



Riikka Takala
LT, erikoislääkäri
Tyks, TOTEK
riikka.takala@tyks.fi

Anafylaksia

Anafylaksia on äkillinen systeeminen yliherkkysreaktio, joka pahimmillaan uhkaa potilaan henkeä.

Anafylaksia jaetaan allergiseen anafylaksiaan (immunologinen reaktio) tai ei-allergiseen lääkeyliherkkyyteen (ei-immunologinen reaktio). Allergisessa anafylaksiassa B-lymfosyyttien tuottama IgE-vasta-aine sitoutuu mast-solujen ja basofiilien pinnalla olevaan Fc R1 reseptoriin, joka johtaa erilaisen välittäjäaineiden, kuten histamiinin, tryptaasin ja sytokiinin, vapautumiseen (1). Ei-allergisessa yliherkkysreaktiossa lääkeaine vapauttaa suoraan välittäjäaineita ja reaktio ei edellytä aikaisempaa kontaktia lääkeaineeseen. Allergista anafylaksiaa ja ei-allergista anafylaksiaa ei pysty erottamaan toisistaan kliinisten oireiden perusteella, vaikka IgE-välitteisessä reaktiossa kliininen oirekuva on yleensä rajumpi (2).

Esiintyvyys

Anestesian aikainen anafylaksia on harvinainen ja sen esiintyvyydessä näyttäisi olevan maakoh-
taisia eroja. Norjassa IgE-välitteisen anafylaksian esiintyvyydeksi on arvioitu 1:5 200 (3). Ranskassa esiintyvyyden on arvioitu olevan suurempikin, johtuen kenties osittain raportoimattomuudesta (2). IgE-välitteistä anafylaktista reaktiota näyttää esiintyvän useammin naisilla kuin miehillä,

lapsilla sen sijaan esiintyvyydessä sukupuolten välillä ei ole eroa (2,3). Anafylaksian kuolleisuus 2000-luvulla on alle 5 % (4,5).

Oireet

Vaikka anafylaksia voi ilmaantua milloin tahansa leikkauksen aikana, noin 90 %:ssa anafylaksia ilmaantuu joko sekuntien tai minuuttien kuluttua anestesian induktiosta tai antibiootin annosta. Myöhemmin ilmaantuva anafylaktinen reaktio on todennäköisesti peräisin muusta kuin laskimon sisäisesti annetusta lääkeaineesta, kuten lateksista, klorheksidiinistä tai merkkiaineista (6).

Anestesian aikaisen anafylaksian oireet voivat olla erilaisia ja oireet voivat peittyä esimerkiksi potilaan käyttämän β -salpaajalääkityksen, hypovolemian, liian pinnallisen tai syvän anestesian alle. Iholle ilmaantuvat oireet, kuten punoitus tai urtikaria saattavat puolestaan jäädä potilaan päällä olevien liinojen peittoon. Verenkierron oireista tyypillisimmät ovat takykardia ja hypotensio, jotka pahimmillaan johtavat rytmihäiriöihin ja verenkierron kollapsiin. Yksi varhainen merkki äkillisestä verenpaineen laskusta (jos potilaalla ei ole invasiivista verenpaineen mittausta) on ulostulevan hiilidioksidipitoisuuden lasku.

Ventilaatiovaikeus tai äkillinen ilmatiepaineen nousu puolestaan voivat olla merkkejä bronkospasmista. Anafylaksian kliiniset oireet voidaan jakaa vakavuusasteen mukaisesti 4 eri luokkaan (Taulukko 1) (7). Taulukossa 2 on esitetty erotusdiagnostisia vaihtoehtoja anafylaksialle.

Aiheuttajat

IgE-välitteisen anafylaksian yleisin aiheuttaja on lihasrelaksantti. Lihasrelaksanttien osuudeksi on eri aineistoissa saatu 50-90 % ja lihasrelaksanteista yleisimmin aiheuttajina ovat olleet rokuroni sekä suksametoni (2, 3, 8, 10). Toiseksi ja kolmanneksi yleisimmät aiheuttajat ovat lateksi (4-19 %) ja antibiootit (8-15 %) (2, 8, 10). Antibiooteista erityisesti penisilliini ja kefalosporiinit ovat olleet anafylaksian taustalla (11). Penisilliinin ja kefalosporiineilla on vähäinen riski (10 %) ristireagoinnille. Erityisesti ensimmäisen polven kefalosporiineilla, penisilliinillä ja amoksisisilliinilla on samanlainen sivuketjullinen molekyyli rakenne, joka altistaa pensilliinille ja amoksisilliinille allergiset potilaat saamaan allergisen reaktion myös ensimmäisen polven kefalosporiineista mutta ei uudemmista kefalosporiineista (11). Opiattien, hypnoottien ja puudutusaineiden aiheuttamat anafylaksiat ovat puolestaan harvinaisia. Muita mahdollisia ja harvinaisempia aiheuttajia ovat klorheksidiini, varjoaineet, kudostilimat ja erilaiset merkkiaineet (12).

