

Anafylaxi

Nationellt vårdprogram

SFFA

SVENSKA FÖRENINGEN FÖR ALLERGOLOGI
SWEDISH ASSOCIATION FOR ALLERGOLOGY

2024

Innehållsförteckning

Inledning.....	3
Arbetsgrupp.....	4
Sammanfattning.....	5
Del 1 - Bakgrund.....	6
Definition.....	6
Epidemiologi.....	7
Patofysiologi.....	8
Utlösande orsaker & samverkande faktorer.....	10
Riskfaktorer och riskindivider.....	12
Diagnoskriterier.....	13
Del 2 - Akut omhändertagande.....	15
Klinisk bild.....	15
Förlopp.....	17
Differentialdiagnostik.....	19
Behandling vid det akuta insjuknandet.....	21
Utredning i samband med det akuta insjuknandet.....	25
Observation.....	25
Hemskrivning.....	25
Del 3 - Långsiktigt omhändertagande.....	27
Utredning.....	27
Långsiktig behandlingsstrategi.....	30
Del 4 – Anafylaxi vid särskilda situationer och tillstånd.....	33
Mastcellssjukdomar och anafylaxi.....	33
AIT-utlöst anafylaxi.....	35
Perioperativ anafylaxi.....	37
Användbara länkar inom ämnesområdet.....	39
Referenser.....	40
Appendix.....	46
Appendix 1: Checklista för patientutbildning vid anafylaxi & förskrivning av adrenalinautoinjektor.....	46
Appendix 2: Patientinformation anafylaxi.....	47
Appendix 3: Personlig vårdplan.....	48

Inledning

Alla som arbetar inom vården, oavsett inriktning kommer med stor sannolikhet under yrkeslivet ta hand om patienter med anafylaxi. Utifrån detta är det viktigt att det finns lättförståeliga och uppdaterade riktlinjer för hur anafylaxi handläggs, både utifrån det akuta perspektivet och det mer långsiktiga omhändertagandet.

På uppdrag av Svenska Föreningen För Allergologi (SFFA) togs första versionen av dessa riktlinjer fram 2009, därefter har uppdateringar gjorts 2013 och 2015. Eftersom utvecklingen inom anafylaxiområdet går fort framåt så presenterar vi nu en omfattande revidering av de tidigare riktlinjerna, byggt på de senaste årens kunskapsutveckling.

Revideringarna fokuserar främst på att tydliggöra de diagnostiska kriterierna för anafylaxi samt förtydligande av indikationen för adrenalinbehandling. Vårt huvudsyfte med det nya dokumentet var att vara mer flexibla med adrenalinbehandling, det vill säga att vi föredrar att behandla fler patienter med adrenalin än färre. Utöver det har arbetsgruppen valt att inte längre rekommendera rutinmässig steroidbehandling vid akut anafylaxi. Användningen av kortison har ifrågasatts allt mer under de senaste åren eftersom det inte har någon akut insättande effekt vid behandling av anafylaxi. Dessutom visar nyare studier att bifasiska reaktioner kan inträffa trots administrering av kortikosteroider.

Arbetsgruppen har också konstaterat att den tidigare använda svårighetsgraderingen inte underlättade diagnos av anafylaxi eller bedömning av indikation för adrenalinbehandling. Trots att de diagnostiska kriterierna för anafylaxi är tydliga, är dess svårighetsgrad fortfarande föremål för debatt. Avsaknaden av ett globalt vedertaget graderingssystem kan leda till variationer i hur anafylaxi bedöms och behandlas internationellt. Olika publicerade klassificeringar ger varierande poäng, vilket innebär att samma reaktion kan bedömas olika beroende på vilken klassificering som används. Därför har denna gradering tagits bort vid uppdateringen. Även om gradering kan vara betydelsefull för studier, särskilt vid provokationsstudier, används inte samma graderingssystem för födo-, läkemedels- och insektutlösta anafylaxier i dagsläget, vilket i sin tur kan påverka forskningsresultat. I det aktuella läget är det av stor vikt att fortsätta arbeta mot att utveckla och implementera ett enhetligt graderingssystem som kan användas konsekvent för olika typer av anafylaxier.

Vi vill härmed uttrycka vår djupa tacksamhet till den tidigare arbetsgruppen för deras ovärderliga och betydelsefulla insatser. Vi vill också framföra vårt tack till Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård, Svenska Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin, Svensk Förening för Akutsjukvård, Svensk Förening för Otorhinolaryngologi, Svensk Förening för Allmänmedicin, Svensk Förening för Medicinsk Radiologi, samt medlemmar i SFFAs-styrelse och vissa sakkunniga personer för deras konstruktiva återkoppling som hjälpt oss att ytterligare förbättra detta dokument.

Slutligen, genom dessa justeringar strävar vi efter att förbättra patientvården och minska risken för allvarliga komplikationer till följd av anafylaxi.

Theo Gülen
Ordförande i anafylaxigruppen
Stockholm, september 2024.

Arbetsgrupp

Theo Gülen, ordförande

Docent, överläkare, specialist i klinisk immunologi, allergologi och internmedicin
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Shadi Hägg, sekreterare

Med dr, specialist i allergologi samt intern-och lungmedicin, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Marit Westman

Med dr, specialist i allergologi samt öron-näsa-halssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset,
Stockholm

Ilia Brooke

Specialist i akutsjukvård och internmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Björn Stridh

Specialist i allmänmedicin, Kry Vårdcentral Gallerian, Stockholm

Daiva Helander

Specialist i barn-och ungdomsallergologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Jonas Tunelli

Specialist i anesthesi-och intensivvård, Sophiahemmet, Stockholm

Sammanfattning

Sammanfattande faktaruta

- Adrenalin är det viktigaste läkemedlet. Ges tidigt och intramuskulärt i låret
- Antihistamin ges när patienten är stabiliserad.
- Rutinmässig steroidbehandling vid akut anafylaxi rekommenderas inte.
- Optimalt behandlad astma minskar risken för utveckling av svår anafylaxi
- Hastig uppresning av patienter med anafylaxi kan leda till livshotande blodtrycksfall
- Vid anafylaxi ska patienten observeras minst 4 timmar efter symtomfrihet
- Diagnosen anafylaxi ska sättas enbart då diagnostiska kriterier är uppfyllda.
- Den tidigare använda svårighetsgraderingen av anafylaxi har utgått då det ej underlättar diagnos eller styrker indikation för adrenalin.
- Anafylaxi ska utredas av allergolog eller allergikunnig läkare som också tar ställning till långsiktig förskrivning av adrenalinautoinjektor
- Den som förskriver adrenalinautoinjektor måste också se till att patienten (och anhörig) får information om handhavande
- Behandling med 3 dagars peroralt antihistamin rekommenderas efter anafylaxi

Del 1 - Bakgrund

Definition

Anafylaxi är den allvarligaste kliniska presentationen av en akut systemisk överkänslighetsreaktion. Eftersom anafylaxi omfattar en kombination av olika symtom har det varit svårt att finna en allmänt accepterad definition av begreppet vilket har medfört att patienterna inte fått adekvat diagnos eller behandling och samtidigt har det varit ett hinder för forskning inom området.

I World Allergy Organisations (WAO) senaste riktlinjer från 2020 definieras anafylaxi som en ”allvarlig systemisk överkänslighetsreaktion som vanligtvis är snabbt isättande och potentiellt livshotande”.¹ I riktlinjer från European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2021 beskrivs det att anafylaxi är ”en livshotande reaktion karakteriserad av akut tillkomst av symtom från olika organsystem och som kräver omedelbar sjukvård”.²

Vi föreslår nedanstående definitioner för anafylaxi och anafylaktisk chock för kliniskt bruk.

Anafylaxi är en akut, svår, oftast snabbt isättande systemisk överkänslighetsreaktion från flera organ-system och som är potentiellt livshotande.

Anafylaktisk chock är anafylaxi där vasopressorbehandling behövs för att hålla systoliskt blodtryck på >90 mmHg.

Epidemiologi

Att mäta och värdera epidemiologiska data är viktigt för att t.ex. upptäcka nya allergener, riskfaktorer och trendförändringar. Tyvärr finns det faktorer som försvårar bedömningen av epidemiologiska data avseende anafylaxi, såsom varierande definition av tillståndet, olika metoder och svårigheten att ensamla in data med tanke på att en stor andel av fallen inträffar utanför vårdinrättning.³

Livstidsprevalensen för anafylaxi uppskattas till mellan 0,05% och 5,1%.⁴⁻⁶ Medan 0,3% är en uppskattning av livstidsprevalensen i Europa baserat på en strukturerad genomgång av studier publicerade mellan 2000 och 2012⁵, så har varierande data rapporterats från Nordamerika (0.05-5,1%).^{6, 7}

Incidensen varierar stort mellan olika studier, från 1,5 till 112 fall per 100 000 person/år.⁸ Variationen beror dels på vilken åldersgrupp som studeras men sannolikt finns det även geografiska skillnader. En tre gånger så hög incidens har rapporterats hos barn under 4 år jämfört med andra åldersgrupper.⁸ Data från Europeiska Anafylaxiregistret visar att barn under 18 år står för mer än 25% av alla anafylaxifall, med livsmedel som dominerande utlösande orsak.⁹ Hos vuxna är insektsgift den vanligaste utlösande orsaken.

