

Anafylaksi: Alert, Aggressiv og Adrenalin

Anafylaksi er en alvorlig livstruende generalisert (systemisk) hypersensitivitetsreaksjon¹. Reaksjonen kan starte i det små og utvikle seg katastrofalt. Symptomene er urtikaria, blodtrykksfall, hjertebank og pusteproblemer.

AV ANNE BERIT GUTTORMSEN, - ANNE.GUTTORMSEN@HELSE-BERGEN.NO
OVERLEGE, DR PHILOS, PROFESSOR, KIRURGISK SERVICEKLINIKK, HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS, BERGEN



Dokumentasjon av prikktest. Foto: Anne Berit Gutormsen

Diagnosen kan være vanskelig å stille. Hvis en ikke finner annen årsak til lavt blodtrykk eller astmaanfall bør en tenke på at symptomene kan skyldes anafylaksi og iverksette behandling. Behandlingen er aggressiv og dynamisk, dvs tiltak iverksettes i forhold til klinisk respons. Nølede holdning og manglende

kunnskap om hvordan alvorlig anafylaksi skal håndteres kan medføre at pasienten får alvorlige men og i verste fall dør. En nylig publisert studie fra Australia viser at det er få som dør av anafylaksi og at data fra England indikerer ett dødsfall per år pr 3 millioner innbyggere².

ÅRSAKER

De vanligste årsakene til anafylaksi er medikamenter, herunder antibiotika, matvarer som nøtter og skalldyr og insektstikk. I en oversiktsartikkel av Simons publisert i 2009 lanseres også biologiske legemidler som en årsak til anafylaksi. Dette er en medikamentgruppe som i økende grad taes i bruk, også i Norge³.

Det synes også som om forekomsten av anafylaksi øker, og i en retrospektiv

populasjonsbasert studie økte insidensen fra 1980 til 1990 fra 21 per 100 000 person-år til vel det dobbelte på 90-tallet³. Før 15 års-alderen er forekomsten høyest hos menn, mens den etter 15 år er høyest hos kvinner³. I noen land er det en høy forekomst av allergiske reaksjoner på gummi (lateksallergi), spesielt hos pasienter som får anafylaksi under narkose. I et arbeid publisert fra Frankrike i 2003 rapporteres forekomsten av lateksallergi i denne pasientgruppen til 16,7 %⁴. Tilsvarende data fra Norge angir forekomsten av lateksallergi i denne pasientgruppen på 3,6 %⁵. Denne forskjellen kan skyldes fornuftig omgang med gummiprodukter i Norge. Det er f.eks. mange år siden gummihansker med pudder ble fjernet fra norske operasjonsstuer, et viktig tiltak for å hindre sensibilisering av helsearbeidere mot lateks.



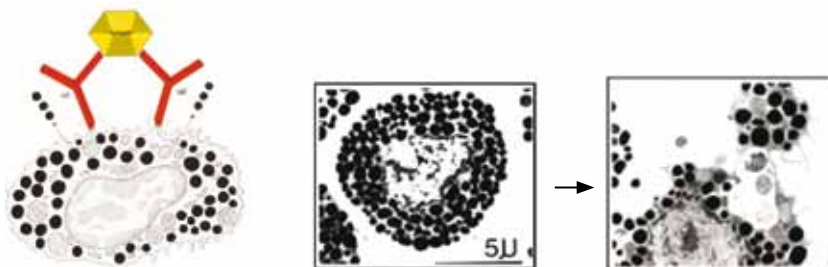
Eksempel på urtikaria. Foto: Anne Berit Gutormsen.

MEKANISMER

Anafylaksi kan deles i immunologisk (dvs. allergisk, IgE mediert) og ikke-immunologisk anafylaksi (tidligere kalt anafylaktoid reaksjon)¹. Det er gjort mest forskning omkring de IgE-medierte allergiske reaksjonene så der vet vi også mest om mekanismene. Det er også et stort behov for å oppnå mer kunnskap om reaksjoner i tilfeller der man ikke kan sannsynliggjøre immunologiske mekanismer, og dermed ikke med sikkerhet kan påvise en årsakssammenheng. Den anafylaktiske reaksjonen opptrer vanligvis kort tid (innen 30 minutter) etter eksposisjon for antigenet. Reaksjonen inntreffer raskere (innen fem minutter) hvis allergenet gies intravenøst enn om det inntas gjennom mat eller drikke, appliseres på hud, via slimhinner eller subkutan^{6,7}.