Hoito

Anestesian aikaisen anafylaksian hoito riippuu potilaan kliinisestä oirekuvasta. Aivan ensimmäiseksi pitää kuitenkin keskeyttää anafylaksian aiheuttaneen lääkkeen anto. Lisäksi potilaalle pitää antaa happea (FiO₂ 100 %) ja hänet tulee >>

Taulukko 1. Anafylaksian kliinisen oireiston luokitus vaikeusasteen mukaisesti (7) ja oireiden esiintyvyys allergisissa ja ei-allergisissa reaktioissa (8)

LUOKKA	OIREET	ALLERGISET ANAFYLAKTISET REAKTIOT	EI-ALLERGISET ANAFYLAKTISET REAKTIOT
I	Iho: punoitus, urtikaria, angioödeema	12 %	55 %
II	Iho-oireita, hypotensio, takykardia, hengitysvaikeuksia, ventilaatiovaikeudet	23 %	30 %
III	Henkeä uhkaava: kollapsi, takykardia tai bradykardia, rytmihäiriöitä, bronkospasmi	59 %	15 %
IV	Sydän- ja hengityspysähdys	6 %	0 %

Taulukko 2. Anafylaksian erotusdiagnostiset vaihtoehdot (9)

Hypotensio / verenkierron kollapsi lääkkeistä	Keuhkoembolia
Bronkospasmi intuboitavassa liian kevyessä anestesiassa	Lapsivesiembolia
Intubaatioputki- tai muu tekninen komplikaatio	Vasovagaalinen reaktio
Verenvuoto ja hypovolemia	Psyykinen reaktio
Sokin muut syyt (kardiogeeninen tai septinen)	Hereditaarinen angioödeema
Respiratoriset syyt (astma, aspiraatio)	Systeeminen mastosytoosi
Intubaatioputki- tai muu tekninen komplikaatio	Metastasoitunut karsinoidi
Jänniteilmarina	

Taulukko 3. Anafylaksian hoito (9, 12)

ENSISIJAINEN HOITO	ANNOS
Lopeta reaktion aiheuttaneen lääkkeen anto	
Hälytä lisäapua, informoi kirurgia	
Trendelenburgin asento	
Varmista hengitystiet ja anna happea	FiO ₂ ad 1,0
Adrenaliini (laimennos 0,1 mg/ml)	<p>Lievä/kohtalainen reaktio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aikuiset: 0,01–0,05 mg iv toistettuna 30–60 sekunnin välein Lapset: 0,001–0,005 mg/kg iv <p>Verenkierron kollapsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aikuiset: 0,1–0,5 mg iv Lapset: 0,01 mg/kg iv (10 µg/kg) <p>Elvytys:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aikuiset: 0,5–1,0 mg iv Lapset: 0,01 mg/kg iv (10 µg/kg) <p>Infuusio: 0,05–0,1 µg/kg/min</p>
TOISSIJAINEN HOITO	
Kortikosteroidit	<p>Aikuiset:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrokortisoni 2–10 mg/kg iv, jatko 2,5 mg/kg x 4 iv 24 tuntia tai Metyyliprednisoloni 1–2 mg/kg iv, jatko 1 mg/kg x 4 iv 24 tuntia <p>Lapset:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrokortisoni 10 mg/kg tai Metyyliprednisoloni 2 mg/kg iv
Bronkodilataattorit	<ul style="list-style-type: none"> Teofylliini 3–5 mg/kg iv 5–20 min kuluessa β₂-agonistit: suihkeena hengitysteihin
Antihistamiinit	<ul style="list-style-type: none"> H₁-salpaaja: prometatsiini 25–50 mg iv tai im
Muut	<ul style="list-style-type: none"> Noradrenaliini 0,05–0,2 µg/kg/min Vasopressiini 1–10 KY kunnes vaste Glukagoni: 1–2 mg iv, jos ei vastetta adrenaliinille β-salpaajaa käytävällä, tarvittaessa infuusio 1–5 mg/tunti

laittaa Trendelenburgin asentoon. Lisäapua kannattaa myös kutsua paikalle ja kirurgia pitää informoida tapahtuneesta.

