

Perioperativ anafylaksi

SAMMENDRAG

Perioperativ anafylaksi er en sjelden, men alvorlig komplikasjon som kan føre til pasientskade eller død. Alle kroppsfremmede stoffer kan gi anafylaktiske reaksjoner. På operasjonsstuen forekommer hyppigst reaksjon på antibiotika, klorheksidin, nevrologiske blokkere (NMBA) og fargestoffer. Reaksjoner på NMBA forekommer hyppigst i Norge og Frankrike, og sjelden i Danmark og Sverige.

50–60 % av de alvorlige perioperative allergiske reaksjonene er IgE-medierte. IgE-anafylaksi innebærer at pasienten er sensibilisert mot legemiddelet eller stoffer med lignende struktur.

De vanligste symptomene ved alvorlige allergiske reaksjoner er bronkospasme med hypoksi og hypotensjon eventuelt sirkulasjonsstans. Debuterer reaksjonene mer enn fem minutter etter at anestesien er innledet, øker sannsynligheten for at årsaken til reaksjonen er et allergen knyttet til den kirurgiske prosedyren.

Ved klinisk mistanke om anafylaktisk reaksjon må behandling iverksettes straks med tilførsel av adrenalin, ekstra oksygen og væske. Ved mistanke om at pasienten har hatt en allergisk reaksjon under anæstesi, er det viktig at pasienten følges opp med grundig utredning så som blodprøver i akutt fase og senere prikktesting og provokasjonstesting. Som hovedregel anbefaler vi at alle pasienter utredes hos allergolog.

Anne Berit Guttormsen, overlege ved Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland universitetssykehus, og professor ved Det Medisinske Odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

KONTAKTADRESSE:

Anne Berit Guttormsen
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen
anne.guttormsen@helse-bergen.no

ANNE BERIT GUTTORMSEN

Anafylaksi defineres som en alvorlig, livstruende generalisert eller systemisk hypersensitivitetsreaksjon som er sjelden forekommende (1).

Bakgrunn

Perioperativ anafylaksi er en sjelden, men fryktet komplikasjon som kan føre til pasientskade eller død. Forekomsten varierer mellom land. Basert på våre data inntreffer en anafylaktisk reaksjon pr 5200 generelle anestesier dersom nevrologiske blokkere (NMBA) benyttes (2). Nye data fra Frankrike indikerer en forekomst av perioperativ anafylaksi på 100,6/million prosedyrer, med en tre ganger høyere forekomst hos kvinner i forhold til menn. Andelen av IgE-medierte reaksjoner synes å ligge relativt konstant mellom land, og representerer 50–60 % av det totale antallet reaksjoner. Eldre litteratur beskriver en høy mortalitet etter perioperativ anafylaksi, ca 5 % i studier fra USA og Japan. Data fra Australia viser en mortalitet fra 0–1,4 % . I situasjoner hvor NMBA er involvert er mortaliteten estimert til 9 % i Storbritannia og 4,7 % i Frankrike (3).

Årsaker

I prinsippet kan alle kroppsfremmede stoffer gi anafylaktiske reaksjoner. I den perioperative perioden er det hyppigst reaksjon på antibiotika, klorheksidin, NMBA og fargestoffer (4). Det er også viktig å huske de «skjulte antigenene» som f.eks genatmycin i beinsement som nylig ble beskrevet i en kasuistikk fra Danmark som årsak til et anafylaktisk sjokk (5). De allergener som domine-

rer i Norge og Frankrike er NMBA, mens klorheksidin er den hyppigste årsaken til disse reaksjonene i Danmark (4). I Sverige og Danmark er reaksjonene på NMBA svært sjeldne. Det foreligger ikke data fra Finland og Island. Ulikheter i årsaken til reaksjonene førte til at svenske og norske forskere undersøkte forskjeller i eksponering av stoffer som kunne bidra til å sensibilisere norske pasienter mot NMBA. Folkodin ble identifisert som et slikt stoff og folkodinhypotesen ble lansert (6).

Mekanismer

50–60 % av de alvorlige allergiske reaksjonene overfor medikamenter og andre agens i den perioperative perioden er IgE-medierte. IgE-anafylaksi innebærer at pasienten er sensibilisert. Dette betyr at pasienten en eller annen gang forut for hendelsen må ha blitt sensibilisert mot aktuelle antigen. Hva gjelder NMBA er det de færreste pasienter som har fått disse stoffene tidligere. Dette indikerer at sensibilisering må ha skjedd som følge av eksponering via andre lignende stoffer.

