

**Klaringsrapport**

# **Akutberedskab ved procedurer med øget risiko for anafylaksi**

**Specielt med henblik på  
allergen-specifik immunterapi**

**Udarbejdet af en arbejdsgruppe fra**

***Dansk Selskab for Almen Medicin***

**Per Grinsted & Niels Christian Heebøll-Nielsen**

***Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin***

**Lene Heise Garvey & Bent Husum**

***Dansk Selskab for Allergologi***

**Hans-Jørgen Malling & Peter Plaschke**

### Baggrund

På baggrund af en henvendelse i 2000 fra Dansk Selskab for Allergologi til Sundhedsstyrelsen om at udarbejde retningslinier for akutberedskabet ved procedurer med øget risiko for udløsning af anafylaksi specielt allergen-specifik immunterapi ("Allergivaccination"), anbefalede Sundhedsstyrelsen udarbejdelse af en klaringsrapport udfærdiget af en arbejdsgruppe med repræsentanter fra tre videnskabelige selskaber: Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Selskab for Allergologi.

Allergen-specifik immunterapi er en behandling med øget risiko for anafylaksi, idet selve behandlingsprincippet består af subkutan injektion af et allergen-ekstrakt til en IgE-sensibiliseret person. Denne behandling har tidligere i høj grad været en allergologisk specialisopgave, specielt opdoseringsfasen, som rummer den største risiko for udløsning af anafylaksi, om end anafylaksi kan ses under hele behandlingsforløbet. I forbindelse med specialet Medicinsk Allergologi's nedlæggelse, januar 2003, må det forudses, at allergologiske speciallæger inden for en årrække vil forsvinde, og at behandlingen i tiltagende grad vil blive varetaget i almen praksis. Det er derfor vigtigt, at der skabes klare retningslinier for akutberedskabet med henblik på at sikre en optimal patientsikkerhed i behandlingssituationen.

Behovet for et veldefineret akutberedskab ved allergen-specifik immunterapi er forstærket af en række anafylaktiske reaktioner udløst af denne behandling. Indberetninger til Lægemiddelstyrelsen i 2003 omfatter således mere end 40 tilfælde af anafylaktisk shock udløst af immunterapi med græs. Anafylaktiske reaktioner kan imidlertid også ses ved en række andre procedurer udført i sundhedssektoren.

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin har alene været involveret i udfærdigelsen af retningslinier for behandling af anafylaksi og akutberedskab. Retningslinier ved allergen-specifik immunterapi i primærsektoren er udarbejdet af Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Selskab for Allergologi i fællesskab. Der findes ikke evidens omkring anafylaksibehandling. Det har været arbejdsgruppens intention at basere klaringsrapporten på bedste eksisterende viden.

### Kommissorium

- a. Definition af anafylaksi
- b. Afgrænsning af procedurer med øget risiko for anafylaksi
- c. Behandling af anafylaktiske reaktioner
- d. Akutberedskab ved anafylaksi
- e. Retningslinier ved allergen-specifik immunterapi i primærsektoren

Anbefalingerne er udarbejdet for at minimere risikoen for sequelae ved anafylaktiske reaktioner udløst af allergen-specifik immunterapi.

Anbefalingerne er primært udarbejdet for brug i almen praksis, men gælder også for praktiserende speciallæger og specialafdelinger i sygehussektoren. Med en stigende anvendelse af allergen-specifik immunterapi udført som et samarbejde mellem speciallæger og almen praksis er det vigtigt at have nationale retningslinier for det akutte beredskab baseret på internationale anbefalinger.

### Definition af anafylaksi

Anafylaksi er en alvorlig, livstruende systemisk hypersensitivitetsreaktion. Allergisk udløst anafylaksi er et hurtigt indsættende, generaliseret og oftest uventet, klinisk syndrom, som skyldes en immunreaktion hos en sensibiliseret person efter udsættelse for et antigen.

Reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af højpotente vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Syndromet kan i forskellig grad medinddrage alle organsystemer, men omfatter oftest kutane, respiratoriske, kardiovaskulære, gastrointestinale og cerebrale symptomer.

Det anafylaktiske respons forudsætter, at der på et tidligere tidspunkt er induceret en IgE-sensibilisering med et fremmed protein eller med et haptent konjugeret til et vævs- eller serumprotein. Ved ny eksponering kobles proteinet eller haptent-proteinkonjugatet i store vævsområder og i kredsløbet til specifikke IgE-molekyler på mastceller og basofile granulocytters høj-affinitets IgE-receptorer. Type I-mediatorerne histamin, prostaglandiner, leukotriener, PAF (trombocyt aktiverende faktor) og enzymer (tryptase) frigives i store dele af organismen og i cirkulationen inden for et kort tidsrum, og der induceres udbredte symptomgivende, kliniske manifestationer.