Taulukossa 3 on esitetty anafylaksian hoito-ohjeet. Ensisijainen lääkeaine anafylaksian hoidossa on adrenaliini (12). Adrenaliinilla on sekä α- että β-agonistista vaikutusta. Tämän seurauksena se aiheuttaa vasokonstriktiota ja vähentää ödeeman muodostumista sekä laajentaa keuhkoputkia, lisää sydämen supistuvuutta ja vähentää välittäjäaineiden vapautumista (13). Nestehoito on myös oleellista, sillä vasodilataatio ja kapillaarien lisääntynyt läpäisevyys voivat aiheuttaa rajun hypovolemian ja kirkkaiden nesteiden tarve saattaa olla jopa useita litroja (12).

Erittäin vakava anafylaktinen sokki voi olla hoitoresistentti adrenaliinille, jolloin potilaalle voi harkita lisäksi vasopressiinia tai noradrenaliinia (13). Potilailla, joilla on β-salpaajalääkitys,

adrenaliinin tarve voi olla hyvinkin suurta. Tällöin voi harkita myös glukagonin antoa (12,13). Kortikosteroidit ja antihistamiinit ovat toissijaisia anafylaksian hoidossa. Ne ehkäisevät ödeemaa, iho-oireita ja anafylaksian relapsia, joka voi tapahtua vielä vuorokaudenkin kuluttua (12).

Rokuronin aiheuttamaan vaikean anafylaksian hoitoon on muutamissa potilastapauksissa käytetty sugammadeksia (14), mutta virallista indikaatiota ja suositusta ei sugammadeksilla näissä tapauksissa ole. Allekirjoittaneen oman, yhden kokemuksen perusteella, sugammadeksi ei auttanut rokuronin aiheuttamaan anafylaktiseen (luokka III) reaktioon. Lisäksi on huomioitava, että myös sugammadeksi on aiheuttanut yliherkkyyssrektioita, jotka ovat ilmaantuneet 5 minuutin sisällä sen annosta (15, 16).

Anafylaksian saanutta potilasta pitää valvoa tehostetusti seuraavien 24–48 tuntien ajan,

Ensisijainen lääkeaine anafylaksian hoidossa on adrenaliini.



Kuva 1. Tyksin anafylaksia-kitti.

LÄÄKEHOITO

ADRENALIINI (laimenna 0.1 mg/ml)		NORADRENALIINI	
Aikuiset		JOS EI VASTETTA ADRENALIINILLE	
Uevä, kohtalainen:	0.01-0.05 mg iv	Noradrenaliini:	0.05-0.1 µg/kg/min
Verenkiertokolttapi:	0.1-1.0 mg iv	Vasopressin (aikuiset):	2-10 IU
Infuusio:	0.05-0.1 µg/kg/min		
Ei iv-yhteyttä:	0.5-0.8 mg im		
Lapsot			
Uevä, kohtalainen:	0.001-0.005mg/kg iv		
Verenkiertokolttapi:	0.01 mg/kg iv		
Ei iv-yhteyttä:	0.005-0.01 mg/kg im		
ANTIHISTAMIINIT		KORTIKOSTEROIDIT	
Aikuiset		Aikuiset	
H ₁ -antagonisti prometatsiini	50 mg iv	Hydrokortisoni	250 mg iv
H ₂ -antagonisti ranitidini	50 mg iv	Metyyyprednisoloni	80 mg iv
Lapsot		Lapsot	
H ₁ -antagonisti prometatsiini	0.3-1.0 mg/kg iv/im	Hydrokortisoni	50-100 mg iv
Prometatsiini (Atosol®)		Metyyyprednisoloni	2 mg/kg iv
Ranitidini (Zantac®)		Hydrokortisoni (Solu-Cortel®)	
TEOFYLLIINI		Metyyyprednisoloni (Solu-Medrol®)	
Hidas iv-bolus (5-20 min)	3-5 mg/kg		
Infuusio:	0.2-0.5 mg/kg iv		

LÄHDE
Krogaard et al. Aeta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 655-670

RT, KL, RA

ANAFYLAKSIA

LOPETA ALTISTUS
Lopeta reaktion aiheuttaneen lääkkeen antaminen / kontakti. Tavallisimmat anafylaksian aiheuttajat anestesian aikana ovat antibiootit, lihakselääkkeet, klorheksidiini, lateksi, gelatiini, HES, dekstraani. Informoi silhenkilökuntaa.

