

Anafylaksi

Kai-Håkon Carlsen
Institutt for Klinisk Medisin
Universitetet i Oslo
OUS

Anafylaksi - definisjon

- Anafylaksi
 - En alvorlig livs-truende generalisert eller systemisk hypersensitivitets reaksjon
 - Hypersensitivitets reaksjonen defineres som en reaksjon som utløser reproduerbare objektive symptomer eller tegn etter eksponering for et definert stimulus med en dose som tolereres av normale individer og som kan være allergisk eller ikke-allergisk. Den allergiske reaksjonen klassifiseres som IgE mediert eller mer sjeldent ikke-IgE mediert type, basert på om IgE antistoffer er involvert i patogenesen.
 - Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
 - For at det skal foreligge anafylaksi kreves at minst 2 forskjellige organ systemer skal være affisert.
 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.

- Anafylaksi, anafylaktisk sjokk:
 - IgE mediert, type 1, straks-reaksjon
- Anafylaktoid reaksjon:
 - Kliniske symptomer som ved anafylaksi, men ikke IgE mediert
 - Eksempel: Reaksjon på røntgen kontrastmidler

- Tidligere sa man:
 - «Stikkende vesener er hyppigste årsak til anafylaksi (Helsepersonell eller veps/bi)
- Nå:
 - Fødemiddel induisert anafylaksi utgjør opptil 81% av alle anafylaksier hos barn med nøtter som utløsende årsak i de alvorligste tilfellene.
 - Hudreaksjoner i 70-98% av tilfellene
 - Luftvegssymptomer hovedårsak ved dødsfall, særlig hvis pasienten hadde astma.
 - Kardiovaskulære symptomer sjeldne, særlig hvis ikke det oppstår respirasjonsstans, og spesielt sjeldne hos små barn
 - Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? Clin Exp Allergy. 2004;34(5):689-95.
 - Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am. 2012;32(1):165-95.

