selskab for Intern Medicin

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 døden 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 placebo-kontrollerede studier ikke er mulige grundet tilstandens alvorlige prognose ubehandlet. Evidensen for behandlingen er derfor lav.

Nærværende retningslinier beskriver: 1) de symptomer, som skal føre til erkendelse af, at det drejer sig om anafylaksi, og 2) behandlingen, specielt hvornår det er livsreddende at administrere adrenalin.

Definition

Anafylaksi er en hurtigt indsættende, generaliseret, potentielt livstruende og oftest uventet overfølsomhedsreaktion, der 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 progrediere 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 omfatter oftest kutane, respiratoriske, kardiovaskulære, gastrointestinale og cerebrale symptomer (4,9,10).

Symptomer og kliniske fund

Der er stor individuel variation, hvad angår begyndelsestidspunkt, manifestationer og forløb af anafylaksi. Klinisk kan de anafylaktiske symptomer variere fra mild hudkløe til svære tilfælde med multiorgan-involvering, kulminerende i anafylaktisk shock (9,10). Døden kan indtræde i løbet af minutter.

De kliniske symptomer debuterer ofte sekunder til minutter efter udsættelse for den udløsende årsag (lægemidler, insektgift, anstrengelse, kulde mm); men i visse tilfælde er der registreret en forsinkelse af symptomdebut på op til 1 time, eksempelvis ved oral indtagelse (2,3,4).

De initiale symptomer omfatter ofte varmfornemmelse, intens kløe i håndflader, fodsåler og behårede hudområder, flushing, almen sygdomsfølelse, angst og oppression (4).

Kutane manifestationer er ofte generaliseret urticaria og angioødem (ses hos 80-90%). Fra de øvre luftveje kan der fremkomme symptomer som nysen, næseflåd og larynxødem, visende sig ved hæshed, afoni og stridor, kulminerende i asfyksi. Fra de nedre luftveje kan ses dyspnø, astma og skummende sekret (lungeødem). Respiratoriske symptomer ses hos 40-60% af patienterne. Kardiovaskulære symptomer (omkring 30-35% af patienterne) omfatter takykardi og hypotension samt deraf følgende myokardieiskæmi, arrytmier og cirkulatorisk kollaps. Gastrointestinale symptomer (observeres hos 25-30%) kan være kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré og sfinkterinsufficiens med ekskretafgang. Cerebrale symptomer som bevidsthedssløring, kramper og koma kan forekomme.

I alvorlige tilfælde kan man se en patient med generaliseret urticaria, angioødem, hypotension og kardiovaskulært kollaps, der kan føre til komplicerende hypoxi, arytmier og myokardieiskæmi. Endvidere kan ses bronkospasme og lungeødem, gastrointestinale og cerebrale symptomer (3,4,9,10). Bilag 1 viser sammenhængen mellem kliniske symptomer og sværhedsgraden af den anafylaktiske reaktion.

Forløb og prognose

Anafylaksi er ubehandlet en potentielt livstruende tilstand. Hurtig erkendelse af tilstanden og behandling uden unødigt forsinkelse kan være livsreddende. Der findes ikke kliniske indikatorer, der kan forudsige forløbet (3). Overlever anafylaksien, vil det oftest være uden mén, men vedvarende hypotension og specielt hypoxi kan give varig organskade. Risikoen for komplikationer afhænger af hvor hurtigt sufficient lægebehandling institueres, samt 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 jo senere symptomerne debuterer, desto mildere vil reaktionen forløbe (9). 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 antigen.

Bifasiske forløb, hvor de tidlige symptomer svinder, for op til 8 timer senere at følges af en ny episode, kan skyldes insufficient behandling i den initiale fase eller forsinket resorption af antigen. Bifasisk reaktion ses hos op til 20% af patienterne (5,7,9).

Diagnose og differentialdiagnose

Diagnosen anafylaksi stilles klinisk og må altid mistænkes ved akut indsættende symptomer fra flere organsystemer i forbindelse med udsættelse for lægemidler, insektstik eller fødevarer (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 14 timer efter reaktion) og skal altid sammenholdes med værdien dage til uger efter (basis niveau).