MUOLEHDI VERENPAINESTA JA HAPETUKSESTA
HAPETUS: Varmista imatit ja hengitys: anna 100% happea
ASENTO: Trendelenburgin asento aivoverenkierron ylläpitämiseksi
NESTEYTYYS: Ringer tai 0.9% NaCl, 20 ml/kg tai enemmän
LÄÄKEHOITO: Ka vieraisten sivu

TUTKI
Seerumin tryptaasi
S-Tryp. atk nro 12550, 5 ml verta seerumiputkeen 1-4 tunnin kuluessa reaktiosta ja uudelleen noin 24 tunnin kuluttua
Seerumin immunoglobuliini E
S-IgE. atk nro 1673, 5 ml verta vakuumiputkeen

ILMOITA

- Täytä ohjeen **haittavaikutuskavale** ja lähetä se sairaala-apteekkarille, joka puolestaan tekee ilmoituksen Fimeaan.
- Lisäksi täytä ohjeen **ilmoitus Allergialaboratorion** Iho- ja allergiasairaalaan (HUS).
- Kirjaa tapahtuma** potilaan sairauskertomukseen ja lisää aiheuttaja (tai todennäköisenä pitämäsi aiheuttaja) **riskiperioottiin**.
- Kerro tapahtumasta potilaalle** ja anna hänelle kirjoittamasi sairauskertomukset.
- Teo lähetä** ihotautiklinikalle jatkosehittelyä varten, aikasintaan 2 kk kuluttua

SEURAA
Mahdollisen (myöhäisen) bifasaisen reaktion vuoksi seuraa potilasta 24 h

Anafylaksiaohje 1/2011

sillä anafylaksia saattaa ilmaantua uudestaan vielä myöhemminkin.

Tyksissä on otettu mallia Norjan Bergenissä (Guttormsen AB, suullinen tieto) käytössä oleasta "anafylaksiakitistä" (Kuva 1 ja 2), jollainen on nyt Tyksin jokaisessa leikkausyksikössä ja tehosastolla. Se käsittää yhden laatikon, jossa on anafylaksian hoito-ohjeet ja veriputket tarvittavien näytteiden ottoon. Lisäksi laatikossa on valmiiksi printatut kaavakkeet, joilla anafylaktisesta reaktiosta ilmoitetaan Fimeaan sekä HUS:in Iho- ja allergiasairaalan anafylaksiarekisteriin.

Tutkimukset

Yliherkkyysoireita epäiltäessä potilaalta pitää määrittää seerumin tryptaasi. Tryptaasi on proteaasi, jota esiintyy syötösoluissa. Tryptaasia on kahta muotoa, α- sekä β-tryptaasia ja seerumin >>

Kuva 2. Tyksin anafylaksia-kitissä olevat ohjeet.

Anafylaksian saanutta potilasta pitää valvoa tehostetusti seuraavien 24–48 tuntien ajan, sillä anafylaksia saattaa ilmaantua uudestaan vielä myöhemminkin.

tryptaasi kuvastaa kokonaismäärää. α -tryptaasia vapautuu jatkuvasti ja suurentuneita pitoisuuksia tavataan mastosytoosissa, kun taas β -tryptaasia vapautuu ainoastaan syöttösolujen aktivoituaessa (11). Seerumin tryptaasiinäyte pitää ottaa 1–4 tunnin kuluessa reaktiosta ja kontrollinäyte vuorokauden kuluttua (12). Huippupitoisuudet tulevat nopeasti esiin, jo 15 minuutin – 1 tunnin kuluttua ja puoliintumisaika on lyhyt, 2,5 tuntia (9). Potilaan tietoihin pitää kirjata näytteiden ottoaika suhteessa reaktioon. Tryptaasipitoisuus voidaan määrittää myös kuolleelta potilaalta. Suomessa seerumin tryptaasipitoisuutta mitataan pelkästään HUSLAB:ssa. Näyte voidaan säilyttää huoneenlämmössä lähetystä varten. Jos näyte joutuu odottamaan analysointia, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa $+2$ – $+8$ °C:ssa, jos määrittäminen tehdään viikon kuluessa. Muussa tapauksessa näyte pitää pakastaa -20 °C:een.

Potilaalta voidaan määrittää myös kokonais-IgE, mutta spesifisiä IgE-vasta-ainemäärittäyksiä on vain muutamia ja niiden herkkyys on matala (12). Plasman histamiinipitoisuutta käytetään lähinnä tutkimustyössä ja sen määrittäminen on haastavaa mm. lyhyen puoliintumisaikan vuoksi (9) eikä sen käyttöä suositella (12).