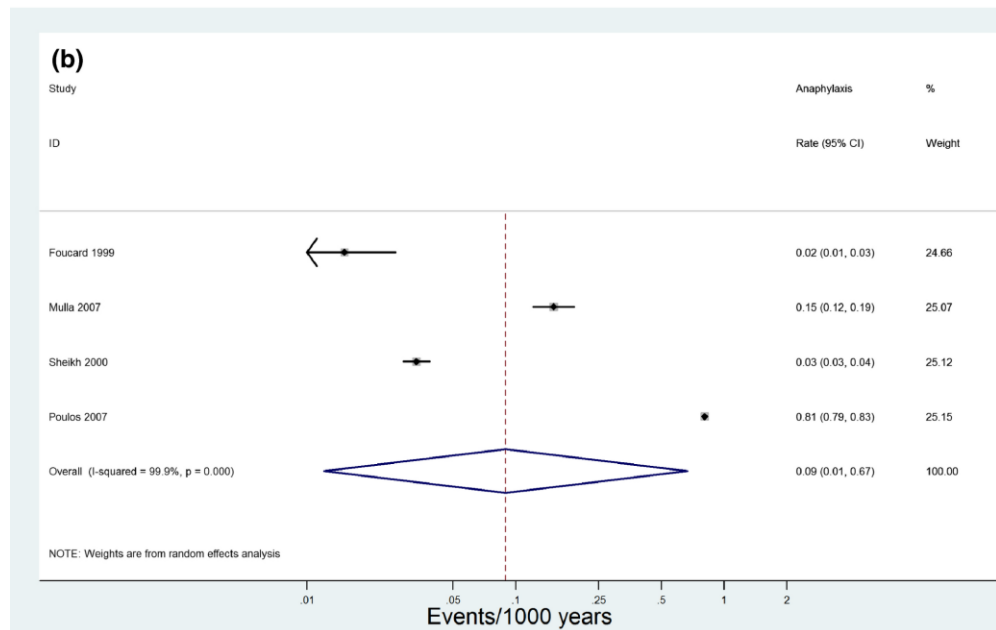
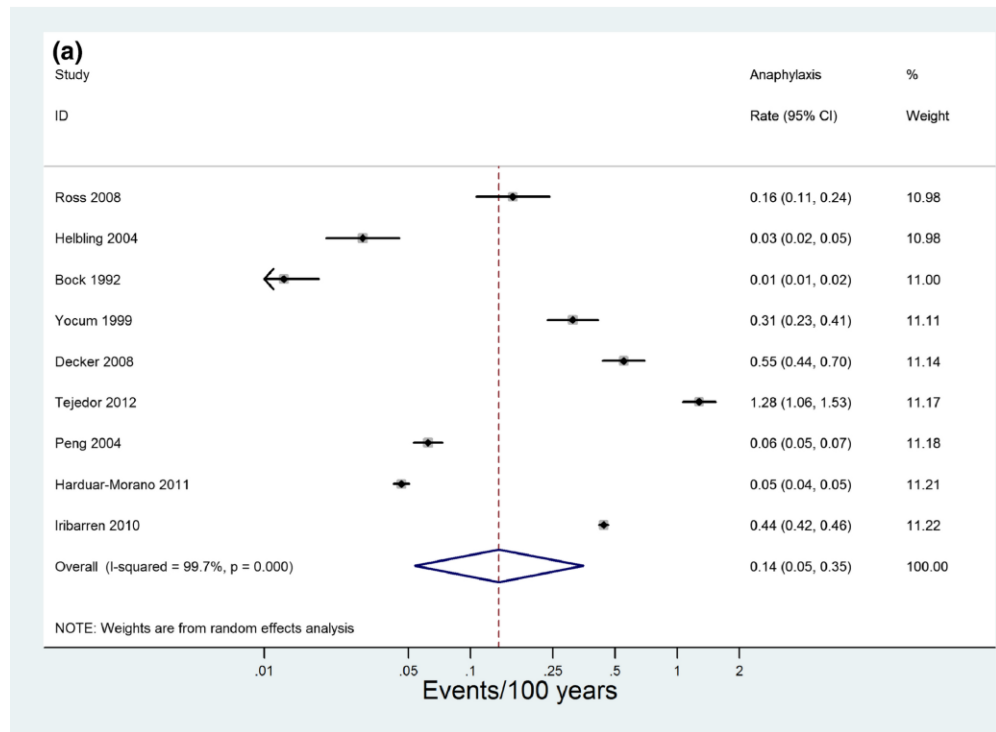
Forekomst av anafylaksi hos personer med mat allergi

Metaanalyse av 34 studier

Medically coded food anaphylaxis (events per 100 person-years)	All ages: 2% Estimated Food allergy prevalence	0.21 (0.08, 0.53) Food anaphylaxis
Hospital admissions for food anaphylaxis (events per 1000 person-years)	All ages: 2% Estimated Food allergy prevalence	0.14 (0.02, 0.10) Food anaphylaxis

Estimated rate of medically coded food anaphylaxis (a), or hospital admission for food anaphylaxis (b) for a food allergic person, expressed as incidence rate per 100 person-years (a) or per 1000 person-years (b).

Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, Hodes M, Gore C, Warner JO, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (11): 1621-1636.



Anaphylaxis or severe allergic reaction in European Olympic athletes

(Aqua questionnaire) - Participants in Beijing Olympics

Country	Anaphylaxis or severe allergic reactions	
Denmark	11	(15.7%)
Finland	1	(4.0%)
Greece	4	(3.2%)
Germany	42	(12.8%)
Norway	6	(7.8%)
Poland	34	(16.9%)
Portugal	2	(4.4%)
Spain	3	(1.7%)
Italy	9	(2.9%)
Total	112	(9.0%)

Årsaker til anafylaksi (1):

- Legemiddel induisert
 - Medikamenter, biologica, vaksiner
- Anestesi induisert anafylaksi: Incidens: 1: 3500 -1:2000.
 - Mortalitet angis til 4%, og i tillegg 2% med alvorlig hjerneskade
- Insekts stikk: Hurtig innsettende symptomer.
 - Ved kjent allergi: Viktig med selv-administrert behandling: EpiPen
 - Mange fatale reaksjoner opptrer på første stikk.
 - I Norge: Veps og bi
 - Spesifikk IgE kan være lavt, men likevel være tegn på allergi