Allerede i 1983 ble kvarternære ammoniumioner identifisert som den allergene epitopen (7). NMBA-molekylet inneholder to av disse og plasseringen er slik at de kan kryssbinde IgE på overflatene av mastcellen, og den anafylaktiske reaksjonen er et faktum. Florvaag og medarbeidere identifiserte folkodin, som bla finnes i hostesaften Tuxi, som et stoff som kan gi en slik sensibilisering. På bakgrunn av denne erkjennelsen ble folkodin avregistrert i Norge i 2007. Etter avregistrering synes det som om færre er sensibili-



Anafylaktisk sjokk på operasjonsstua er sjelden. Tidlig diagnostikk og behandling er nødvendig for et godt utkomme. FOTO: COLOURBOX

sert for NMBA's (8). I Frankrike, som også har høy forekomst av disse reaksjonene, selges folkodindholdige medikamenter fortsatt.

Symptomer

Anafylaksi som følge av medikamenter gitt i den perioperative perioden

kan gi alvorlige symptomer. Det er reaksjon fra alle organsystem (9). Vi kan skille mellom subjektive og objektive symptomer (FIGUR 1). På operasjonsstua er pasienten vanligvis tildekket, og det er derfor vanskelig å identifisere hudreaksjonen som ofte er preget av rødme og/eller urticaria.

Dersom det utløsende agens gis intravenøst, inntreffer reaksjonen umiddelbart og vanligvis innen fem minutter etter at medikamentet er gitt. De vanligste symptomene er bronkospasme med hypoksi og alvorlig hypotensjon inntil sirkulasjonsstans. Dersom reaksjonen debuterer mer enn fem minutter etter at anestesen er innledet, øker sannsynligheten for at årsaken til reaksjonen er et allergen knyttet til den kirurgiske prosedyren. Slike allergener er lateks, klorheksidin eller fargestoffer, f.eks patentblå. Etylenoksid, som benyttes ved steriliseringsprosedyrer kan også gi alvorlige reaksjoner, med sen debut. Slike reaksjoner er bl.a beskrevet fra Dansk Anæstesi Allergi Center (DAAC) (10).

Behandling

Dersom en mistenker at pasienten har en anafylaktisk reaksjon, må behandling iverksettes på klinisk mistanke (9). Det enkleste tiltaket er å tilføre ekstra oksygen for å forsøke

FIGUR 1. Subjektive og objektive funn i forløpet av en mistenkt anafylaktisk reaksjon.

Subjektivt		Objektivt
<ul style="list-style-type: none"> • Kløe • Brennende følelse 	Hud	<ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria • Rødhet (flushing) • Subkutane hevelser
<ul style="list-style-type: none"> • Tung pust • Trang hals • Hoste/nysing 	Luftveier	<ul style="list-style-type: none"> • Cyanose • Stridor • Pipelyder over lungene
<ul style="list-style-type: none"> • Hjertebank • Trykk for brystet 	Sirkulasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon • Takykardi • Sirkulasjonsstans
<ul style="list-style-type: none"> • Uro/angst • Svimmelhet 	CNS	<ul style="list-style-type: none"> • Redusert bevissthet • Kramper
<ul style="list-style-type: none"> • Sterke magesmerter • Avføringstrang • Kvalme 	Mage	<ul style="list-style-type: none"> • Diaré • Oppkast



En øyeblikkelig hjelp operasjon hvor postoperativ utredning viser at pasienten har reagert på vecuronium som er et NMBA. Huden er rød og det er hevelse rundt øyne og i leppene.

FOTO: ANNE BERIT GUTTORMSEN, KSK, HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS

å opprettholde oksygentilførsel på cellulært nivå. Det som bidrar til at pasienten overlever en slik reaksjon, er at symptombildet gjenkjennes og at behandler er drillet i behandlingen av denne type pasienter. Adrenalin er den behandlingen slike pasienter skal ha (9) (TAB 1). Dersom reaksjonen inntreffer hos en pasient som har venflon, anbefaler undertegnede at adrenalin gis i fortynnet form intravenøst (11). Adrenalin i konsentrasjonen 1mg/ml må aldri gis intravenøst da det kan gi svært høyt blodtrykk. Er man stresset med en pasient med lavt blodtrykk, kan man tilsette 1 mg adrenalin i en pose med 1000 ml Ringer acetat og la denne renne inn i en vene rett og slett for å vinne tid. Undertegnede sverger til å titrere adrenalin intravenøst etter respons. Er reaksjonen mild, er det viktig å starte med en liten dose adrenalin, f.eks 10 µg intravenøst (11). Hos pasienter med alvorlige reaksjoner