NY FORSKNING FRA NORGE

Jeg har interessert meg spesielt for anafylaksi i forbindelse med bruk av narkosemidler,



Figur 2. Aktivisering av mastcelle og frigjøring av vasoaktive substanser (Kilde www)

spesielt muskelrelaksantia (for eksempel Curacit, Esmeron, Norcuron). Norge ligger på verdenstoppen når det gjelder forekomsten av slike reaksjoner, og professorene Florvaag og Johansson har gjort et imponerende arbeid for å finne årsakene til hvorfor det er slik. Et nitid arbeid førte til lansering av folkodinhypotesen i 2005^{8,9}. I korte trekk går hypotesen ut på at bruk av hostesaften Tuxi, som inneholder folkodin (et morfinderivat), fører til at noen individer blir overfølsomme for muskelrelaksantia. Hypotesen førte bl.a. til at Weifa trakk Tuxi fra det norske markedet i 2007. Hypotesen har skapt internasjonal diskusjon¹⁰.

HVA SKJER UNDER EN ANAFYLAKTISK REKASJON?

Pasienten kommer i kontakt med et antigen, som ved tidligere ekponering har ført til en sensibilisering for det samme eller stoffer med lignende struktur. Det produseres IgE antistoff mot den gitte substansen. Antigenet kryssbinder to eller flere IgE molekyler

Anafylaksibehandling

- Tilkall hjelp
- Legg pasienten ned, hev beina
- Gi 100% oksygen
- Gi adrenalin, 0,5 mg dypt intramuskulært
- Gjenta adrenalin hvis pasienten ikke stabiliserer seg
- Legg inn venflon og start intravenøs væske

på overflaten av mastceller eller basofile granulocytter. Dette fører til en aktivering og en frigjøring av ulike mediatorsubstanser. Disse stoffene påvirker bl. a kapillærene slik at de begynner å lekke slik at det dannes ødem, spesielt rundt øynene og i halsen. Pasienten begynner også å klø, og det kan dannes vabler (urtikaria) på huden (se bildet). Den glatte muskulaturen i bronkiene kan også stimuleres til kontraksjon, og dette fører til at luftveiene blir trangere slik at pasienten blir bronkospastisk.

Jeg har jobbet med anafylaksi under anestesi i en 10-årsperiode. Mine kliniske erfaringer når det gjelder anafylaksi stammer derfor fra operasjonsstua hvor pasientene vanligvis reagerer på neuromuskulære blokkere, hyppigst Curacit og Esmeron. Andre typiske allergener i operasjons- og anestesismenng er lateks¹¹, klorheksidin¹² og fargestoffet patentblått^{7,13}.

De fleste reaksjonene opptrer umiddelbart etter at narkosen er innledet, og de vanligste symptomene er bronkospasme (78,3 %), systolisk blodtrykk under 60 mmHg (63,9 %), hudforandringer (54,2 %) og hypoksemi (oksygenmetning < 90 %) (49,4 %). Seks prosent av de pasientene vi har utredet på Haukeland universitetssykehus, hadde hatt hjertestans i forbindelse med den akutte reaksjonen⁵.

NOEN PASIENTEKSEMPLER

Pasient 1

Pasienten er en kvinne i tredveårene med atopi, astma og bananallergi. Det gjennomføres keisersnitt i epiduralanestesi med lokalanestesimidlet Marcain (bupivacain). Etter 30 minutter får pasienten en kraftig bronkospasme, hypotensjon og generalisert kløe. Som ledd i utredningen gjøres provokasjonstesting med bupivacain. Testen er negativ. Det påvises imidlertid IgE antistoffer mot lateks, og en konkluderer med at pasienten har reagert på lateks og ikke lokalanestesimiddelet. Bananallergi i sykehistorien gjør at vi skal mistenke at det også foreligger en mulig overfølsomhet mot lateks (denne kasuistikken er tidligere publisert i Allergi og Praksis)¹⁴.