Årsaker til anafylaksi (2):

- Fødemiddelindusert anafylaksi
 - Nå vanligste årsak til anafylaksi, særlig hos barn og ungdom; rapportert i opptil 81% av anafylaksi tilfeller hos barn
 - Mange fødemidler kan gi anafylaksi
 - Peanøtter, andre nøtter, kumelk, egg.
 - Peanøtt allergi er nå den hyppigste årsak til anafylaksi
- Latex indusert anafylaksi
 - Hyppig i den peri-operative periode
- Anstrengelses-utløst anafylaksi
 - Fysisk anstrengelse utløser anafylaksi
- Idiopatisk anafylaksi
 - Ikke kjent årsak – Opptil 20% av tilfellene



Sannsynlige årsaker til anafylaksi vurdert i Emergency Dept. I 1149 tilfeller av anafylaksi (fra Australia)

- Venomous stings and bites, n = 342 (30%)
- Ant (Myrmecia spp)* 165
- Bee (Apis mellifera) 71
- Yellow jacket (Vespula germanica) 16
- Others 11
- Unidentified sting or bite 79
- Iatrogenic, n = 250 (22%)
- Antibiotic 145
- Nonsteroidal anti-inflammatory 32
- Narcotic 11
- Radiologic contrast 7
- ACE inhibitor§ 4
- Vaccine 4
- Others or uncertain 47
- Food, n = 205 (18%)
- Sea food 47
- Nut 46
- Egg 14
- Monosodium glutamate 7
- Kiwi fruit 4
- Others or uncertain 87
- Other, n = 61 (5%)
- Topical exposure or inhaled 57
- Exercise-induced 4
- Unidentified, n = 291 (25%) 291
- Brown SGA. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6.

Anafylaksi

- Vanlige symptomer og tegn (1)
 - Hud symptomer
 - Flushing, Urticaria, kløe, generalisert rubor, angioødem i huden
 - Øvre luftveger:
 - Kløe i nesen, nesetetthet, snue, nysing
 - Respirasjonssymptomer
 - Laryngeal obstruksjon
 - Inspiratorisk , ofte hørbar stridor, tørrhoste
 - Nedre luftvegsostruksjon
 - Ekspiratorisk dyspnoea, hoste, bronchopulmonal obstruksjon
 - Hørbare fremmedlyder over lungene: Rhonchi og sibilerende rhonchi

Anafylaksi

- Vanlige symptomer og tegn (2)
 - Cardiovasculære symptomer
 - Fallende BT – sjokk, svimmelhet, syncope
 - Kardiale arrytmier, bryst smerter
 - Gastrointestinale symptomer
 - Magesmerter, oppkast, diaré
 - Ofte de først inntredende symptomer ved utløsning fra fødemidler
 - Andre:
 - Uterinkontraksjoner, Dommedagsfølelse
 - Sampson, HA et al: Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report . JACI 2005; 115:584-91

ANAFYLAKSI

Kliniske tegn og symptomer:

- Hud: Flushing, kløe, urticaria, angioødem, morbilliformt utslett, kløe og ødem av lepper, tunge, gane og uvula
Periorbital kløe, erythem og ødem, Konjunktivalt erythem, tåreflod
- Luftveger:
 - Larynx: Kløe, tett i halsen, dysfagi, dysfoni og heshet, tørrhoste, stridor
 - Lunger: Tungpusten, dyspnoe, tetthet i brystet, hoste, wheeze, bronkospasme (reduisert PEF og lungefunksjon), hørbare fremmedlyder (Rhonchi, sibilerende rhonchi)
 - Nese: Kløe, nesetetthet, snue, nysing
- Hjerte/Kar: Hypotensjon, svimmelhet, synkope, endret mental status
Brystsmerter, Kardiale arrytmier
- Gastrointestinale symptomer: Kvalme, magesmerter, oppkast, diaré
- Andre: Uterus kontraksjoner, dommedagsfølelse