De senaste två decennierna har sjukhusinläggningar pga. anafylaxi ökat medan antalet dödsfall orsakade av anafylaxi har varit oförändrad under samma tidsperiod.¹⁰ Förklaringen till detta kan vara ett faktiskt ökat antal anafylaxier men med samtidigt förbättrad omhändertagande. Alternativt kan det vara en ökad allmän igenkänning av anafylaxisymtom ledande till ändrat sökmönster som orsak till fler sjukhusinläggningar. Incidensen av både födoämnes-, läkemedels- och insektsorsakad anafylaxi har ökat. Den största ökningen står födoämnesorsakad anafylaxi hos barn för.¹¹

Mortalitetsrisken vid anafylaxi är färre än 1 dödsfall per miljon personer och år.^{10, 12, 13} Även om födoämnesorsakad anafylaxi är vanligast bland de yngsta barnen (<5 år) så är risken för dödsfall av matallergi högst bland tonåringar och unga vuxna.^{14, 15} Hos vuxna är dock läkemedel och insektsstick vanligare utlösande faktorer vid dödsfall än livsmedel.¹⁶

Varje år avlider 1–3 människor i Sverige efter stick av geting eller bi. Sverige har inget dödsfall sekundärt till geting/bistick hos individ under 37 års ålder rapporterats¹⁷.

Patofysiologi

När det sker en aktivering av mastceller (och basofila granulocyter) leder det till frisättning av en mängd olika biokemiska mediatorer och kemotaktiska substanser. Vid aktiveringen sker degranulering snabbt (sekunder till minuter) och leder till frisättning av upplagrade mediatorer från intracellulära granula, såsom histamin, proteaser (t.ex. tryptas, kymas) och cytokiner (t.ex. TNF, IL4).^{18, 19} Något långsammare (inom 15 min) sker en sekretion av nybildade substanser, t.ex. leukotriener, prostaglandiner och PAF (trombocyt-aktiverings faktor). De olika frisatta substanserna verkar på målorganen; hud, hjärta-kärl, luftvägar samt gastrointestinkanalen och orsakar den symtombild som ses vid anafylaxi. Efter degranulering av mastceller kan det i vissa fall, några timmar senare, ske en frisättning av nybildade cytokiner (t.ex. TNF, IL5), kemokiner (t.ex. IL8) och tillväxtfaktorer (t.ex. VEGF).^{18, 19} Dessa molekyler rekryterar andra celler till reaktionssiten och kan därmed leda till en ”senfas” av reaktionen.²⁰ Senfasen kan i vissa fall vara anafylaktisk (se bifasisk reaktion s. 17).

Trots att anafylaxi alltid innefattar en aktivering av mastceller och leder till likartad klinisk bild så finns det olika bakomliggande mekanismerna som leder fram till aktiveringen. Klassisk IgE-medierad anafylaxi är vanligast och är en immunologisk reaktion där allergen binder till allergenspecifikt IgE som redan finns bundet till IgE-receptorer (så kallad FcεR1) på mastceller och basofila granulocyter och leder till aktivering av dessa celler.²¹ Anafylaxi utlöst av livsmedel är oftast IgE-medierad.

Icke-IgE-medierad anafylaxi kan också förekomma och kan vara immunologisk eller icke-immunologisk. Relevanta immunologiska mekanismer kan vara aktivering av komplementsystemet, koagulationssystemet samt IgG-medierade reaktioner.²² Det finns också reaktioner som orsakas av direkt aktivering av mastcellen via mastcellsreceptorn MRGPRX2 (Mas-related G protein-couple receptor x2). Exempel på ämnen som kan aktivera mastceller via MRGPRX2 är vankomycin, fluorokinoloner och muskelrelaxantia.²³

Immunologiska mekanismer			Icke-Immunologiska mekanismer	Idiopatisk
IgE-medierade	Icke IgE-medierade		Direkt aktivering av mastceller	Dold eller tidigare okänd trigger? Bakomliggande mastcellssjukdom?
	IgG Komplement-aktivering	MRGPRX2 aktivering		
Livsmedel Insektsgift Läkemedel AIT Biologiska läkemedel (t.ex. monoklonala antikroppar) Latex Sädesvätska	Missmatchade blodprodukter via cytotoxiska antikroppar Intravenös tillförsel av immunoglobuliner eller dextran	Muskelrelaxantia Fluorokinoloner Vancomycin	Fysiska faktorer (fysisk, ansträngning, kyla, värme) Läkemedel (t.ex. NSAID, opioider) Röntgenkontrast	

Tabell 1: Mekanismer och exempel på utlösande faktorer för respektive mekanism.

AIT = Allergen immunterapi, NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug

Icke immunologisk anafylaxi p.g.a. direkt frisättning av mediatorer från mastceller och basofila granulocyter kan orsakas av t.ex. läkemedel, ansträngning, fysikaliska faktorer eller kontrastmedel. ASA/NSAID-läkemedel kan framkalla anafylaxi genom att hämma enzymet cyklooxygenas (COX). Denna blockering av COX leder till överproduktion av cysteinylleukotriener, vilka kan vara ansvariga för att initiera anafylaxi.²⁴

Läkemedel kan alltså orsaka anafylaxi via flera olika mekanismer; IgE-medierad, komplement-medierad, medierad via MRGPX2 receptorn och också direkt aktivering av mastceller. Exempelvis är opioider kända för att kunna aktivera mastceller direkt, vilket leder till frisättning av histamin och andra mediatorer, och kan därmed orsaka anafylaktiska reaktioner.²⁵ Samma läkemedel kan ge upphov till anafylaxi genom flera olika mekanismer.^{26, 27}

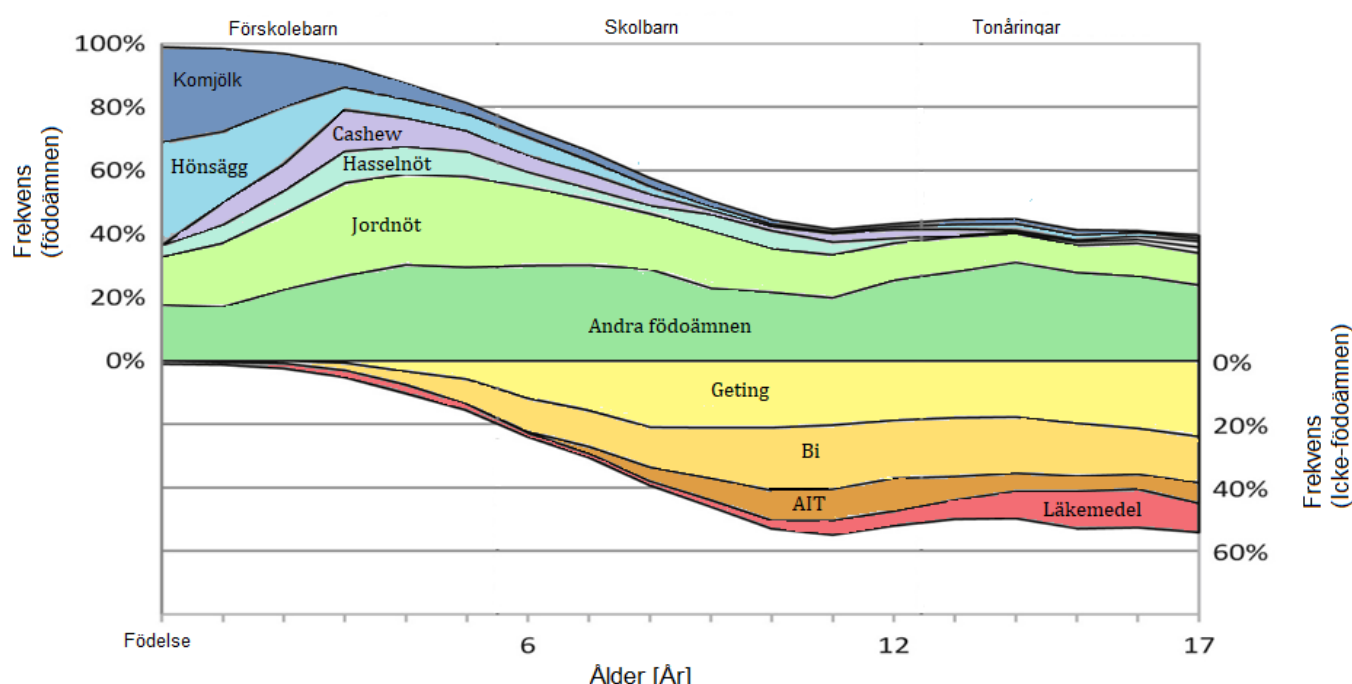
Utlösande orsaker & samverkande faktorer

Utlösande orsakar

Exponering för en triggerfaktor kan ske oralt (livsmedel, läkemedel), vid injektioner/stick (läkemedel, insekter) och via slemhinnan (t.ex. latex). De vanligaste utlösande orsakerna till anafylaxi är födoämnen, läkemedel och insektsstick.¹ Utlösande orsaker varierar med ålder samt mellan olika länder.¹

Flera studier har visat att livsmedel är den vanligaste orsaken till anafylaxi hos barn och ungdomar.^{28, 29} Hos barn i förskoleåldern är den absoluta majoriteten av fall orsakade av livsmedel; de vanligaste är ägg, mjölk, jordnötter och trädnötter.²⁸⁻³⁰ Figur 1 visar de livsmedel som orsakar anafylaxi under barndomen.

Hos vuxna är insektsstick och läkemedel de vanligaste utlösande orsakerna till anafylaxi. Nötter, jordnötter och skaldjur är de vanligaste matallergierna i den vuxna populationen.³⁰



Figur 1: Andel barn med respektive utlösande orsak till anafylaxi, anpassad från Grabenhenrich et al, 2016.²⁹ Frekvensen angivet i procent av alla fall av anafylaxi vid respektive ålder. AIT = Allergen immunterapi

I tabell 2 presenteras europeiska data över vilka utlösande orsaker som är vanligast hos barn respektive vuxna vid svår anafylaxi samt svenska data avseende barn som sökt för anafylaxi.^{29, 31-33}

Utlösande orsak	Vuxna* (%)	Barn** (%)	Barn*** (%)
Födoämne	16	66	91
Insektsstick	56	19	<1
Läkemedel	20	5	1
Övrigt	2	3	3
Okänd	6	7	3

Tabell 2 – Utlösande orsaker till anafylaxi hos barn och vuxna*
Worm 2012 och 2014*, ** Grabenhenrich 2016, *** Vetander 2012.