Pasient 2

Pasienten er en 22 år gammel mann, uten kjent allergi, som skal hjertekateteriseres. Begge lysker barberes og vaskes. Det lokalanestiseres med lidocain med adrenalin. Etter tre minutter får pasienten urtikaria i begge lysker, etter hvert generalisert. Det er stabil sirkulasjon og respirasjon. Han henvises med tanke på allergi mot Lidocain. Provokasjonstesting med lidocain er negativ. Det gjøres også intrakutantest med klorheksidin som er høygradig positiv. Den mistenkte lokalanestesireaksjonen viser seg altså å være en allergisk reaksjon på klorheksidin. (denne kasuistikken er publisert tidligere i Allergi og Praksis)¹⁴

Pasient 3

Pasienten er en 34 år gammel frisk mann som er blitt litt forkjølet og har hoste. Han tar et målebeger av hostesaften Cosylan, som inneholder ethylmorfin. Etter ti minutter begynner han å klø i hodebunnen, får hevelse i ansiktet, og føler seg svimmel som om blodtrykket er lavt. Han innlegges i sykehus. Her måles blodtrykket til 84/58 mmHg, fallende til 68/40 mmHg. Han er fortsatt hoven i ansiktet. På mistanke om at det foreligger en anafylaktisk reaksjon gies adrenalin, væske, antihistaminer og steroider. Tilstanden stabiliserer seg, men en velger å observere ham over natten. Det

konkluderes med at den mest sannsynlige årsaken til pasientens reaksjon er Cosylan.

Pasient 4

Pasienten er en 70 år gammel mann som skal opereres i spinalbedøvelse. Bedøvelsen anlegges, og medikamentene Marcain og fentanyl settes spinalt. Etter ca 50 minutter får pasienten urtikaria i ansiktet, på thorax, nedre del av abdomen og i lyskene. Dessuten får han en kløende følelse i kroppen. Han behandles med efedrin (10 mg), antihistaminer og steroider. Pasienten sendes til utredning hos undertegnede med problemstillingen hos undertegnede med problemstillingen allergisk reaksjon på lokalanestesimiddelet. Under konsultasjonen framkommer det at pasienten fire år tidligere hadde vært hos tannlegen og trukket tenner. Etter endt prosedyre hadde han gurglet munnen med Corsodyl munnvann. Etterpå hadde han følt seg rar og fått en kløende følelse i kroppen. Han forlot tannlegekontoret, satte nøkkelen i tenningen på bilen, og det neste han husker er at han våkner opp i akuttmottaket. Han utredes, og ekspertisen tror det foreligger et hjerteproblem og tar fra ham førerkortet.

Målrettet allergologisk utredning med blodprøver og hudtesting viser at denne pasienten reagerte på klorhexidin som finnes både i Corsodyl munnvann og i de desinfeksjonsmidlene en bruker på operasjonsstua.

Pasient 5

Pasienten er en 63 år gammel kvinne som skal opereres for brystkreft. For å lokalisere lymfeknuter benyttes det et fargestoff, patentblått. Dette settes subcutant og taes opp av lymfekarene som drenerer til vaktpostlymfeknuten. Tju minutter etter at fargestoffet er injisert blir pasienten rød i huden, og oksygenmetningen faller til 70 % med 100 % oksygen. Hun er ikke bronkospastisk. Systolisk blodtrykk er mindre enn 65 mmHg i ti minutter. Hun får i alt 4 mg adrenalin intravenøst, noe som er en svært høy adrenalin-dose. Utredningen identifiserer patentblå som årsaken til det alvorlige anafylaktiske sjokket.



Prikktesting pga mistenkt anafylaktisk reaksjon.
Foto: Anne Berit Gutormsen.

Vær beredt ved testing!
Foto: Anne Berit Gutormsen.



De vanligste årsakene til anafylaksi er medikamenter, herunder antibiotika, matvarer som nøtter og skalldyr og insektstikk.