Anafylaksi – Opptreden av symptomer

- Avhengig av årsak:
 - Median tid til hjertestans eller respirasjonsstans:
 - For fødemidler: 30 minutter
 - For insekt venom: 15 minutter
 - Medikamenter eller kontrastmidler: 5 minutter
- Av og til: Forsinket start av symptomer
 - Bi-fasisk forløp
 - Etter god effekt av initial behandling (adrenalin):
 - Symptomene kommer tilbake etter 30 – 45 minutter

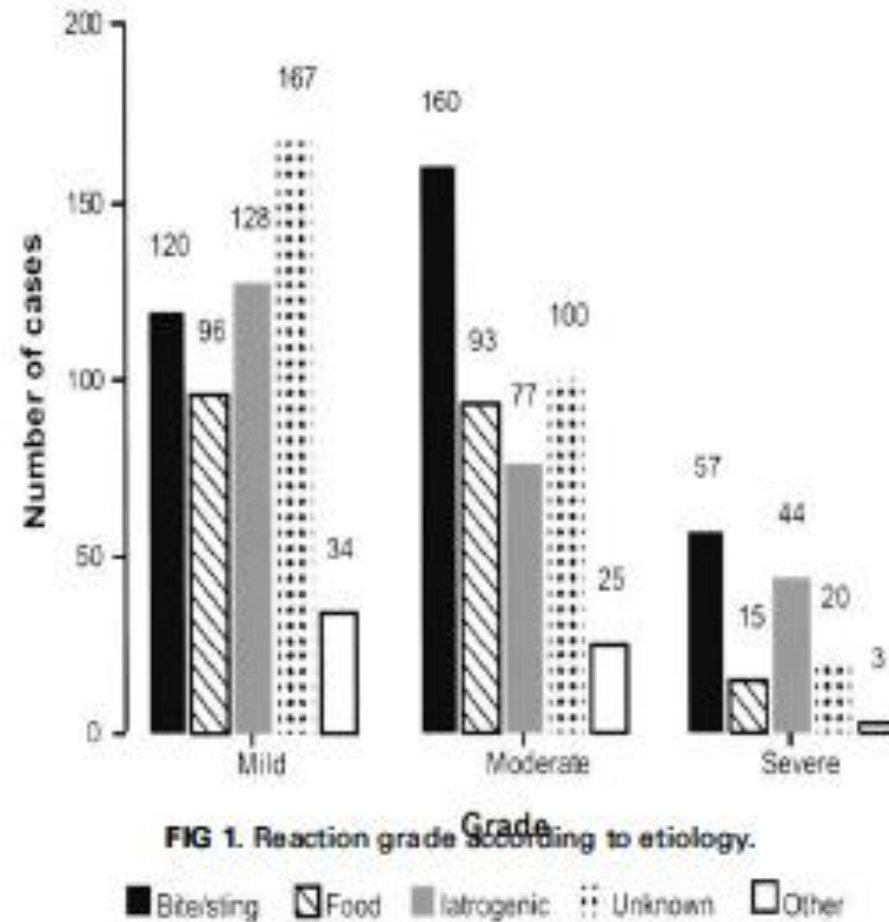
Gradering av anafylaksi

- **Astier score: 0-5** Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. JACI. 2006;118(1):250-6.
- **Sampson HA: 0-3**
- **Brown, SGA: 0-3** Brown SGA. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6

Severity grading of anaphylaxis according to etiology

- Journaler fra 1149 systemiske hypersensitivitetsreaksjoner i Emergency Dept. vurdert retrospektivt
- Gradert som mild, moderat, alvorlig
- Mild, 545; Moderat, 441;
- Alvorlig, 139