Mediatorernes effekt på det kardiovaskulære system medfører nedsat karrtonus, vasodilatation og har arytmoden effekt på hjertet. I luftvejene udløses bronkokonstriktion, øget bronkial sekretion, submukøst ødem og eosinofil infiltration.

Ikke-allergiske anafylaktiske reaktioner ("anafylaktoide") udgør en gruppe med forskellig og ofte mindre veldefineret ætiologi. Immunkomplekser og andre agentia kan via komplement-aktivering og ved dannelse af C3a og C5a (anafylatoxiner) aktivere mastceller og basofile granulocytter uden om IgE-systemet, så der opstår en mediator-frigørelse af samme art som ved den IgE-specifikke reaktion. Her spiller immunsystemet ofte en indirekte rolle, men der er ikke tale om en immunspezifisk aktivering af mastcellesystemet, og komplement-aktivering over den alternative reaktionsvej er oftest immunologisk uspecifik.

Ikke-allergiske anafylaktiske reaktioner kan også udløses uden om IgE-systemet og komplementfaktorer via farmakologiske mekanismer (f.eks. acetylsalicylsyreintolerans). I andre tilfælde er mekanismen ukendt.

En speciel type af ikke-allergisk anafylaksi optræder efter kraftig fysisk anstrengelse (exercise-induced anaphylaxis).

### *Symptomer ved anafylaksi*

---

#### *Prodromer*

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

#### **Organmanifestationer**

#### *Luftveje*

Snue, nysen, hoste, hæshed, stridor, bronkieobstruktion, lungeødem, respirationsstop.

<i>Gastrointestinal kanal</i>	Kvalme, opkastning, koliksmærter, defækationstrang, ekskret-afgang.
<i>Kardiovaskulære system</i>	Takykardi, hypotension, arytmi, ventrikelflimmer, shock, hjertestop.
<i>CNS</i>	Sløret sensorium, bevidsthedstab, kramper.
<i>Hud</i>	Flushing, kløe, urticaria, angioødem, eksantem.

### Procedurer med øget risiko for anafylaksi

- Allergen-specifik immunterapi
- Allergitestning (specielt provokationer med fødevarer og lægemidler)
- Indgift af lægemidler (f.eks.):
  - *antibiotika (penicillin m.f.)*
  - *acetylsalicylsyre og andre NSAID-præparater*
  - *lokalanæstetika*
- Vaccinationer

### Behandling af anafylaktiske reaktioner

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. Overordnet set har arbejdsgruppen udarbejdet disse retningslinier ud fra det synspunkt, at der kun bør være få, men til gengæld effektive, behandlingsprocedurer (Tabel 1).

Adrenalin er hovedbehandlingen af den anafylaktiske reaktion. Adrenalin ophæver effekten af de symptomudløsende mediatorer ved at modvirke ødem, dilatere bronkie-muskulaturen og øge hjertets minutvolumen og middelblodtrykket, således at der opnås forbedret oxygenering. Adrenalin skal administreres i tilstrækkelige doser og ad en administrationsvej, der sikrer hurtig og sufficient optagelse. Subkutan injektion vil p.g.a. nedsat perfusion medføre en usikker absorption. Adrenalin bør derfor gives dybt i.m. eller ved manifest shock i.v. (tabel 1). Adrenalin-indgift kan gentages ved manglende respons.

Hypoxi behandles med ilt (typisk 5-10 l/min). Det er hypoxien og hypoxigraden, der forårsager de sequelae, der eventuelt opstår. Derfor er ilttilførsel afgørende for at undgå sequelae.

Kortikosteroid og antihistamin bør administreres snarest efter at adrenalin har stabiliseret den kardio-respiratoriske tilstand. Kortikosteroider har især betydning ved at forhindre eller hæmme forsinkede reaktioner. Ved bronkospasme kan anvendes selektive beta-2-agonister som inhalation eller parenteralt. Larynxødem vil ofte respondere på inhaleret adrenalin (1 mg inhaleret via forstøverapparat).

Før transport til sygehus anbefales det, at der, selv ved mildere symptomer, anlægges velfungerende i.v.-adgang af hensyn til en effektiv behandling. Transporten af patienter med

svære symptomer bør ske med lægeledsagelse.

Patienter med alvorlige anafylaktiske reaktioner bør, selv om de initiale symptomer responderer godt på behandlingen, og patienten er velbefindende, akut hospitaliseres med monitorering i 24 timer for at overvåge, om der udvikles protraherede symptomer. Behandlingen af det sekundære shock adskiller sig ikke fra behandlingen af det primære shock.