Hva vet vi om anafylaksi? (modifisert etter Simons FE³)

- At anafylaksidiagnosen stilles på bakgrunn av at man kjenner igjen et symptom-bilde
- At de fleste anafylaksier forårsakes av kryssbinding av IgE og FcεRI, men at andre mekanismer kan være involvert
- At forekomsten av anafylaksi øker, spesielt hos unge mennesker, og at dødeligheten er lav
- At anafylaksi ofte utløses av matvarer, medikamenter og insektstikk
- At det er pasientspesifikke risikofaktorer for anafylaksi, så som alvorlig astma, hjertekarsykdom, mastocytose (en tilstand hvor pasienten har mange og reaktive mastceller)
- At mange mennesker er sensibilisert for matallergener og insektstikk, men det er bare noen få av de som er sensibilisert som får anafylaksi når de eksponeres
- At laborietester som måler histamin eller tryptase kan være nyttige for å avgjøre om mastceller har vært involvert i reaksjonen
- At anafylaksi mot insektstikk kan behandles med hyposensibilisering
- At behandling med adrenalin baserer seg på ekspertuttalelser og ikke store randomiserte studier

Alle disse historiene viser betydningen av en nøyaktig sykehistorie hvor det inngår hvilke allergener pasienten har vært eksponert for, og tidsangivelser i forhold til oppståtte reaksjoner. Nøyte observasjon og dokumentasjon er derfor viktig, både pre- og inhospitalt.

DIAGNOSTIKK

I Norge utredes pasienter som har hatt mistanke om anafylaksi ofte på hudpoliklinikker. Det finnes også spesielle poliklinikker som har spesialisert seg på utredning av medikamentallergier, spesielt allergi mot medikamenter som brukes i forbindelse med narkose og regional-/lokalbedøvelse. Utredningen er tidkrevende og krever spesialkompetanse^{14,15}.

LABORORIETESTER

Når mastceller og basophile granulocytter aktiveres, frigjøres mer enn 100 biomarkører. Bare to av disse; tryptase og histamin, analyseres rutinemessig³ i laboriet. Histamin i plasma øker 15 -60 minutter etter symptomdebut. For at prøveresultatet skal bli pålitelig må prøven behandles på en spesiell måte³. Histamin og dets metabolitt N-methylhistamin kan også måles i døgnsurin. Tryptase frigjøres fra mastcellen når den aktiveres, og serum/plasma nivået øker 15 min til 3 t etter symptomdebut¹⁶⁻¹⁸. sTryptase er sjelden økt som følge av matallergi eller hvis den allergiske reaksjonen er mild³. Fordelen med tryptase i forhold til histamin er at halveringstiden er lengre, og at tryptase er stabilt slik at prøven er enkel å ta og å oppbevare.

SYKEHISTORIE, ALLERGENSPESIFIKKE OG HUDTESTER

En presis sykehistorie er viktig for å kunne stille en korrekt diagnose i forhold til utløsende årsak til den allergiske reaksjonen. I noen tilfeller har pasienten kun fått et stoff (se pasienthistorie 3). I andre tilfeller kan sykehistorien være mer kompleks, som i pasienthistorie 4. I noen tilfeller kan det være aktuelt å måle spesifikt IgE, men spesifikt IgE er dessverre ikke tilgjengelig for så mange antigener¹⁹. Utvalget er spesielt begrenset i forhold til legemidler og insektgifter.

For å stille eksakt diagnose må pasienten provoseres med det stoffet en tror har utløst reaksjonen. Utredningen er krevende og potensielt farlig, og må derfor skje under nøye overvåkning i omgivelser hvor personalet kan håndtere en alvorlig allergisk reaksjon.

Prikktest, eventuelt intrakutan test er hjørnesteinen i utredningen av pasienter med

Kryssallergi

En pasient som har reagert allergisk på Curacit kan reagere på andre muskelrelaksantia

Vær oppmerksom på at pasienter med allergi mot egg kan reagere på propofol

Pasienter som ikke tåler banan, kiwi og andre tropiske frukter kan være allergiske mot lateks



Øyelokksødem.
Foto: Anne Berit Guttormsen.

allergiske reaksjoner under narkose. Det er viktig at utredningen gjennomføres av personer som har erfaring i gjennomføring av testene og tolkning av resultatene. Testsituasjonen og testløsninger må standardiseres, hvis ikke er faren for falskt positive testresultater overhengende²⁰.