- Brown SGA. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6

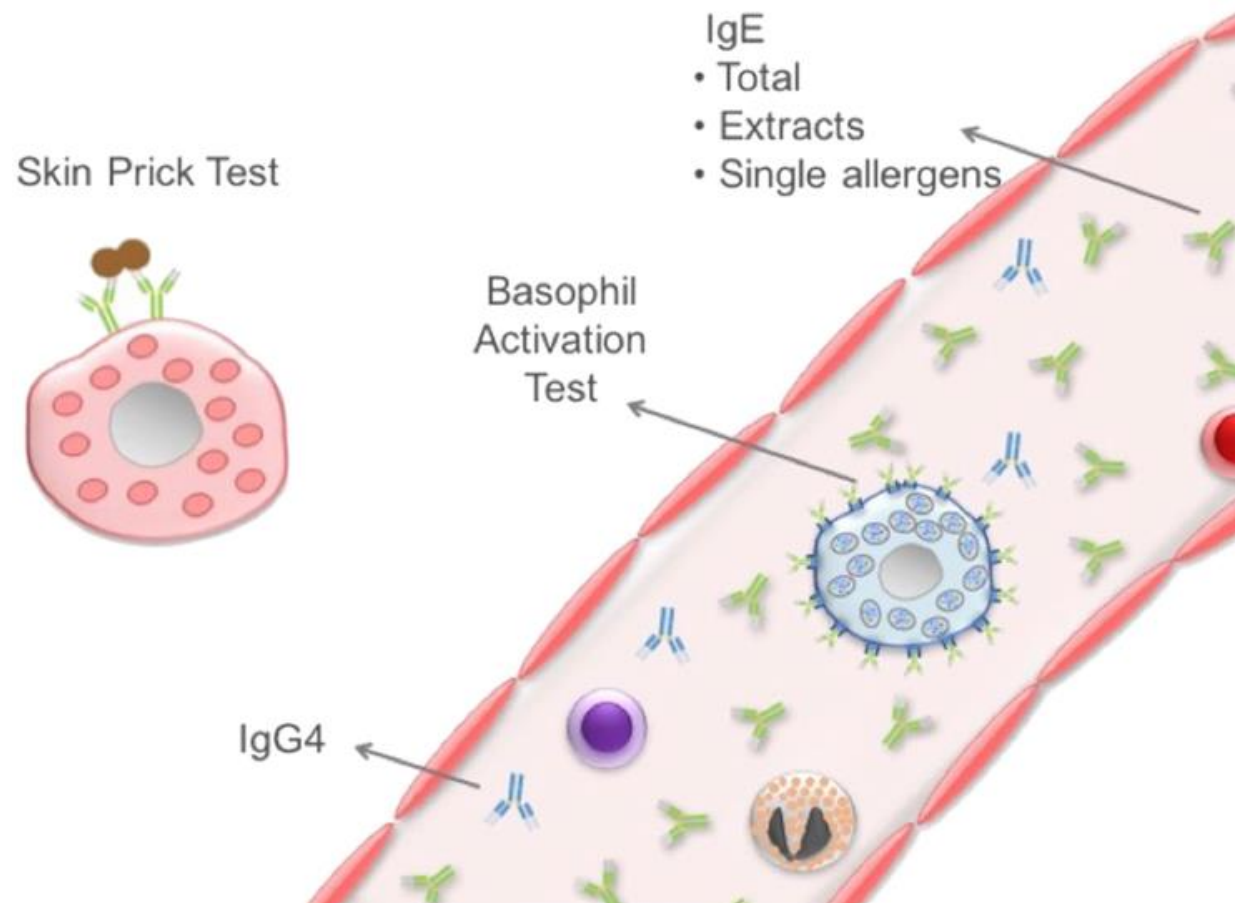


Anstrengelsesutløst anafylaksi

- Opptrer etter en kraftig anstrengelse
- Den fysiske anstrengelse viktig, ikke typen anstrengelse
- De fleste tilfeller forbundet med matvare allergi
 - I Skandinavia særlig ofte hvete
 - Påvisning av spesifikt IgE mot komponent-allergenet: Tri amino gliadin
Kan være positivt selv om hvete er negativt
- Fysisk aktivitet uten inntak av det aktuelle matvare allergen gir ikke symptomer
- Inntak av det aktuelle matvareallergenet alene gir ikke symptomer
- Inntak av matvare allergenet og fysisk aktivitet innen 2 timer etter inntak gir utvikling av anafylaksi
- Det sies at et intervall av 5 timer etter inntak av det aktuelle fødemiddel før fysisk aktivitet ikke gir anafylaksi
- Diagnostikk:
 - Tredemølle test med og uten inntak av mistenkt fødemiddel