Af kliniske manifestationer, som kan ligne anafylaksi (5,9,10), kan nævnes bevidsthedstab forårsaget af epileptiske anfald, myokardieinfarkt og arytmier. De respiratoriske symptomer kan imitere hyperventilation, akut astma-anfald, fremmedlegeme-aspiration, lungeemboli og epiglottitis. Den tilstand, der hyppigst imiterer anafylaksi, er vasovagal reaktion, der karakteriseres ved blodtryksfald, bleghed, bradykardi, kvalme, opkastning og koldsved. Urticaria, hudkløe, angioødem, takykardi (under hypotension) og bronkospasme hører ikke med til den vasovagale reaktion.

Behandling

Erkendelse af den anafylaktiske reaktion og indledning af kurativ behandling uden unødigt forsinkelse kan være livsreddende. På baggrund af symptomernes livstruende karakter er behandlingen ikke baseret på klinisk kontrollerede forsøg (7-10,13-16). Bilag 2 angiver forslag til behandling.

Primærbehandling

Adrenalin

Primærbehandlingen af en anafylaktisk reaktion er adrenalin (13-15). Adrenalin ophæver virkningen af de symptomudløsende mediatorer ved at modvirke ødem, reducere vasodilatationen og hypotensionen, dilatere bronkiemuskulaturen og øge hjertets minutvolumen og middelblodtrykket, således at der opnås en forbedret oxygenering. 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 i tilstrækkelige doser og via en administrationsvej, der sikrer hurtig og sufficient optagelse. Adre-

naline skal gives dybt i.m. lateralt på låret. Absorptionen af adrenalin ved subkutan injektion er usikker pga. nedsat perfusion betinget af hypotension. For at undgå overdosering med adrenalin kan mindre doser eventuelt administreres hyppigt. Kun ved manifest shock bør adrenalin, pga. den arytmogene effekt administreres i.v. i doser på 0,01-0,05 mg (efterfulgt af infusion ved behov) (11). Adrenalin-indgift 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, hvilket bedst behandles med adrenalin. Ved manglende effekt af behandlingen kan der være indikation for intensiv terapi, adrenalininfusion, og evt. glucagon eller vasopressin (7,9,10,11). Larynxødem vil ofte respondere på inhaleret adrenalin (1 mg inhaleret via førstøverapparat) (10).

Hos gravide kvinder skal hypotension behandles med efedrin (25-50 mg i.m.) som førstevalgspræparat for at undgå hypoperfusion af placenten. Ved manglende effekt må adrenalin dog bruges.

Iltbehandling

Hypoxi betinget af hypotension, bronkospasme eller luftvejsobstruktion behandles med ilt på maske (5-10 l/min) (7-12). Ved luftvejsobstruktion bør intubation overvejes.

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).

Væskebehandling

Selv ved mildere symptomer bør patienten have en velfungerende i.v.-adgang af hensyn til effektiv behandling. Grundet vasodilatation kan op til 1/3 af blodvolumenet flyttes ekstravasalt i de første 10 min. af en svær anafylaktisk reaktion. Patienter, som trods adrenalin forbliver hypotensive, skal have intensiv væskebehandling (primært NaCl) (3,7,8-10).

Sekundærbehandling

Antihistamin og kortikosteroid

Antihistaminer og kortikosteroider har ingen plads som initial, livsreddende 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 bronkospasme kan anvendes selektive β_2 -agonister som inhalation evt. parenteralt (9-11). Ved alvorligt anafylaktisk shock bør generelle regler for shockbehandling følges, herunder volumen erstatning, anvendelse af plasma-ekspandere og pressorstoffer, intubation og respiratorbehandling samt intensiv overvågning. Patienter i behandling med β -blokker kan være behandlingsresistente over for adrenalin. Disse kan forsøges behandlet med glucagon (voksenedoser 1-2 mg i.v. indtil effekt) evt. vasopressin (2-10 IU i.v. indtil effekt) (7-9,11,12).

Observation

Selv ved milde reaktioner er observation i den akutte fase vigtig. Akut progression kan især ses ved anafylaksi udløst af fødevarerallergi eller insektstik i ikke-velvaskulariserede områder.