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

### **Akutberedskab ved anafylaksi**

***Følgende udstyr og farmaka SKAL være umiddelbart tilgængelig i både primær- og sekundærsektoren:***

- Stetoskop og blodtryksapparat
- Injektionsprøjter, kanyler, venflon og staseslange
- Adrenalin 1 mg/ml (husk holdbarhed 1 år uden for køleskab)
- Antihistamin til peroral og intramuskulær/intravenøs administration
- Kortikosteroid til intravenøs injektion
- Beta-2-agonist til inhalation eller parenteral administration
- Udstyr til administration af ilt (iltbombe og Rubensballon) og tungeholder
- Sug

***Følgende udstyr og farmaka SKAL derudover være umiddelbart tilgængelig i sekundærsektoren:***

- Udstyr til administration af intravenøs væske
- Plasmaekspander til intravenøs administration (f.eks. Haes-steril)

Afhængig af afstanden til intensiv-funktion kan andet akutudstyr til intubation, DC konvertering, trakeotomi og intrakardiel injektion overvejes.

### **Retningslinier ved allergen-specifik immunterapi i primærsektoren**

Arbejdsgruppen anbefaler, at der i de enkelte amter/regioner udarbejdes fælles retningslinier for allergiudredning og indikation samt for praktisk allergen-specifik immunterapi (dosering,

dosismodifikation ved kliniske symptomer i sæson eller ved overskridelse af tidsinterval mellem injektionerne, samt retningslinier for akutbehandling af systemiske reaktioner). Samtidig anbefales det, at der i et tværfagligt regi tilbydes efteruddannelse af praktiserende læger og deres personale.

På baggrund af en øget risiko for systemiske reaktioner i opdoseringsfasen opfordres primærsektoren til lokalt i sit område at etablere en samarbejdsaftale med specialisterne om, hvem der mest hensigtsmæssigt foretager opdoseringsfasen. Uanset hvor opdoseringsfasen foregår, kan vedligeholdelsesbehandlingen udmærket foregå i primærsektoren, hvis patienten og den praktiserende læge er indforstået med dette, og hvis den praktiserende læge har tilstrækkelig erfaring i den praktiske behandling og råder over det rekommanderede akutberedskab. Har opdoseringen været kompliceret af systemiske bivirkninger, eller har patienten på baggrund af kraftig sensibilisering en øget risiko for anafylaksi, bør vedligeholdelsesbehandling ikke foregå i primærsektoren. DSA og DSAM's retningslinier for administration af allergen-specifik immunterapi er angivet i tabel 2.

- Allergen-specifik immunterapi udføres af en læge eller et personale under direkte supervision af en læge og under omstændigheder, hvor akutberedskabet sikrer en øjeblikkelig behandling af anafylaktiske almenreaktioner.
- Af hensyn til optimal behandling af anafylaktiske reaktioner og eventuel alarmering skal der altid være 2 personer til stede ved allergen-specifik immunterapi.
- Det anbefales, at alment praktiserende læger, som udfører allergen-specifik immunterapi gennemgår et kursus i allergen-specifik immunterapi.
- Af hensyn til rutine og fortrolighed skal den person, der udfører behandlingen, løbende foretage allergen-specifik immunterapi (f.eks. 3-5 patienter i behandling, hvilket svarer til 2-3 vaccinationer per måned).
- Personale, som udfører behandlingen, skal være oplært i procedurer omkring monitorering af patienten før injektion og justering af allergendosis.
- Personale, som udfører behandlingen, skal være oplært i erkendelse af og behandling af systemiske reaktioner, basal genoplivningsteknik og brugen af akutudstyr.
- Akutudstyr (akutkasse med udstyr til iltbehandling, sugning og genoplivning) skal forefindes, og lægen skal regelmæssigt (eksempelvis én gang om måneden) sikre, at udstyret er funktionsdygtigt.
- Patienten skal observeres 30 min efter hver injektion, og længere hvis der udvikles symptomer.
- Patienter der behandles med inhalationsallergener skal have målt lungefunktion (peak flow er tilstrækkeligt) før og 30 min efter injektion for at erkende subklinisk astma (peak flow skal inden immunterapi være > 80% af habituel værdi).
- Ved behandling med flere allergenekstrakter bør disse indgives med 30 min interval.

### Referencer

1. Malling H-J, Weeke B. (Eds) EAACI Immunotherapy Position Paper. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14):7-35.
2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of directors. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. Position Statement. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:811-2.
3. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J (Eds): WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 (Suppl 44):1-42.
4. American College of Allergy, Asthma and Immunology Board of Regents. Position statement on the administration of immunotherapy outside of the prescribing allergist facility. 1998.
5. Formgren H, Arvidsson M, Eriksson M et al. Specifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Svenska Föreningen för Allergologi. 2000.
6. Dreborg S, Florvaag E, Steinsvåg A, Bolle R. Praktisk veileder i allergivaksinasjon. Norsk kvalitetssikringsdokument for Hyposensibilisering - Allergenspesifikk immunterapi - Allergivaksinasjon. Den norske lægeforening. 2002.
7. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portney JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, ACAAI, AAAAI, JCAAI. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.
8. Walker S, Sheikh A. Managing anaphylaxis: effective emergency and long-term care are necessary. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1015-8.
9. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.