Det är dock viktigt att notera att data avseende frekvensen av olika utlösande faktorer varierar betydligt mellan olika studier. Vissa studier påvisar att andelen vuxna som, efter grundlig utredning, bedöms ha idiopatisk anafylaxi är stor. I genomsnitt en tredjedel av anafylaxifall hos vuxna bedöms efter utredning

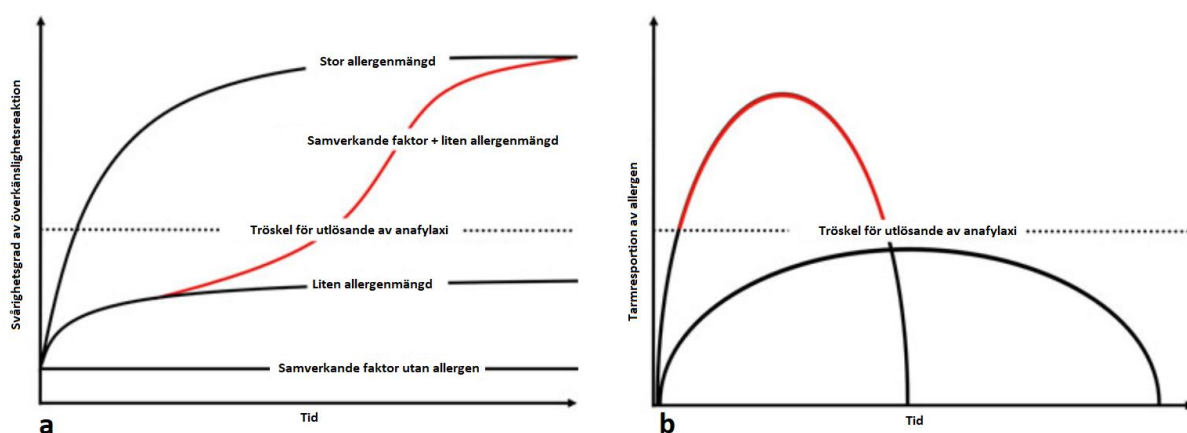
som idiopatiska medan motsvarande siffra hos barn är 10%.³⁴ En del fall av idiopatisk anafylaxi kan bero på underliggande mastcellsjukdom.^{34, 35} (se Mastcellsjukdomar och anafylaxi s.33).

De flesta fall av läkemedelsinducerad anafylaxi orsakas av NSAID och antibiotika (vanligen betalaktamer).⁸ Dessa läkemedel är dock inte de som har högst risk att trigga anafylaxi om man räknar antalet fall av anafylaxi delat på antalet givna doser. Högst risk har då transfusion av trombocyter och färskfrusen plasma, följt av rituximab (monoklonal antikropp), carboplatin (cytostatika) samt jodkontrastmedel.⁸ Genomgång av svenska biverkningsrapporter gällande anafylaxi i WHO:s biverkningsdatabas Vigibase visar att dextran toppar listan om vi inkluderar data från databasens start (1968). Men under den senaste 10-årsperioden dominerar Covid-19-vaccinerna (sannolikt beroende på utbredd användning) även om andra läkemedel som järnberedningar, infliximab, pc, joderad röntgenkontrast och NSAID också finns representerade. I biverkningsdatabasen är det dock inte alltid säkerhetsställt om det rapporterade läkemedlet är den utlösande faktorn då det ej framkommer om efterföljande utredning av allergolog är utförd.

Samverkande faktorer

Enligt vissa studier har s.k. samverkande faktorer en avgörande roll vid ungefär 30% av anafylaxier hos vuxna och 18% hos barn³⁶⁻³⁹. Det finns dock motstridiga data avseende betydelsen av samverkande faktorer.⁴⁰ En samverkande faktor tros kunna påverka svårighetsgraden av en allergisk reaktion på olika sätt. Den samverkande faktorn kan göra så att ett allergen som vanligtvis ger en mild reaktion i kombination med faktorn istället ger anafylaxi (figur 2a).³⁸ Vissa samverkande faktorer, såsom alkohol och ansträngning, kan öka tarmens allergenuptag vilket leder till en högre koncentration av allergenet vilket gör att även intag av små mängder allergen kan nå över tröskeln för att utlösa anafylaxi (figur 2b). En förklaringsmodell med starkt kliniskt stöd är att det ibland krävs en kombination av flera samverkande faktorer för att en reaktion ska utvecklas.

Hos vuxna anses de viktigaste samverkande faktorerna vara alkohol, läkemedel och fysisk aktivitet och hos barn är fysisk aktivitet och infektioner vanligast.⁴¹ Ett ovanligt tillstånd är ”ansträngningsutlöst anafylaxi” (*eng exercise induced anaphylaxis (EIA)*) där anafylaxi utlöses av fysisk ansträngning. Hos de flesta med EIA sker detta endast efter ansträngning som föregås av intag av vissa livsmedel och benämns då födoämnesberoende ansträngningsutlöst anafylaxi (*eng food-dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA)*).⁴² Reaktionen kan komma vid ansträngning 1-4 timmar efter intaget av födoämnet. Vete är den vanligaste orsaken till FDEIA men fall med andra spannmål, skaldjur och jordnöt har också rapporterats.⁴²



Figur 2 a & b– tröskel/dosmodell för samverkande faktorer. Anpassad från Wölbing, 2013³⁶

Risikfaktorer och riskindivider

Anamnes på tidigare anafylaxi är en riskfaktor för återinsjuknande i anafylaxi. Hjärtkärlsjukdom hos vuxna, inte minst hos äldre individer, ökar risken för att inte överleva den cirkulatoriska belastning som en anafylaxi kan innebära.¹⁵ Det gäller också komorbiditet med svår KOL/astma, som kan medföra en ökad respiratorisk belastning vid anafylaxi.

Det är svårt att säkert förutsäga vilka personer med matallergi som riskerar att drabbas av anafylaxi. Svår astma hos individer med födoämnesallergi kan öka risken för bronkospasm som en del av anafylaxin.⁴³ Dessutom finns det evidens för att sedan tidigare känd matallergi, okontrollerad astma, yngre ålder (<40 år), samverkande faktorer (såsom ansträngning), läkemedel (betablockare, ACE-hämmare, NSAID) och vissa allergifenotyper (tex, persisterande mjölkproteinallergi) är riskfaktorer för anafylaxi av livsmedel vid matallergi.^{44, 45} Allvarliga symtom är ovanliga vid intag som understiger ett milligram av ett livsmedelsallergen men i övrigt är förhållandet mellan dos och grad av reaktion inte helt säkert fastställt.^{44, 46}

Medicinering med betareceptorblockare minskar effekten av adrenalin och försvårar därigenom behandlingen av anafylaxi och kan därigenom leda till svårare reaktioner.⁴⁷ Även behandling med ACE-hämmare är en riskfaktor för svårare reaktioner, sannolikt genom att minska nedbrytningen av vissa mediatorer (t.ex. bradykinin).^{48, 49}

På senare år har det blivit allt tydligare att personer med mastcellssjukdomar, såsom mastocytos, har en ökad benägenhet att utveckla anafylaxi, särskilt med allvarlig kardiovaskulär påverkan.³⁵ Därför är det avgörande att tidigt identifiera personer med mastcellssjukdomar (se Mastcellssjukdomar och anafylaxi, s. 33)

Tabell 3 visar exempel på samverkande faktorer, komorbiditeter samt andra faktorer som kan inverka negativt på det kliniska förloppet vid anafylaxi.