Diagnostiske prosedyrer under utredning av peanøttallergi med anafylaksi



In vivo:

Konjunktival provokasjon
(CAPT)

Oral fødemiddelprovokasjon

Skin prick test

Tryptase, 1-3 timer etter symptom start. Ktr. etter 24 timer

Diagnostikk etter anafylaksi

- Serum tryptase tas 1 -3 timer etter symptomstart: 3-dobling av serumverdien.
- Ktr. Etter 24 timer med normalisering.
- Økt tryptase viser mastcelle aktivering

Diagnostikk

- Allergologisk utredning
 - Sykehistorie
 - Prikktest
 - Analyse av spesifikt IgE
 - Komponentallergener kan være nyttig i spesielle tilfelle:
 - Eksempel:
 - Ved mistanke om hvete allergi: spesifikt IgE mot tri-amino gliadin (hoved-allergen for hvete) kan være forhøyet ved negativ reaksjon mot hvete.
 - Peanøtt allergi: Forhøyet spesifikt IgE mot rAra h2 tyder på alvorlig peanøttallergi.
 - Forhøyet spesifikt IgE mot rAra h8 kan tyde på kryssreaksjon mot bjørk (rBet v1)
Dette er PR10 proteiner som kryssreagerer og gir kryss reaksjon mellom bjørkepollen og forskjellige nøtter
 - Ved insekts allergier (veps, bi) kan lave spesifikke IgE verdier bety positiv allergi.
 - Fødemiddel provokasjoner ved mistanke om fødemiddel allergi

Oppdoseringsstabell: Oral provokasjon med peanøtter for pasienter med anafylaksi mot peanøtter og oral immunoterapi

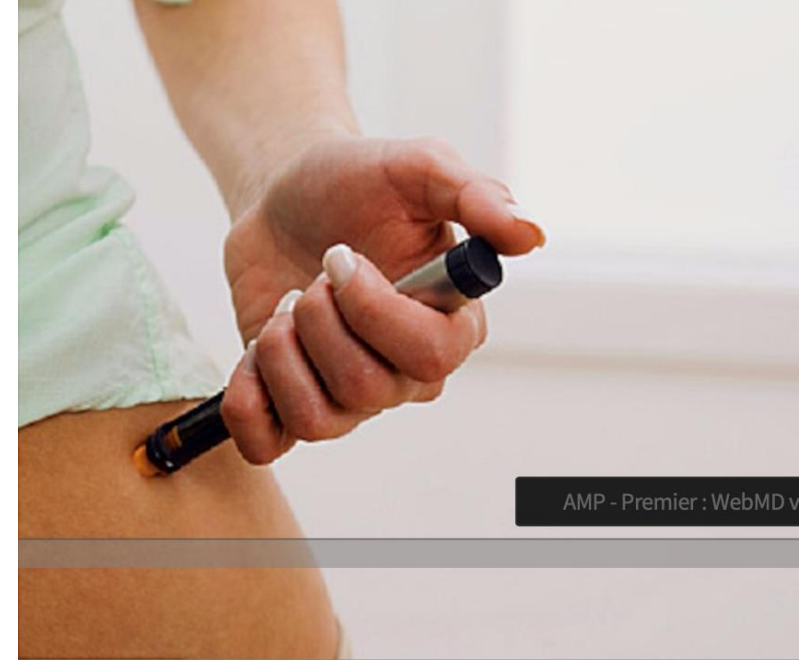
1. dose: Maintenance dose peanut protein (mg)	2. dose Startdose	3. dose	4.dose (correction dose)	5. dose	6. dose
350	87	87	919	3000	3057
450	112	112	769	3000	3057
600	150	150	543	3000	3057
800	200	200	243	3000	3057
1000	250	250	2943	3057	
1250	312	312	2569	3057	
1500	375	375	2193	3057	
1800	450	450	1743	3057	
2200	550	550	1143	3057	
2700	675	675	393	3057	
3300	825	825	2550		
4000	1000	1000	1500		
5000	1250	1250			