TABELL 1. Trippel A i anafylaksibehandling

- Vær Alert
- Vær Aggressiv i din tilnærming
- Gi Adrenalin, ekstra oksygen og væske

har undertegnede opplevd å gi mg doser med adrenalin. Det har også vært nødvendig å gi infusjon med adrenalin. Sannsynligheten for å lykkes med behandlingen øker hvis behandling med adrenalin starter umiddelbart etter at den anafylaktiske reaksjonen er initiert. Behandlingen er uavhengig av patofysiologisk mekanisme, men avhenger av alvorlighetsgrad. Dersom reaksjonen skjer i forbindelse med en kirurgisk prosedyre, så kan den kirurgiske behandlingen kontinueres, så sant pasienten stabiliserer seg på gitt behandling. Ved klinisk mistanke om anafylaktisk reaksjon må behandling iverksettes straks – med tilførsel av adrenalin, ekstra oksygen og væske. Dosering av væske og adrenalin avhenger av alvorlighetsgrad (TAB 2). Det kirurgiske inngrepet kan fortsette hvis pasienten stabiliseres, men dersom vedkommende forblir ustabil, bør kirurgien avbrytes/utsettes.

Oppfølging

Ved mistanke om at pasienten har hatt en allergisk reaksjon, er det viktig at pasienten utredes. Slik utredning starter med en grundig beskrivelse av den mistenkte allergiske reaksjonen,

Primærbehandling

- Stopp tilførsel av mistenkt agens
- Sikre fri luftvei og gi 100 % oksygen
- Hev beina
- Tilkall hjelp og informer kirurgen
- Gi adrenalin intravenøst – maksimal konsentrasjon 0,1 mg/ml – titrer til respons, start med maksimum 10 µg intravenøst.
- Mild til moderat reaksjon 10–50 µg intravenøst
- Alvorlig reaksjon (sirkulatorisk kollaps) 100–1 000 µg intravenøst
- Hvis pasienten ikke har intravenøs tilgang, gi 0,5–0,8 mg adrenalin intramuskulært
- Gi væske
- Krystalloider eller kolloider; start med 20 ml/kg, titrer til respons

TABELL 2. Behandling ved mistanke om anafylaktisk reaksjon under anestesi.

MODIFISERT ETTER KRØIGAARD OG MEDARBEIDERE (11)

herunder en liste av de medikamenter pasienten har vært eksponert for forut for den aktuelle hendelsen.

Blodprøver i akutt fase etter en allergisk reaksjon på operasjonsstue

Tryptase er en protease som frigjøres fra aktiverte mastceller og måles i en serumprøve. Proteinets halveringstid er kort, og det er derfor av stor betydning at det registreres når blodprøven er tatt i forhold til symptomdebut. Høy serum tryptase sannsynliggjør at reaksjonen er IgE-mediert. Det er også mulig å måle spesifikke IgE-antistoffer mot mange legemidler.

Prikktesting

Hudtester er hjørnesteinen i en allergologisk utredning av disse reaksjonene. Denne gjennomføres vanligvis 4–6 uker etter at reaksjonen fant sted. Hudtestene kan være vanskelig å tolke, og det er viktig å utelukke falskt positive tester. Positiv reaksjon kan lett inntre dersom en benytter for sterk konsentrasjon av testmedikamentet. Ved positiv test på en NMBA, er det vanlig å undersøke om det foreligger kryss-sensibilisering mot andre NMBA. Data fra Frankrike indikerer at det foreligger

høy grad av kryssreaksjoner. Dette innebærer at pasienten ved å bli eksponert for en annen NMBA, kan få en ny alvorlig allergisk reaksjon.

Provokasjonstesting

Dersom en mistenker at pasienten kan ha hatt en allergisk reaksjon på et lokalanestesimiddel, er det vanlig å starte med prikktesting etterfulgt av en subkutan provokasjon. Fra Danmark er det beskrevet at pasienter kan ha en positiv prikktest, mens subkutan provokasjon er negativ. Konklusjonen blir da at pasienten har toleranse for medikamentet [4].

Ved DAAC gjennomføres også intravenøs provokasjonstesting hos pasienter hvor utredningen er inkonklusiv [4].