BEHANDLING

Behandling av anafylaksi er uavhengig av årsaks mekanisme og baserer seg på kliniske observasjoner, tolkning av patofysiologi og studier i dyremodeller. Det finnes ingen randomiserte studier i forhold til hvilke medikamenter som skal benyttes. En Cochrane gjennomgang²¹ konkluderer med at datagrunnlaget er for tynt til å endre behandlingsstrategi. Ved alvorlige reaksjoner skal livreddende behandling (adrenalin) gies umiddelbart. Tidlig behandling er avgjørende. Noen pasienter stabiliseres raskt, andre behøver store doser adrenalin både som injeksjon og infusjon²². Prehospitalt og på avdelingene bør adrenalin gies intramuskulært i henhold til internasjonale retningslinjer²³. Væskebehovet kan være flere liter som følge av svær kapillærlekkasje.

HVORDAN VIRKER ADRENALIN?

Adrenalin virker på alfa- og betareseptorer. Alfastimulering øker perifer karmotstand og hever blodtrykket, og fører til bedre koronarperfusjon og gir minsket angioødem (hevelse som følge av kapillærlekkasje). Stimulering av beta1-adrenoreseptorer fører til at hjertemuskulaturen trekker seg bedre sammen og hjertet slår fortere. I noen tilfeller kan behandling med adrenalin føre til at hjertefrekvensen normaliseres²⁴. Stimulering av beta2-reseptorer fører til bronkodilatasjon og til at mastceller og basofile celler stabiliseres. Dette bidrar til redusert frigjøring av vasoaktive inflammatoriske mediatorer. Adrenalin er et meget potent

medikament med mange virkninger. I litteraturen er det beskrevet dødsfall som følge av at adrenalin er gitt i for store doser i situasjoner hvor den anafylaktiske reaksjonen har vært mild/ikke til stede²⁵. Det er viktig å titrere seg fram til riktig adrenalindose (intravenøst; adrenalin 0,1 mg/ml, start med 50 µg)^{6,26}. Som hovedregel skal adrenalin gies intramuskulært; adrenalin 1 mg/ml, startdose 0,5 mg. Antihistaminer og steroiders plass i behandlingen av anafylaksi er ikke tilstrekkelig klarlagt.

KONKLUSJON

Forekomsten av anafylaksi øker. Diagnosen er vanskelig, og de hyppigste symptomene er urtikaria, blodtrykksfall og bronkospasme. I utredning inngår blodprøvetaking med spesifikt IgE og hudtesting med mistenkte allergener. En progressiv tilnærming i forhold til behandling er nødvendig for et godt behandlingsresultat. Adrenalin og intravenøs væske er hjørnesteinene i behandlingen. ■

Referanser

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised * nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-442.
- Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 625-36; quiz 37-38.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-545.
- Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A et al. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102: 897-903.
- 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: 655-670.
- Hunting AS, Nopp A, Johansson SGO et al. Anaphylaxis to Patent Blue V. I. Clinical aspects. *Allergy* 2009. Epub ahead of print
- Florvaag E, Johansson SGO, Oman H et al. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61: 49-55.
- Florvaag E, Johansson SGO, Oman H et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-444.
- Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 325-344.
- Ettinger RL. Latex allergy: How real is the problem? *Spec Care Dentist* 2009; 29: 115-116.
- Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
- Johansson SGO, Nopp A, Oman H et al. Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy* 2009. Epub ahead of print
- Guttormsen AB, Harboe T, Ekiz N et al. Anafylaktiske reaksjoner under narkose og lokalanestesi. *Allergi og Praksis* 2005; 3: 22-26.
- Guttormsen AB, Harboe T, Florvaag E. Allergiske reaksjoner under anestesie- et nasjonalt nettverk for registrering, diagnostikk og oppfølging. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 127.
- Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 594-598.
- Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 26-29.
- Dybendal T, Guttormsen AB, Elsayed S et al. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1211-1218.
- Phadia AB U, Sweden. Join the Drug Allergy Project. 2005.
- Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F et al. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007; 107: 245-252.
- Sheikh A, Shehata YA, Brown SG et al. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006312.
- Heier T, Guttormsen AB. Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: a report including 3 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 775-781.
- Soar J, Deakin CD, Nolan JP et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005; 67 Suppl 1: S135-170.
- Guttormsen AB, Husby P, Elsayed S. [Anaphylactic shock during elective cesarean section. Sensitizing mechanisms and follow-up]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 3321-3323.
- Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
- Jowett NI. Speed of treatment affects outcome in anaphylaxis. *BMJ* 2000; 321: 571.