Behandling av anafylaksi - Akutt

- NB! Hurtighet

- Adrenalin injeksjon 1 mg/ml subcutant eller intramuskulært
- Dosering: Voksne: 0,2 – 1mg
- Barn: 0,1 mg per 10 kg

- Livreddende og stanser utviklingen av anafylaksi når det gis tidlig i forløpet
- Ved residiv av symptomer, adrenalin injeksjon gjentas etter 30 minutter
- Understøttende behandling kan gis med antihistaminer og corticosteroider
- Dette er ikke primærbehandling, men gis ofte for å stabilisere forløpet
- Væskebehandling ved protrauerte forløp



Behandling av anafylaksi

- Profylakse ved senere anafylaksier
 - Unngå det aktuelle agens
 - Utstyre pasienten med adrenalin:
 - EpiPen autoinjector
 - Jext autoinjector
 - Opplæring av pasienten til å bruke EpiPen på seg selv
 - EpiPen 300 mikrogram adrenalin
 - EpiPen jr. 150 mikrogram adrenalin
 - Jext autoinjector med samme dose innhold
 - Pasienten bør utstyres med 2 stk. EpiPen/Jext

Behandling etter anafylaksi

- Immunoterapi
 - Subcutan immunoterapi ved allergi mot veps/bi
 - Vanlig med såkalt rush hypo
 - Pasienten innlegges og vedlikeholdsdose nåes i løpet av 1 uke med oppdosering flere ganger daglig
 - Deretter vedlikeholdsinjeksjoner en gang per måned
 - Alternativ:
 - Oppdosering 1 gang ukentlig inntil vedlikeholdsdose nåes
 - Deretter vedlikeholdsdose hver måned
 - Noen protokoller har vedlikeholds injeksjon hver 2. måned
 - Behandling opprettholdes i 3-5 år

Behandling etter anafylaksi forårsaket av peanøtter

- Oral immunoterapi med peanøtter
- Pasientene desensitiveres mot peanøtter. Hensikt er å oppnå varig toleranse.
- Eks. Take away trial
- Rapport etter 2 års behandling. Studien er ikke avsluttet.
- Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut
- by high-dose oral immunotherapy
- Foreldrene rapporter signifikant bedret livskvalitet (QoL). Barna rapporterer også bedret QoL, men ikke signifikant bedre enn kontroller som fikk placebo behandling
- Allergy 2018; 1-12. Published on line before print.

ORAL IMMUNOTHERAPY TO PEANUTS – THE TAKEAWAY TRIAL

57 children with severe peanut allergy randomised to OIT with peanuts. All children had anaphylaxis during oral food challenge before start of trial

Adverse events: Respiratory related, Anaphylaxis. Use of epinephrine and salbutamol

Respiratory-related AEs	Total pts (n=57) 18470 doses	Patients reaching MMD (n=12) 5292 doses	Pts reaching IMD (n=31) 11536 doses	Pts who discontinued OIT (n=14) 1642 doses
Patients, n (%)	37 (64.9)	10 (83.3)	19 (61.3)	8 (57.1)
Events, n (%)	59 (0.3)	10 (0.2)	31 (0.3)	18 (1.0)
Anaphylaxis				
Patients, n (%)	11 (19.3)	2 (16.7)	5 (16.1)	4 (28.6)
Events, n (%)	11 (0.06)	2 (0.04)	5 (0.04)	4 (0.24)
Anaphylaxis severity grade: Sampson, median (min, max)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)
Used epinephrine				
Patients, n (%)	6 (10.5)	2 (16.7)	2 (6.5)	2 (14.3)
Events, n (%)	6 (0.03)	2 (0.04)	2 (0.02)	2 (0.12)
Used acute salbutamol				
Patients, n (%)	5 (8.8)	1 (8.3)	2 (6.5)	2 (7.1)
Events, n (%)	5 (0.03)	1 (0.02)	3 (0.03)	2 (0.1)

Reier-Nilsen T et al. Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut by high-dose oral immunotherapy
Allergy 2018; 1-12. Published on line before print.