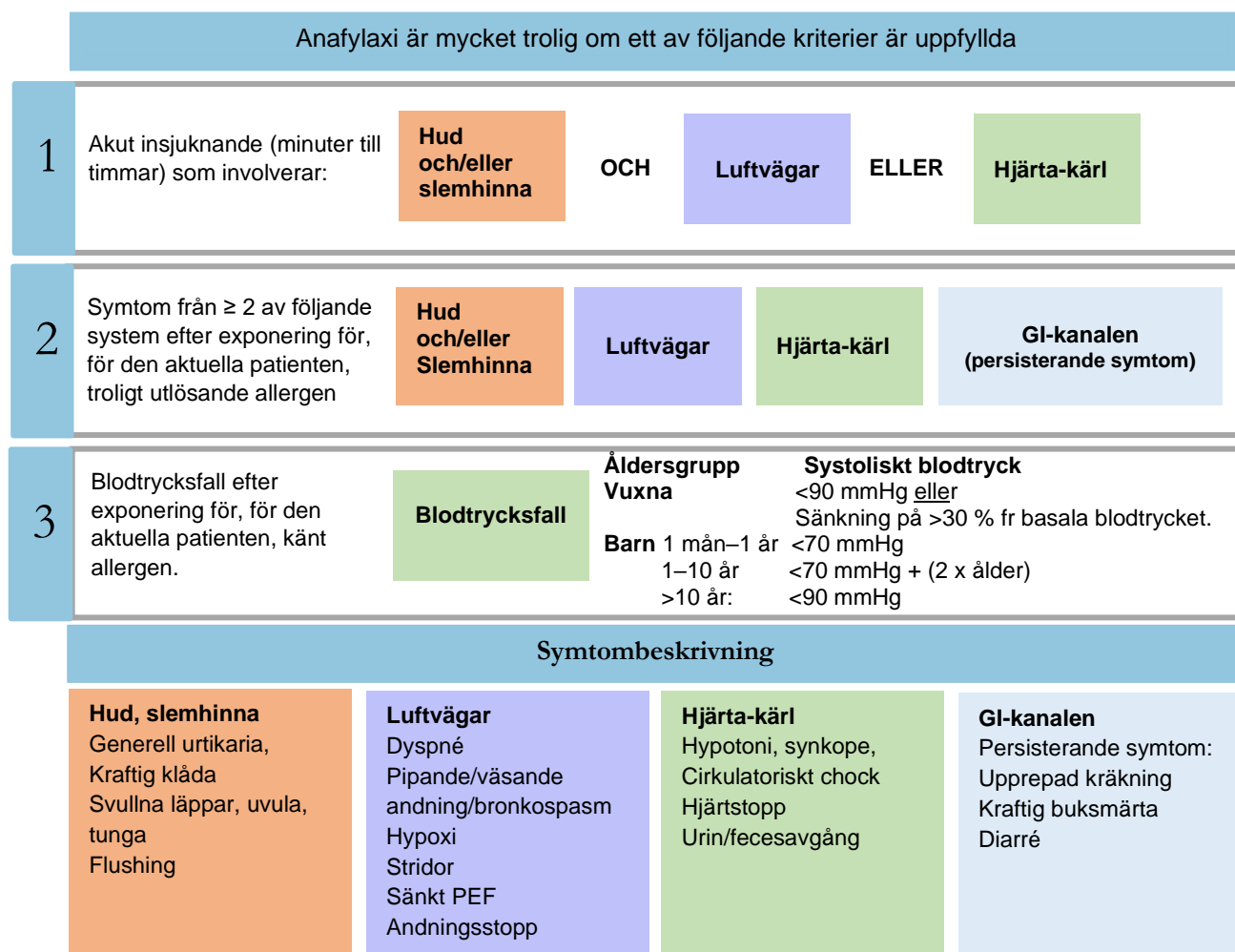
Samverkande faktorer	Komorbiditet	Övriga faktorer
Fysisk ansträngning	Astma och KOL	Stigande ålder
Pågående infektion	Kardiovaskulär sjukdom	Manligt kön
Intag av vissa läkemedel (t.ex. NSAID)	Mastcellssjukdomar	Anamnes på tidigare anafylaxi
Psykologisk stress		Exponeringssätt
Alkoholintag		Typ av allergen

Tabell 3 – Faktorer som kan påverka det kliniska förloppet av anafylaxi negativt (anpassad från Ring et al 2021)⁵⁰

NSAID = Non-steroidal antiinflammatory drug. KOL: Kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Diagnoskriterier

Tidigare saknades universellt accepterade diagnoskriterier för anafylaxi, emellertid samarbetade olika internationella organisationer och experter inom området i fastställandet av nya kliniska diagnoskriterier vid en konferens 2005.⁵¹ De s.k. ”NIAID/FAAN* kliniska kriterierna för anafylaxi” har både retrospektivt och prospektivt validerats och har funnits ha en hög sensitivitet (95%) med en något lägre specificitet (71%).^{52, 53}



Figur 3: NIAID/FAAN kliniska kriterier för anafylaxi (Sampson et al 2006).⁴⁹
PEF= Peak Expiratory Flow. GI=Gastrointestinal

Eftersom majoriteten av alla anafylaxier omfattar hudsymtom fångar första kriteriet upp en potentiell anafylaxi hos patienter där patientens allergiska ”status” och orsaken till reaktionen är okänd.⁵¹ Det andra kriteriet kan diagnosticera fall där misstänkt utlösande allergen finns men där hudsymtom saknas medan det tredje kriteriet identifierar de ovanliga fall där exponering för känt allergen endast ger allvarlig hypotension.⁵¹

Anafylaxi inkluderar således i princip alltid en respiratorisk (t.ex. dyspné, ronki/bronkospasm, stridor, sänkt PEF eller hypoxi) och/eller kardiovaskulär påverkan ledande till t.ex hypotoni, syncope och urin/fecesavgång. Man ser dessutom vanligen symtom från hud (t.ex. urtikaria, klåda, flushing), slemhinnor (svullna läppar, tunga, uvula) och magtarmkanalen (krampaktig buksmärta, upprepade kräkningar, diarré). Enbart urtikaria, angioödem, rinokonjunktivit eller lindriga gastrointestinala symtom, är således inte anafylaxi.

*NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network

Diagnoskoder

Eftersom diagnoserna i ICD-10 inte beskriver överkänslighetsreaktionerna väl så kan originaltexten vara missvisande. Det är därför viktigt att korrekt diagnoskod skrivs ut i klartext. Orsakskod ska anges som tillägg i de fall det rör sig om känt eller ännu okänt ämne som orsak till reaktionen. Orsakskodstexten ska inte skrivas ut. T-koderna används i samband med det akuta insjuknandet medan z-koden används retrospektivt.

Diagnoskod	Tilläggskod
T78.4 Allergisk/överkänslighetsreaktion	X58.99 - Känt ämne, plats UNS.
T78.0 Anafylaxi av (födoämne)	X59.99 - Okänt ämne
T88.6 Anafylaxi av (läkemedel)	Y57.9 - Läkemedel terapeutiskt bruk som orsak till ogynnsam effekt
T78.2 Anafylaxi UNS	X59.99 När X kod krävs vid tex urtikaria och/eller angioödem diagnos
Z91.0G Tidigare anafylaktisk reaktion	X23.9 - Kontakt med bålgetingar, getingar och bin

Tabell 4 – Diagnoskoder vid anafylaxi enligt ICD-10.

Exempel på koder vid akuta vårdtillfällen:

Anafylaxi av getingstick får diagnoskoden T78.2 och orsakskoden X23.9

Anafylaxi av läkemedel får diagnoskoden T88.6 med orsakskoden Y57.9 och ATC-kod för läkemedlet

Anafylaxi av jordnöt får diagnoskoden T78.0 och orsakskoden X58.99.

Del 2 - Akut omhändertagande

Klinisk bild

Anafylaxi karakteriseras av att flera organsystem är involverade. Reaktionen ger alltid kraftig allmänpåverkan, och vanligtvis ses objektiva tecken på sviktande andning och/eller cirkulation. Anafylaxi är ofta, men inte alltid, associerad med hud-och slemhinneförändringar. Vid över 90% av anafylaxifallen förekommer urtikaria, angioödem och klåda⁵⁴. Vanligt är också symtom från magtarmkanal och centrala nervsystemet. Intensiteten av symtomen kan variera i olika organsystem. Figur 4 visar de olika symtomen som kan förekomma vid anafylaxi.

Anafylaxi är nästan alltid oväntad och kräver omedelbar behandling för att undvika ett letalt förlopp orsakat av luftvägsobstruktion och/eller kardiovaskulär kollaps. De vanligaste initiala symtomen, oavsett utlösande orsak, är urtikaria, angioödem och klåda. Ett annat tidigt tecken, särskilt vid anafylaxi utlöst av mat, är en metallisk/stickande/pirrande känsla i munnen, klåda och ”myrkrypningar” i handflator/fotsulor/hörselgångar/hårbotten, svullnad av läppar, munslemhinna, gom och farynx.^{55, 56} Rodnad och värmekänsla i ansiktet och på halsen är andra tidiga anafylaxisymtom.^{55, 56} Ofta förekommer rikligt flödande snuva och nästäppa samt tecken på svullnad i larynx med heshet och hackande/skällande hosta och många utvecklar andningssvårigheter. Ungefär en tredjedel av anafylaxifallen får även gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkning, diarré och magkramper som då kan dominera symtombilden.⁵⁷ Kardiovaskulära symtom med blodtrycksfall kan följa, men kan i mycket svåra fall även utgöra initiala symtom och kan då försvåra diagnosen.⁵⁸

Allmänna symtom som tecken på cerebral påverkan, till exempel rastlöshet, oro, uttalad trötthet, svimnings- och katastrofkänsla, förvirring och medvetlöshet kan också förekomma vid anafylaxi.⁵⁸

Anafylaxi kan ge svåra kardiovaskulära symtom med bl.a. blodtrycksfall och/eller uttalad bronkobstruktion. Barn har en större förmåga än äldre personer att kompensera kardiovaskulära effekter, vilket kan förklara den lägre dödligheten hos barn och ungdomar vid anafylaxi, särskilt orsakat av bi- och getingstick och läkemedel⁵⁹. Vid svår födoämnesallergisk reaktion hos barn och ungdomar är bronkobstruktion ett vanligt och ibland svårbehandlat symtom. I denna åldersgrupp är orsaken till dödsfall vid anafylaxi oftare respiratorisk än kardiovaskulär.⁶⁰

Klåda i gom och hals ses ofta hos pollenallergiker i samband med förtäring av nötter, råa frukter och grönsaker, så kallat oralt allergisyndrom (OAS).⁶¹ Symtomen är huvudsakligen lindriga och ska inte förväxlas med tidiga tecken på anafylaxi.

Det är viktigt att komma ihåg att vid anafylaxi kan starttiden för symtom, sekvensen i vilken symtomen uppträder, samt svårighetsgraden av dessa symtom skilja sig åt mellan olika individer. Dessutom kan variationer förekomma hos en och samma individ vid olika tillfällen eller när de utsätts för olika allergiframkallande ämnen.