Patienter med alvorlige anafylaktiske reaktioner bør, selv om de initiale symptomer responderer godt på behandlingen, og patienten er velbefindende, hospitaliseres og monitoreres 24 timer for at overvåge, om der udvikles protraherede symptomer (6). Transport til sygehus bør ske med lægeledsagelse. Der bør måles tryptase (optimalt tages blodprøve 15 min.-3 timer efter reaktion).

Opfølgning

Patienter med anafylaksi bør inden udskrivelsen instrueres grundigt i selvbehandling med adrenalin (EpiPen) (10,13,14). For børns vedkommende skal der også sikres instruktion og vejledning til institution/skole o.lign. Ligeledes bør patienten henvises til allergologisk udredning mhp. påvisning af det udløsende agens for at forebygge nye reaktioner (10).

Litteratur

1. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443-51.
2. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2-24.
3. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
4. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:387-99.
5. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
6. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005;67 Suppl. 1:S151-5.
7. Sampson HA, Muñoz-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.
8. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S402-7.
9. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-523.
10. 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.
11. 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.

12. Sampson HA. Anaphylaxis and Emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
13. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.
14. Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-70.
15. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006312
16. Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H₁-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systemic review. *Allergy* 2007;62:830-7.

Anafylaksi

Symptomer og sværhedsgrad

| Grad | Hud | Respiration | Hjerte-kar | Mave-tarm | Neurologisk |
|---------|---|---|--|---|---------------|
| Mild | Universel hudkløe Flushing Urticaria Angioødem | Rhinitis Kløe i svælg Tæthed i svælg Let astma | Takykardi | Kløe i mund Hævelse af læber Kvalme / opkast Milde smerter | Angst |
| Moderat | do. | Moderat astma Hæshed Irritativ hoste Synkebesvær Stridor | Let hypotension | Krampagtige smerter Diarré Gentagne opkastninger | Konfusion |
| Svær | do. | Svær astma Cyanose Respirationsstop | Kollaps Bradykardi Hjertestop | Inkontinens | Bevidstløshed |

Anafylaksi må mistænkes når følgende symptomer optræder:

Akut opstået sygdom (minutter - få timer) omfattende hud og/eller slimhinde samt respiratoriske, kardiovaskulære eller gastrointestinale symptomer (hudsymptomer ses hos > 80% af patienter med anafylaksi).

Rød skrift angiver symptomer som bør behandles med adrenalin*

* Hurtigt opståede symptomer og hurtig progression kan retfærdiggøre adrenalin ved mildere symptomer.

Behandling af moderat-svær anafylaksi

| | Dosis voksne | Dosis børn | Kommentarer |
|--|--|-------------------------|--|
| PRIMÆRBEHANDLING | | | |
| Anbring patienten i liggende stilling med eleverede ben | | | Pga. risiko for progression skal patienten observeres kontinuerligt i minimum 2 timer. Patienter behandlet med adrenalin indlægges 24 timer. |
| Adrenalin 1 mg/ml | 0,3-0,5 mg i.m. (0,5-0,8 mg i.m. ved shock) | 0,01 mg/kg i.m. | Gives umiddelbart og derefter hver 5-15 min indtil symptomerne på anafylaksi er svundet og tilstanden er stabil |
| Væske NaCl isoton | 1-2 l i.v. | 20 ml/kg i.v. | Anlæg stor i.v. adgang til hurtig infusion af NaCl (evt. kolloider) |
| Ilt på maske | 5-10 l/min | 5-10 l/min | Ilt gives til alle patienter med anafylaksi, da hypoxi er den hyppigste årsag til varige organskader |
| SEKUNDÆRBEHANDLING | | | |
| Antihistamin Tavegyl® 1 mg/ml | 1-2 mg i.m. | 0,0125-0,025 mg/kg i.m. | Når tilstanden er stabiliseret med adrenalin og væske, derefter hver 6. time efter behov |
| Steroid Solu-Medrol® | 80 mg i.v. | 2 mg/kg i.v. | Når tilstanden er stabiliseret med adrenalin og væske, derefter hver 12. time efter behov |

31.03.2009, HJM