Yliherkkyyksireaktion saaneesta potilaasta pitää tehdä myös lähete allergialaboratorioon (HUS) tai ihotautiklinikkaan, jossa potilaalle tehdään prick- ja intrakutaanitestit. Prick-testissä syöttösolut altistetaan pienelle määrälle allergeenia kun taas intrakutaanitestissä allergeenin määrä on suurempi. Prick-testit antavat jonkin verran vääriä negatiivisia tuloksia, kun taas intrakutaanitestit tuottavat useammin vääriä positiivisia tuloksia (9, 12).

Riskipotilaat

Ne potilaat, joilla on aiemmissa anestesoissa ollut yliherkkyyksireaktio, ovat vaarassa saamaan yliherkkyyksireaktion uudessakin anestesiassa, jos

yliherkkyyksireaktion aiheuttajaa ei ole selvitetty. Jos operaaation kannalta on mahdollista, leikkaus tulisi tällöin tehdä puudutuksessa (11,12), sillä todelliset puuduteaineyliherkkyydet ovat äärimmäisen harvinaisia.

Potilaille, jotka ovat atooppisia tai jotka ovat allergisia avokadolle, banaanille, kiwille, ananakselle tai papajaille, on ristireagoinnin vuoksi lisääntynyt yliherkkyys lateksia kohtaan (*latex-fruit syndrome*) (11).

Pitkään on ollut vallalla käsitys, että propofolia ei saisi antaa potilaille, joilla on kananmuna-, soija- tai maapähkinäallergia. Tämä käsitys on väärä ja propofolia on turvallisesti annettu näillekin potilaille ilman yliherkkyyksireaktioita (17–19).

Ilmoitukset

Yliherkkyyksireaktion saanutta potilasta pitää informoida tapahtuneesta ja tapahtuneesta pitää dokumentoida hyvin potilaan sairaskertomuksiin. Potilaalle pitää antaa tapahtuneesta myös kirjallinen selvitys. Yliherkkyyksireaktiosta pitää tehdä myös ilmoitus Fimealle, ohjeet löytyvät Fimean sivustolta www.fimea.fi/lait_ ja_ohjeet/ohjeet. Ilmoituksen voi tehdä sähköisesti joko Fimnetin kautta (www.fimnet.fi/cl/fimeahava/login) tai Fimean lomakkeella 720 (www.fimea.fi ► lomakkeet ► Haittavaikutusilmoituslomakkeet, pdf). Suomessa HUS:n iho- ja allergiasairaala ylläpitää anafylaksia-rekisteriä, jonne reaktiosta pitää ilmoittaa heidän omalla lomakkeellaan (www.hus.fi ► ammattilaiselle ► allergiatutkimuskeskus ► anafylaksia-rekisteri ► ilmoitus vaikeasta allergiareaktiosta). ■

Viitteet

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, ym. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–37.
2. Mertes P-M, Alla F, Tréchet P, ym. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 366–73.

3. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, ym. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102: 897–903.
4. Gibbs NM, Sadleir PH, Clarke RC, Platt PR. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000-2009. *Br J Anaesth* 2013; 111: 589–93.
5. Reitter M, Petitpain N, Latafche C, ym. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014; 69: 954–59.
6. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy* 2010; 95: 180–9.
7. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1: 466–9.
8. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Anaphylactoi GDR. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536–45.
9. Salo M, Takala R. Äkillinen vakava yliherkkyysoireyksiö. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, 848–58. Duodecim, Helsinki, 2014.
10. Laxenaire MC, Mertes PM, Anaphylactoid GER. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549–58.
11. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009; 111: 1141–50.
12. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, ym. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 655–70.
13. Soar J, Perkins GD, Abbas G, ym. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010; 81: 1400–33.
14. McDonnell NJ, Pavy TJG, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 199–201.
15. Takazawa T, Tomita Y, Yoshida N, ym. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 92.
16. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014; 69: 1251–7.
17. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 320–5.
18. Molina-Infante J, Arias A, Vara-Brenes D, ym. Propofol administration is safe in adult eosinophilic esophagitis patients sensitized to egg, soy, or peanut. *Allergy* 2014; 69: 388–94.
19. Savolainen J, Aantaa R, Mäkelä M, Olkkola KT. Propofoli ja ruoka-aineallergiat. *Finnanest* 2015; 48: 226–8.