Glöm inte att anafylaxi enbart diagnosticerats enligt diagnoskriterierna (s. 13)

Symtom som kan förekomma vid anafylaxi

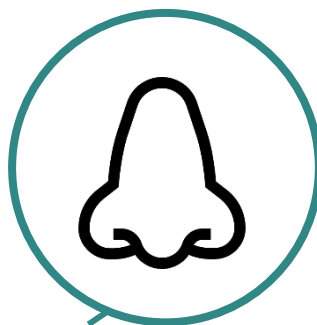
Centrala nervsystemet

Svinnings- och katastrofkänsla
Rastlöshet
Oro
Uttalad trötthet
Förvirring



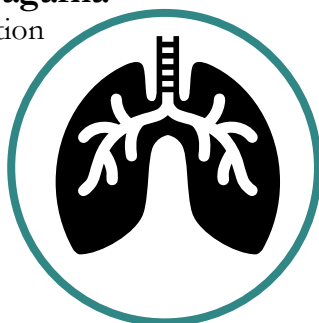
Övre luftvägarna

Rinnande näsa
Nysningar
Angioödem
Stridor



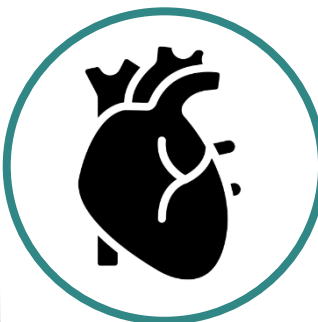
Nedre luftvägarna

Bronkobstruktion
Hosta
Dyspné
Hypoxi



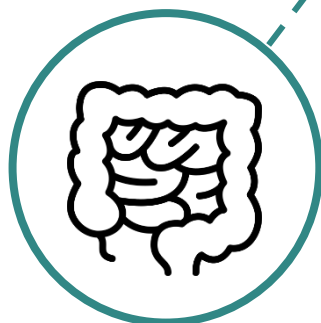
Kardiovaskulärt

Hypotension
Takykardi
Yrsel
Ostadighetskänsla
Synkope
Urin/fecesavgång



GI-kanalen

Illamående
Kräkning
Magkramper
Diarré



Hud

Flushing
Urtikaria
Klåda
Angioödem



Figur 4 – Symtom som kan förekomma vid anafylaxi

Förlopp

Varierande förlopp kan ses vid anafylaxi. Vanligtvis kommer symtomen efter minuter upp till en timme (maximalt några timmar) efter allergenkontakt och tilltar med varierande hastighet för att sedan successivt klinga av inom några timmar till ett dygn. Genomsnittlig tid för utveckling av hjärt-eller andningsstopp vid anafylaxi orsakat av intravenösa läkemedel och röntgenkontrast är ungefär 5 minuter, för getinggift 15 minuter och vid anafylaxi orsakat av livsmedel 30 minuter.⁵⁹ Läkemedelsutlöst anafylaxi uppkommer i regel inom 1 timme efter senaste dos.^{26,27}

Majoriteten av reaktioner på livsmedel inträffar inom 2 timmar efter intaget. I en europeisk registerstudie skedde 50% av reaktionerna inom 10 minuter efter intag och 95% inom 2 timmar.⁹ Ett undantag från detta är ansträngningsutlöst födoämnesrelaterad anafylaxi då kan symtomen inträffa vid fysisk ansträngning ända upp till 4 timmar efter intag av det orsakande födoämnet och sedan följa något av ovan beskrivna förlopp.⁶² Även vid köttallergi (alfa-gal syndrom) kan reaktionen vara fördröjt och symtom kan komma 3-8 timmar efter intag av rött kött⁶³.

För närvarande finns inget sätt att förutse reaktionens förlopp hos den enskilda patienten. Ju snabbare symtomen uppträder och ju fler organ som engageras tidigt, desto större är sannolikheten att reaktionen kommer att bli allvarlig och till och med livshotande.⁶⁴ Ungefär 1/10 av patienter med anafylaxi utvecklar anafylaktisk chock⁶⁵. Tidig administration av adrenalin kan bryta reaktionen.

Om patienten har kvarvarande anafylaxi fyra timmar efter insjuknandet bedöms den som *persisterande*, oberoende om behandling har givits eller ej⁶⁶. En (behandlings-)refraktär anafylaxi är en anafylaxi som kvarstår trots att adekvat behandling är given inklusive flera doser adrenalin.

Persisterande anafylaxi är mycket trolig när följande kriterium uppfylls:

Symtom och/eller statusfynd som uppfyller diagnoskriterierna för anafylaxi som kvarstår i minst 4 timmar.

Refraktär anafylaxi är mycket trolig när följande två kriterier uppfylls:

- 1 - Förekomst av anafylaxi efter lämplig dosering av adrenalin och symtomriktad medicinsk behandling (till exempel intravenös vätskebolus vid hypotension).
- 2 - Den initiala reaktionen måste behandlas med 3 eller fler lämpliga doser adrenalin (eller start av en intravenös adrenalininfusion).

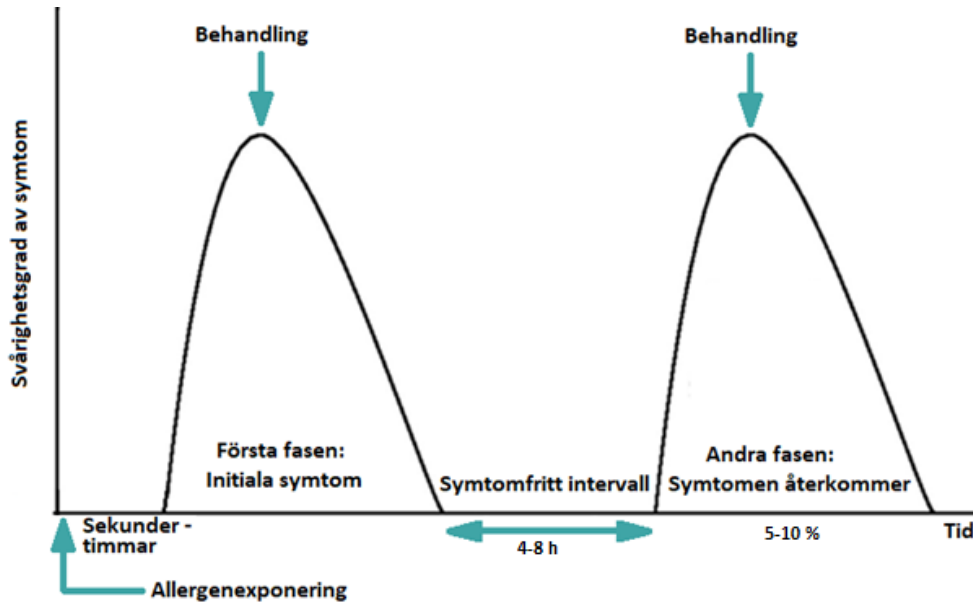
Bifasisk anafylaxi är mycket trolig när alla fyra av följande uppfylls:

1. Den nya reaktionen måste uppfylla diagnoskriterierna för anafylaxi
2. De ursprungliga symtomen och/eller statusfynden måste helt försvinna innan de nya symtomen uppstår.
3. Ingen ny allergenexponering får ske innan de nya symtomen uppstår.
4. De nya symtomen och/eller statusfynden måste inträffa inom 1–48 timmar efter fullständigt försvinnande av de initiala symtomen/statusfynden.

Figur 5. Kliniska kriterier för diagnos av persisterande, refraktär och bifasisk anafylaxi. Anpassad från Dribin, 2020⁶⁴

De flesta fall av anafylaxi följer ovan nämnda förlopp med snabb insjuknande och är successivt avklingande inom några timmar och är således *unifasiska*. Vissa patienter kan dock återfå symtom som uppfyller kriterierna för anafylaxi efter en symtomfri period och utan förnyad exponering för den ursprungliga utlösande faktorn. Ett sådant förlopp beskrivs som *bifasisk* och den andra fasen kommer vanligtvis efter 4–8 symtomfria timmar men kan i undantagsfall komma efter upp till 48 timmars symtomfrihet (1–48 h)⁶⁶ (se figur 6⁶⁷). Bifasiska reaktioner är vanligare ju svårare den initiala reaktionen

varit och ju senare behandling med adrenalin getts. Dock finns det inget bra sätt att förutsäga vilka patienter med anafylaxi som kommer utveckla en bifasisk reaktion. I vissa fall kan senreaktionen vara svårare än den initiala reaktionen och t.o.m. ha dödlig utgång. Ungefär 5–10 % av alla anafylaxier har ett bifasiskt förlopp.⁶⁸⁻⁷⁰ I vissa fall kan återkommande symtom uppstå vid livsmedelsreaktioner, vilket beror på ökad intestinal absorption av kvarvarande allergener i tarmarna.⁷¹



Figur 6. Schematisk presentation av anafylaxi med bifasiskt förlopp (Anpassad från Day, Ellis, 2003⁶⁵)

Differentialdiagnostik

Att diagnosticera anafylaxi kan vara enkelt när det finns en tydlig anamnes på exponering till ett för patienten känt allergen, tydligt förlopp och symtombild. I andra fall kan diagnosen vara svårare att ställa. De symtom som kommer vid anafylaxi överlappar med många andra sjukdomar vilket ibland kan orsaka problem. Vanliga åkommor som kan likna anafylaxi i symtombilden är akut astma, akut generaliserad urtikaria och angioödem, panikattack och oklar synkope.

De vanligaste differentialdiagnoserna

- Akut astma
- Akut generaliserad urtikaria & angioödem
- Panikångestattack
- Synkope

Andra tänkbara diagnoser är:

Respiratoriska orsaker

Akut astmaförsämring
Aspiration
Främmande kropp
Lungembolisering
Epiglottit
Larynxödem
Pneumothorax
Pseudokrupp

Endokrina orsaker

Hypoglykemi
Neuroendokrina tumörer

Psykogena orsaker

Hyperventilation
Panikattack
Münchhausens syndrom
Somatoformt syndrom

Mastcellsjukdomar

Mastocytos

Chock

Hypovolemisk (t.ex. vid blödning)
Kardiogen
Distributiv (t.ex. sepsis)

Hjärta-kärl

Akut blodtrycksfall
Arytmi
Hjärtinfarkt

Neurologiska orsaker

Krampanfall
Stroke
Dysautonomi (t ex. POTS)

Övriga orsaker

Generaliserad urtikaria
Angioödem/Hereditärt angioödem
Histaminintoxikation
Virusinfektioner hos barn med urtikaria & andningsbesvär

Plötsligt väsande andning, hosta och andfåddhet kan vara en del av en anafylaxi eller uppträda isolerat vid en akut astmaförsämring. Akut urtikaria/angioödem kan uppträda separat eller som del av anafylaxi. Under en panikattack kan patienten uppleva andfåddhet, svettningar, hjärtklappning, globuskänsla, GI-symtom och yrsel. Dessa är symtom som också kan finnas vid anafylaxi.