Dokumentasjon

Den allergiske reaksjonen må dokumenteres i pasientens journal og pasienten bør utstyres med informasjon som beskriver den allergiske reaksjonen [12].

Håndtering av pasienter med høy risiko for anafylaksi

I enkelte tilfeller må vi gi anestesi til pasienter som har hatt mistenkte allergiske reaksjoner under anestesi. Som hovedregel anbefaler vi at alle pasienter utredes hos en allergolog. I noen tilfeller rekker man ikke slik utredning før det neste kirurgiske inngrepet, f.eks. hvis pasienten må gjennomgå en øyeblikkelig hjelp operasjon. Det sikreste da vil være å gi pasienten en rein gass anestesi. I 2007 publiserte *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* en retningslinje for

- Vurder premedikasjon med antihistaminer og steroider
- Vurder anestesi i lateksfritt miljø
- Vurder å bruke lokal/regional anestesi gitt at pasienten ikke har hatt reaksjon ved bruk av slik teknikk
- Bruk inhalasjonsanestesi
- Bruk så få medikamenter som mulig
- Unngå nevro-muskulære blokkere hvis mulig
- Vurder å unngå bruk av klorheksidin

Vær forberedt på at pasienten kan få en ny anafylaktisk reaksjon

TABELL 3. Håndtering av pasient med tidligere anafylaktisk reaksjon som ikke er utredet [11].

håndtering av anafylaksi på operasjonsstuen (TAB 3), herunder også en algoritme for hvordan man på tryggest mulig måte kan anestesere en pasient som har høy risiko for å få anafylaksi på operasjonsbordet [11].

REFERANSER

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. 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(5): 832–6.
2. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102(5): 897–903.
3. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, Tacquard C. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med* 2016; 45(9): 758–67.
4. Garvey LH. Old, New and Hidden Causes of Perioperative Hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2016; Oct 4. [Epub ahead of print]
5. Christiansen IS, Pedersen P, Krøigaard M, Mosbech H, Garvey LH. Anaphylaxis to intravenous gentamicin with suspected sensitization through gentamicin-loaded bone cement. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; Aug 11. pii: S2213-2198(16)30269-0. doi: 10.1016/j.jaip.2016.07.003. [Epub ahead of print]
6. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Aug; 29(3): 419–27.
7. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 17-23; 306(5940): 262–4.
8. Florvaag E, Johansson SG, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66(7): 955–60
9. Norsk veileder i praktisk anafylaksihåndtering. Norsk forening for allergologi og immunpatologi. Desember 2013.
10. Bache S, Petersen JT, Garvey LH. Anaphylaxis to ethylene oxide - a rare and overlooked phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(10): 1279–82
11. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H, Takala R, Wattwil M, Hirlekar G, Dahlén B, Guttormsen AB. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(6): 655–70
12. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, Blanca M, Bonadonna P, Burbach G, Calogiuri G, Caruso C, Celik G, Cernadas J, Chiriac A, Demoly P, Oude Elberink JN, Fernandez J, Gomes E, Garvey LH, Gooi J, Gotua M, Grosber M, Kauppi P, Kvedariene V, Laguna JJ, Makowska JS, Mosbech H, Nakonechna A, Papadopolous NG, Ring J, Romano A, Rockmann H, Sargur R, Sedlackova L, Sigurdardottir S, Schnyder B, Storaas T, Torres M, Zidarn M, Terreehorst I. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016; 71(11): 1533–1539.

Eksempel på pasient med perioperativ anafylaksi

En eldre mann får en spinalanestesi med bupivacain og fentanyl. Ca 50 minutter etter at spinalen er satt får han urtikaria i ansiktet, på thoraks, nedre del av abdomen og lysker. Det klør i håndflatene. Blodtrykket faller litt. Pasienten setter dette i sammenheng med at han noen år tidligere fikk en reaksjon i forbindelse med at han gurglet seg med Corsodyl munnvann etter et kirurgisk inngrep i munnen. I kjølvannet av dette besvimte han og ble hospitalisert. Hendelsen ble tilskrevet hjerteproblemer. Etter spinalanestesi-trodde legene at pasienten hadde reagert på lokal-anestesimiddelet. Utredning viste imidlertid at pasienten var sensibilisert mot klorheksidin. Corsodyl inneholder klorheksidin og forut for det kirurgiske inngrepet ble han vasket med klorheksidinsprit.