Tabel 1

<b>Forslag til behandling af systemiske straks-reaktioner ved allergen-specifik immunterapi</b>	
<i>Voksne patienter</i>	
<b>Anafylaktisk shock</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Adrenalin</b> (1 mg/ml) 0,5-0,8 mg (0,5-0,8 ml) dybt i.m. Kan gentages efter behov Ved manglende respons evt. 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml) i.v. (langsomt i refrakte doser à 0,1 ml).</li> <li>i.v. adgang (venflon). På sygehus drop med NaCl og hvis indiceret plasmaekspander (f.eks. Haes-steril).</li> <li>Lejring i Trendelenburg position</li> <li>Frie luftveje (evt. tungeholder) &amp; ilt 5-10 l/min.</li> <li>Kontrol af BT og puls.</li> <li><b>Antihistamin</b> Tavegyl® (1 mg/ml) 1-2 mg (1-2 ml) i.v. <i>NB: bør aldrig være første og eneste behandling.</i></li> <li><b>Methylprednisolon</b> Solu-Medrol® 80-120 mg i.v. <i>Indlæggelse obligat på grund af risiko for protraheret shock.</i></li> </ol>
<b>Alvorlig systemisk reaktion</b> (Angioødem, universel urticaria)	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Adrenalin</b> (1 mg/ml) 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml) dybt i.m.</li> <li>i.v. adgang (venflon).</li> <li>Kontrol af BT og puls.</li> <li><b>Antihistamin</b> p.o. eller Tavegyl® (1 mg/ml) 1-2 mg (1-2 ml) i.m.</li> <li><b>Kortikosteroid</b> (Prednisolon 50 mg p.o. eller Solu-Medrol® 40-80 mg i.v. <i>Overvej indlæggelse.</i></li> </ol>
<b>Lokaliseret urticaria</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Antihistamin</b> p.o.</li> <li>i.v. adgang (venflon). <i>Observer minimum 60 min.</i></li> </ol>
<b>Astma</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Inhaleret <math>\beta</math>-2 agonist</b> (kan gentages)</li> <li>i.v. adgang (venflon).</li> <li>Ilt 2-5 l/min</li> <li>Evt. <b><math>\beta</math>-2-agonist systemisk</b></li> <li><b>Kortikosteroid</b> (Prednisolon 50 mg p.o. eller Solu-Medrol® 40-80 mg i.v. <i>Overvej indlæggelse.</i></li> </ol>
<i>Doser til børn</i>	<p><b>Adrenalin</b> (1 mg/ml) 0,01 mg/kg (0,01 ml/kg) i.m.  <b>Antihistamin</b> Tavegyl® (1 mg/ml) 0,0125-0,025 mg/kg i.m.  <b>Kortikosteroid</b> Solu-Medrol® 2 mg/kg i.v.</p>

Tabel 2

### DSA og DSAM's retningslinier for administration af allergen-specifik immunterapi.

- Allergen-specifik immunterapi skal udføres af en læge eller et personale under direkte supervision af en læge og under omstændigheder, hvor akutberedskabet sikrer en øjeblikkelig behandling af anafylaktiske, systemiske reaktioner.
- Patienten skal have målt lungefunktion før og efter injektionen.
- Patienten skal observeres 30 min efter hver injektion, og længere hvis der udvikles symptomer.
- Allergen-specifik immunterapi kræver minimum 2 personer til stede.
- Personale, som udfører behandlingen, skal være oplært i procedurer omkring monitorering af patienter før injektion, justering af allergendosis, erkendelse af og behandling af systemiske reaktioner og basal genoplivningsteknik.

***Følgende udstyr og farmaka SKAL være umiddelbart tilgængelig i primær- og sekundærsektoren:***

- Stetoskop og blodtryksapparat
- Injektionssprøjter, kanyler, venflon og staseslange
- Adrenalin 1 mg/ml (husk holdbarhed 1 år uden for køleskab)
- Antihistamin til peroral og intramuskulær/intravenøs administration
- Kortikosteroid til intravenøs injektion
- Beta-2-agonist til inhalation eller parenteral administration
- Udstyr til administration af ilt (iltbombe og Rubensballon) samt tungeholder
- Sug

***Følgende udstyr og farmaka SKAL derudover være umiddelbart tilgængelig i sekundærsektoren:***

- Udstyr til administration af intravenøs væske
- Plasmaekspander (f.eks. Haes-steril) til intravenøs administration

Afhængig af afstanden til intensiv-funktion kan andet akutudstyr til intubation, DC konvertering, trakeotomi og intrakardiel injektion overvejes.