Synkope innebär ett minskat cerebralt blodflöde som leder till en övergående förlust av medvetande och muskeltonus. Synkope kan vara en del av en av anafylaxi men andra orsaker till synkope är vanligt. Den vanligaste orsaken till synkope är vasovagal reaktion. Andra orsaker kan vara kardiella (t.ex. orsakat av arytm) eller orsakade av ortostatiskt blodtrycksfall (dysautonomi). Vid vasovagal reaktion är medvetandeförlusten snabbt övergående när patienten lagts ner. Ibland kan det vara svårt att differentiera mellan vasovagal reaktion och anafylaxi, särskilt då det inträffar i samband med läkemedelsinjektion såsom vaccination. En sammanfattning av de viktigaste kännetecknen för respektive tillstånd ses i tabell 5.

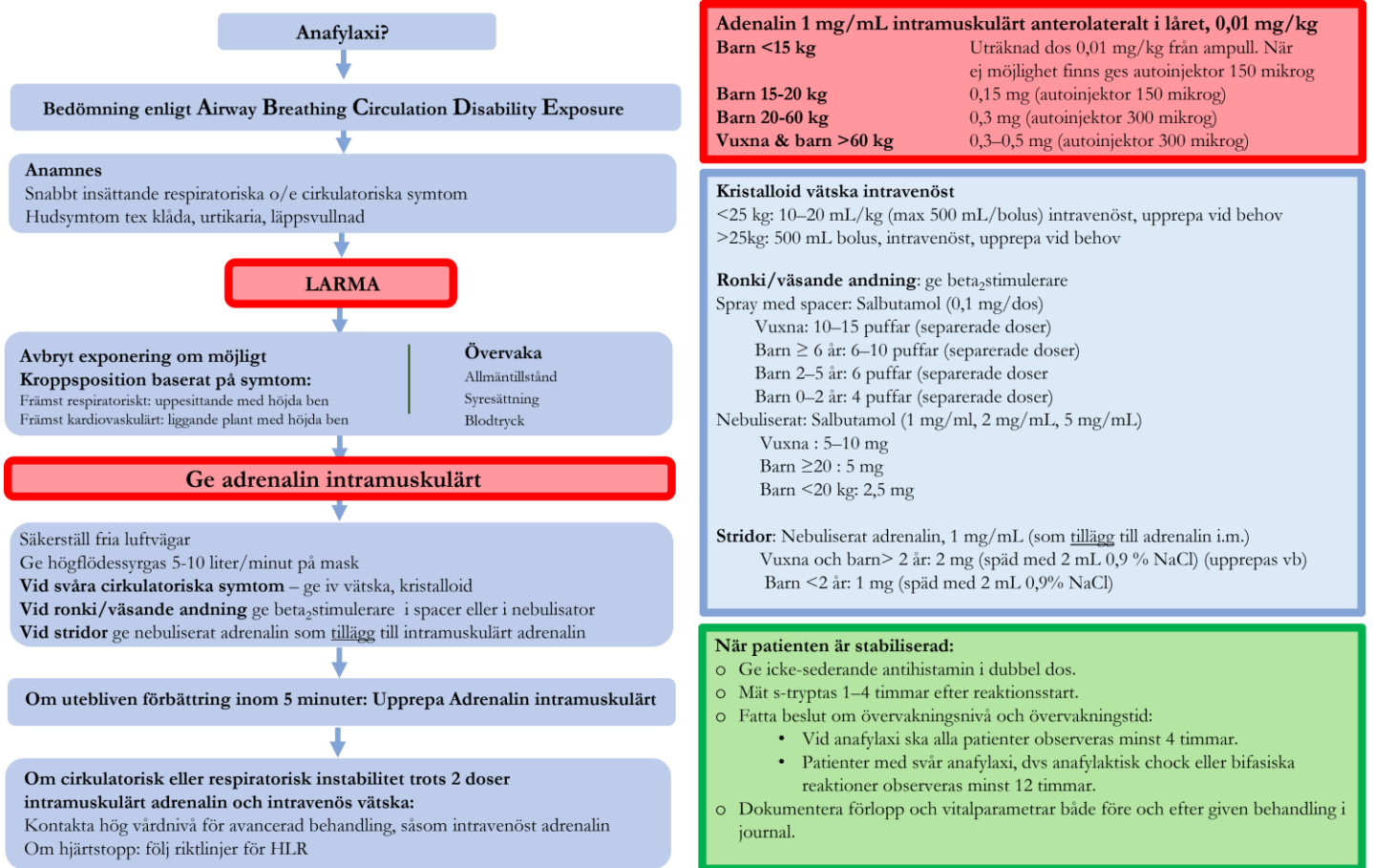
Tecken & symtom	Vasovagal reaktion	Anafylaxi
Medvetandegrad	Svimmingskänsla, yrsel, ibland medvetande förlust.	Ångest som kan progrediera till medvetande förlust i allvarliga fall.
Andning	Långsam men några sekunders apné ibland	Dyspné, hosta, nysningar, ronki, stridor
Puls	Långsam och svag men regelbunden.	Snabb, svag och oregelbunden.
Hud och slemhinnor	Kallsvettig, kladdig hud, blekhet	Varm hud, kan bli kladdig och blek. >90% klåda och urtikaria. Svullnad i ansikte/tunga.
Blodtryck	Hypotension	Hypotension som kan leda till kardiovaskulär kollaps.
GI-symtom	Illamående, kräkning	Illamående, kräkning, buksmärta, diarré.
Neurologiska symtom/tecken	Föregås ofta av yrsel, att det "svartnar för ögonen"	Känsla av stark ångest och oro.
Utlösande faktorer	Rädsla, smärta och obehagliga syn- eller hörselintryck	Läkemedel, insektsstick, livsmedel m.m.

Tabell 5 – Jämförelse mellan vasovagal reaktion och anafylaxi

I vissa fall kan differentialdiagnostiken vara svår och det är lätt att missa en anafylaxi eller misstolka en annan reaktion för anafylaxi. Vid följande händelser bör man överväga anafylaxi som differentialdiagnos:

- Akut svår astma/andningsbesvär efter måltid
- Akuta gastrointestinala symtom efter måltid
- Allmän/cirkulatorisk (blodtrycksfall)/respiratorisk påverkan efter administration (särskilt parenteralt) av läkemedel
- Påträffad medvetslös/livlös person med oklar anamnes
- Generella utslag med klåda med akut debut
- Svimning utan annan säker orsak
- Förvirring med cirkulatorisk/respiratorisk påverkan eller hudengagemang
- Svimning/medvetslöshet/cirkulatorisk påverkan i samband med ansträngning särskilt inom ett par timmar efter måltid

Behandling vid det akuta insjuknandet



Figur 7 – Flödesschema för behandling av anafylaxi. Adrenalinbehandlingen initieras direkt vid reaktionsplatsen. Beroende på reaktionens förlopp kan ytterligare behandling behöva ges inom adekvat vårdnivå.

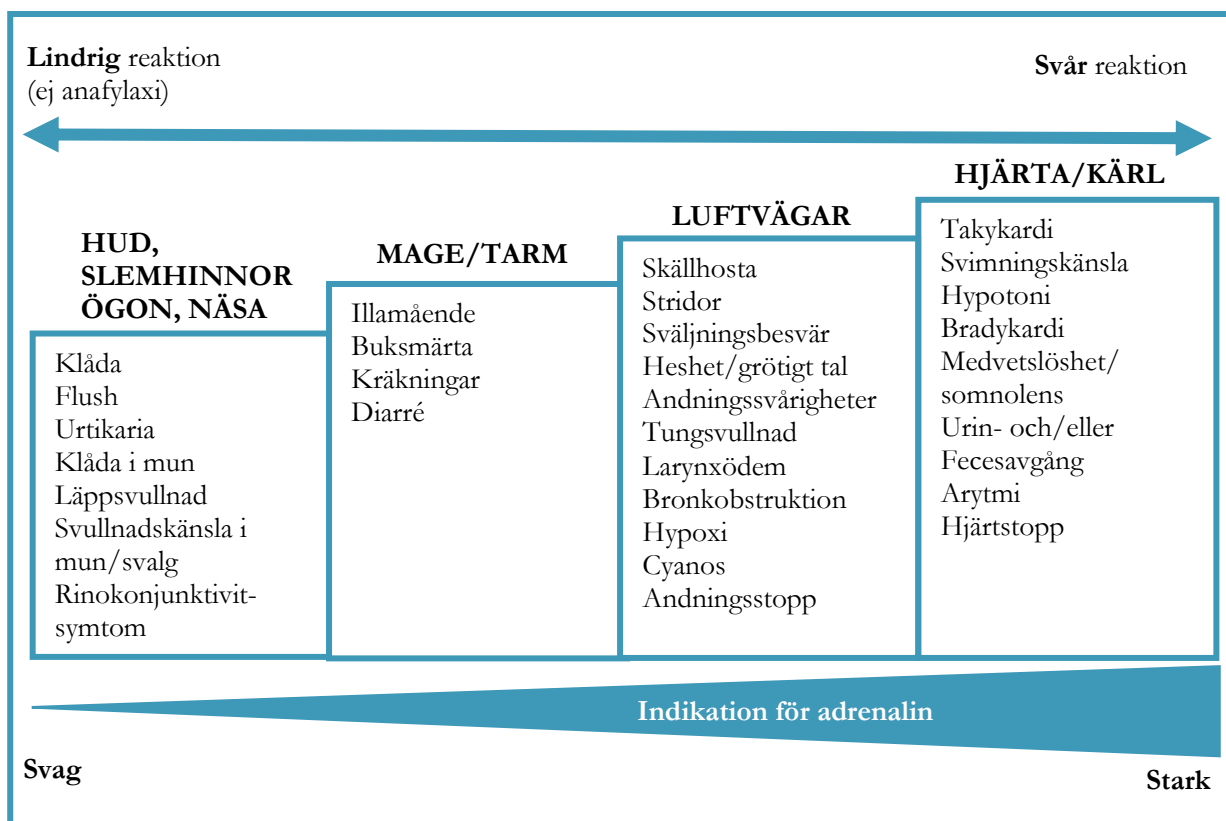
Viktigt att tänka på vid anafylaxibehandling

- Intramuskulär injektion av adrenalin i låret tidigt i förloppet är den viktigaste åtgärden vid behandling av anafylaxi.
- Vid bronkobstruktion är tidig astmabehandling viktig.
- Kroppsläge: Liggande med höjd fotända. Vid andningsbesvär/kräkning – sittande med höjd fotända. Hastig uppresning av patienter med anafylaxi kan leda till livshotande blodtrycksfall.

Adrenalin

Den enskilt viktigaste åtgärden vid behandling av anafylaxi är injektion av adrenalin intramuskulärt anterolateralt i låret så tidigt som möjligt i förloppet. Även om det, av etiska och praktiska skäl, saknas kontrollerade studier som studerar effekten av adrenalin vid anafylaxi så har flera decenniers klinisk erfarenhet visat dess effektivitet och det föreligger konsensus om att det är första linjens behandling vid anafylaxi².

Tidig administrering av adrenalin vid anafylaxi har flera effekter. Utöver symptomlindring och stabilisering av vitalparametrar motverkas den underliggande allergiska reaktionen och risken för allvarliga komplikationer minskar. Adrenalin verkar genom både alfa- och betaadrenerga receptorer⁷². Aktivering av alfa-1-adrenerga receptorer ger ökad perifer vaskulär resistens och minskat slemhinneödem. Beta-1-adrenerg aktivering ger inotropa och kronotropa effekter, vilka ökar hjärtkontraktioner och hjärtvolymen. Vidare har adrenalin beta-2-adrenerga agonistiska effekter vilket ger bronkdilatation samt nedreglering av mediatorfrisättning från mastceller och basofiler genom att öka intracellulärt cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP)⁷³.



Figur 8: Akuta allergiska reaktioner och indikation för adrenalin.

Retrospektiva studier visar en högre mortalitet hos patienter som antingen inte fått adrenalin, eller som fått det för sent i förloppet.⁵⁹ Vidare har man retrospektivt kunnat visa färre bifasiska reaktioner, färre intensivvårdsinläggningar och snabbare återhämtning vid användning adrenalin.^{74, 75} Därför bör adrenalin ges så fort som möjligt vid akuta allergiska reaktioner där **misstanke** om anafylaxi föreligger (se figur 8). Figuren visar att det i vissa fall redan vid symtom från hud och slemhinnor finns indikation för adrenalin, exempelvis en patient med matallergi som exponerats för utlösande allergen. Intramuskulär injektion av adrenalin anterolateralt i lårmuskulaturen ger snabbare och högre plasmanivåer än injektion som ges subkutant eller intramuskulärt i armen.^{76, 77}

EAACI rekommenderar användandet av autoinjektor även i sjukvårdsmiljö då det visat öka andelen korrekt givna injektioner och minska tiden till administration⁷⁵. I andra hand rekommenderas lösning

adrenalin 1 mg/mL. Den optimala dosen adrenalin för behandling av anafylaxi är inte känd men 300 mikrogram (0,3 mg) har visat sig vara effektivt för majoriteten av (vuxna) patienter.² Vid anafylaktisk chock kan en högre dos, 500 mikrogram (0,5 mg) övervägas. För barn mellan 15 och 20 kg rekommenderas 150 mikrogram (0,15 mg). Anafylaxi hos barn <7,5 kg är ovanligt men kan förekomma vid t.ex. komjölkalergi eller i samband med vaccination. På de inrättningar där det är möjligt doseras adrenalin uppdragen från ampull med uträknad viktbaserad dos för barn <15 kg. Om inte dosering från ampull är tillgänglig (t.ex. på BVC) används autoinjektor 150 mikrogram. Adrenalin autoinjektor 150 mikrogram ger upp till 200% av den rekommenderade dosen 0,01 mg/kg för de allra minsta barnen och användningen till barn som väger mindre än 7,5 kg rekommenderas endast i livshotande situationer och efter medicinsk bedömning. Det finns brist på robusta data som stöder dosrekommendationerna, och mer forskning behövs för att fastställa den optimala dosen.⁷⁸

Refraktär anafylaxi

Vid utebliven effekt bör intramuskulär adrenalininjektion upprepas var 5:e minut. Efter 2 intramuskulära injektioner kan utspätt adrenalin ges intravenöst som infusion (undantagsvis bolus), på ordination av läkare med erfarenhet av detta. Vid intravenös administration i perifer infart användes adrenalin utspätt till 0,01 mg/mL med initialt låg infusionshastighet som upptitreras beroende på behandlingssvar. Täta puls- och blodtryckskontroller, liksom EKG-övervakning är obligatorisk eftersom risken för kardiovaskulära biverkningar såsom arytmier och ischemi samt överdos är betydligt högre vid intravenös än vid intramuskulär administration.

Luftvägssymtom

Högflödessyrgas 5–10 L/min i reservoarmask.

Vid bronkobstruktion bör beta₂-stimulerare (t.ex. salbutamol) ges. Beroende på tillgången på platsen för reaktionen kan inhalationen ges nebuliserat eller via spacer.

Vid misstänkt ödem i övre luftvägarna kan administration av inhalerat adrenalin övervägas. Dock endast som **komplement till intramuskulärt adrenalin** och aldrig som enda behandlingen.

Behandling om tecken till anafylaktisk chock föreligger

Vätska tillförs i snabb infusion som Ringer-acetat eller isoton natriumklorid (ca 10 ml/kg, max 500 ml/bolus), upprepas vid behov.

Syrgas 5–10 L/min tillförs mot hypoxi (med mask till vuxna, med tratt till barn).

Beredskap ska finnas för intubation om saturationen inte kan upprätthållas och/eller vid sjunkande medvetandegrad.

Lägg patienten ner och höj fotändan.

Följ HLR-riktlinjer vid andnings- och/eller hjärtstopp.

Annan läkemedelsbehandling vid refraktär anafylaxi

Betablockare blockerar beta-1-adrenerga receptorer i hjärtat och icke-hjärtsselektiva betablockare blockerar även beta-2-adrenerga receptorer i glatt muskulatur och bronkträdet samt i perifera kärl. Detta kan leda till att effekten av adrenalin minskar vilket kan leda till terapiresistent svår hypotension, paradoxal bradykardi och svår bronkospasm. En möjlig tilläggsbehandling till adrenalin (ej som substitut!) är i dessa fall glukagon (1 mg/ml, 1–5 mg) som ges intravenöst. Glukagon kan aktivera adenylat-cyklas direkt utan att gå via betaadrenerga receptorer och har en positiv inotrop och kronotrop effekt på hjärtat. Evidensen är begränsad men det finns fallbeskrivningar som talar för gott utfall av behandlingen. Vanliga biverkningar är illamående och kräkning.

Anafylaxibehandling vid särskilda tillstånd

Gravida patienter ska behandlas på samma sätt som icke-gravida. Adrenalin ska ges intramuskulärt omedelbart. Det är extra viktigt att ge behandling med syrgas och att behandla hypotension. Den gravida patienten bör placeras halvliggande på vänster sida med höjda ben. Detta för att förebygga att livmodern komprimerar vena cava inferior med risk för försämrat venöst återflöde till hjärtat.

KOL och svår hjärtsjukdom utgör inte en kontraindikation för behandling med adrenalin. Patienter med dessa sjukdomar ska behandlas på samma sätt som andra patienter.

ACE-hämmare kan medföra ökad risk för en svårare anafylaxi, bland annat genom att hindra nedbrytningen av mediators bradykinin. Patienter som står på dessa preparat ska behandlas på samma sätt som andra patienter. Det är dock viktigt att vara beredd på att upprepade injektioner av intramuskulärt adrenalin kan behövas.

Tricykliska antidepressiva läkemedel kan enligt enstaka studier förstärka pressoreffekten av *intravenöst* adrenalin. Detta har ingen klinisk betydelse för *intramuskulär* behandling med adrenalinpenor. Patienter som står på dessa preparat ska behandlas på samma sätt som andra patienter med intramuskulärt adrenalin.

Övriga läkemedel när patienten är stabiliserad

Antihistamin har ingen roll vid den initiala behandlingen av anafylaxi men kan vara användbart för att minska symtom från huden. Antihistaminer blockerar effekten av frisatt histamin på H1-receptorn och motverkar därmed rodnad, urtikaria och vasodilatation på huden men har ingen effekt på andra potenta mediatorer såsom leukotriener. Det tar upp till 30–45 min innan antihistamin ger effekt och det kan lindra symtom såsom urtikaria och rinokonjunktivit. Antihistamin rekommenderas som tillägg till alla patienter med anafylaxi (Tabell 5).

Intravenöst antihistamin, till exempel klemastin, kan orsaka hypotension som biverkan och rekommenderas inte vid anafylaxi⁷⁹.

Kortikosteroider har tidigare ofta används vid anafylaxi med mål att minska utdragna reaktioner och förhindra bifasiska reaktioner även om evidens för effekten saknats. Användningen har senaste åren alltmer ifrågasatts då man i senare studier ser att bifasiska reaktioner inträffar trots givna kortikosteroider⁸⁰⁻⁸². Utöver det så tar det upp till 2 timmar innan kortikosteroider börjar verka.⁸³ I och med ovanstående rekommenderas inte rutinmässig användning av kortikosteroider vid behandling av anafylaxi. Hos patienter med befintlig astma med astmasymtom i samband med anafylaxi rekommenderas en stöddos orala kortikosteroider som del i astmabehandlingen. Det är viktigt att betona att steroider inte administreras som en behandling för anafylaxi, utan som behandling för astma. Intravenös administration av kortison ger ingen behandlingsvinst jämfört med peroralt intag och ska förbehållas patienter som inte kan inta tabletter, t.ex. pga. svår dyspné, kräkningar, non-invasiv ventilation (NIV) eller intubation.

Indikation	Läkemedel	Administrationssätt	Dos vuxna	Dos barn	Tid till effekt
Symtomlindring	Icke-sederande antihistamin. Tex. desloratadin 2,5 mg/5 mg	Per os	10 mg	<6 år 2,5 mg 6–11 år 5 mg ≥12 år 10 mg	Inom 30–45 min
	Astma	T.betametason* 0,5 mg	Per os (Tuggas, sväljes hela eller löses i vatten)	5 mg	<6 år: 3 mg ≥6 år: 5 mg

Tabell 6 – Dosering av övriga läkemedel vid anafylaxi när patienten är stabiliserad

Utredning i samband med det akuta insjuknandet

Tryptas

Tryptas är en mediator som frisätts från mastcellerna i samband med överkänslighetsreaktioner. Tryptas är till hjälp för att bekräfta den kliniska anafylaxidiagnosen men normal nivå utesluter inte anafylaxi. Tryptas tas helst inom 1–4 timmar från reaktionen.

Vid dödsfall på grund av misstänkt anafylaxi ska allergen-specifikt IgE mot misstänkta allergen samt tryptas i serum analyseras. Proverna kan tas upp till 2 dygn efter dödsfallet. Ventrikelinnehållet bör skickas till Livsmedelsverket för analys av misstänkta födoämnesallergen.

Anamnes

När patienten är stabiliserad, fördjupa anamnesen med fokus på exponeringar senaste dygnet och samverkande faktorer. Har patienten tagit några läkemedel? Vad har patienten ätit? Känd födoämnesallergi? Vilken mängd/dos av känt allergen har patienten intagit? Samband med fysisk aktivitet? Tid mellan exponering och reaktion? Tidsmässigt samband mellan samverkande faktor och reaktionen?

När patienten väl kommer till poliklinisk utredning har det passerat en tid och det kan vara svårt för patienten att minnas detaljerna. Dokumentera förloppet för reaktionen noggrant, inklusive vitalparametrar innan och efter behandling.

Observation

Vid anafylaxi ska alla patienter observeras minst 4 timmar efter att de har blivit symtomfria. Detta gäller även när adrenalin givits i hemmet innan inkomst till sjukvårdsinrättning.

Patienter som har fått anafylaktisk chock eller bifasiska reaktioner bör observeras i minst 12 timmar.

Hemskrivning

Varningsmärk journal efter anafylaxi med säkerställd orsak.

Innan utskrivning från akutmottagning/akutvårdsavdelning är det viktigt att bedöma risken för nya reaktioner) och förskriva adrenalinpennan till de patienter som bedöms ha risk för återinsjuknande (finns det t.ex. icke undvikbart allergen?)

Generellt kan man säga att tröskeln för förskrivning av adrenalinautoinjektor bör vara lägre från akutmottagningen än hos allergolog för att minska risken för att patienten är oskyddad vid bifasisk reaktion eller reexponering för allergen innan poliklinisk utredning utförts. Informera patienten om att bedömningen avseende behovet av adrenalinautoinjektor kan ändras när vidare utredning gjorts. Förskriv alltid 2 autoinjektorer åt gången.

Bör förskrivas adrenalinautoinjektor

Alla som fått anafylaxi av

- Födoämne
- Bi-eller getingstick
- Oklar utlösande orsak

Bör ej förskrivas adrenalinautoinjektor

Vid allergisk reaktion som ej bedöms som anafylaxi
Anafylaxi orsakat av (undvikbart) läkemedel

Patienter bör innan hemgång få en personlig vårdplan (se Appendix s. 48), råd om vad som ska undvikas samt instruktioner för när och hur adrenalinautoinjektor ska användas.

Patienter som har haft en misstänkt anafylaxi rekommenderas att vid utskrivning förskrivs en kur med icke-sederande antihistamin (t ex Desloratadin 5 mg x1) under 3 dagar för att motverka risken för återfall.⁸⁴ Det är dock viktigt att notera att det vetenskapliga stödet för detta råd är mycket begränsat och att det saknas randomiserade studier som bekräftar dess effektivitet. Efterbehandling med perorala steroider rekommenderas inte.

Del 3 - Långsiktigt omhändertagande

I det långsiktiga omhändertagandet av patienter som insjuknat i anafylaxi eller som har ökad risk för anafylaxi ingår bekräftande av diagnos, utredning för fastställande av allergen/triggerfaktorer, relevanta samverkande, patientutbildning och förskrivning av läkemedel.⁸⁵ Vid IgE-medierad anafylaxi kan allergenspecifikt IgE påvisas serologiskt eller via hudtest. Även provokationer kan behöva utföras med t.ex. födoämnen eller läkemedel. Vid icke IgE-medierad anafylaxi är utredningsmöjligheterna mer begränsade. Anamnes och tester behöver då oftare kompletteras med provokationer.

Utredning

Anamnesen ger oftast besked om vad som utlöst reaktionerna, som i allmänhet kommer i omedelbar anslutning till exponering. Vikten av noggrann anamnes kan inte överskattas. Genom noggrann kartläggning av tidsförlopp och symtombild kan ofta allergi eller annan överkänslighet misstänkas eller uteslutas som orsak till anafylaxi.

Anamnes vid utredning av anafylaxi

- Tidigare reaktioner?
- Känd matallergi?
- Dos/mängd av livsmedel som intagits?
- Hur lång tid tog det från exponering till symtomdebut?
- Typ av symtom? Stämmer dessa med snabballergisk reaktion/anafylaxi?
- Relevanta komorbiditeter (astma, mastocytos, kronisk urtikaria, rhinosinuit)?
- Vid känd astma: Astmakontroll? Inhalationsteknik? Följsamhet till behandling?
- Finns det samverkande faktorer (fysisk aktivitet, infektion, menstruation, stress, alkoholintag)?
- Vid misstanke om läkemedelsutlösning:
 - Finns det nysatta eller dosökade läkemedelsbehandling?
 - Tidigare exponering för samma eller liknande läkemedel?
 - När under kuren, och när efter senaste dosen, debuterade symtomen?
 - Behandling och duration av symtomen?
 - Gavs andra läkemedel samtidigt? Kan dessa ha bidragit till/orsakat reaktionen (t ex klorhexidin, latex, gelatin, povidon).
 - Har patienten fått läkemedel som kan dämpa/fördröja

Tryptasnivåer återvänder till basalnivå senast ett dygn efter en mastcellsaktiverande händelse. Normala nivåer tryptas under akutsjuknandet utesluter inte anafylaxi och även värden inom normalintervallet kan vara förhöjda jämfört med patientens basalvärde. Det är därför viktigt att i lugnt skeda (>24 h efter reaktionen) ta om tryptas. En signifikant stegring av s-tryptas från basalvärdet (\geq basaltryptas x 1,2+2 ng/ml) i samband med reaktion talar för att mastcellsaktivering har skett.⁸⁶ Nya rön tyder på att fokus för bedömning av tryptas ska vara om en förhöjning sker jämfört med basalvärdet taget i lugnt skede snarare än om värdet är förhöjt jämfört med referensvärdet. T.ex. visar en studie på vuxna med jordnötsallergi att tryptas steg över referensvärdet (>11,4 ng/ml) i endast 4 av 14 av anafylaxier men att det jämfört med basalvärdet fanns en ökning på i medel ca 150% hos alla 14 med anafylaxi.⁸⁷

En signifikant stegring av s-tryptas från basalvärdet (\geq basaltryptas $\times 1,2+2$ ng/ml) i samband med reaktion talar för att mastcellsaktivering har skett även om s-tryptas är inom referensvärdet.

Utredning av anafylaxi utlöst av livsmedel

Noggrann anamnes är det viktigaste verktyget vid utredning av reaktioner på livsmedel. Barn med anafylaxi mot livsmedel bör utredas av barnallergolog eller kunnig barnläkare. Vid misstanke om reaktion mot mat måste även eventuell kontamination beaktas.

Vidare utredning med provtagning eller pricktest ska göras utifrån anamnesen, dvs. endast ta prov för misstänkta allergen. Fynd av specifikt IgE mot ett livsmedel som patienten inte reagerat på är ospecifikt och saknar klinisk relevans. Provokationer kan behöva utföras som del i utredningen för att skilja på sensibilisering och allergi.

Komponentanalys kan ge vägledning vid utredning av vissa typer av matallergi; såsom jordnötter, hasselnötter, cashewnötter, pistagenötter, ansträngningsutlöst veteberoende anafylaxi (omega-5-gliadin) och köttallergi (alfa-gal). För mer information avseende utredning av födoämnesallergier, se [Nationellt Kliniskt kunskapsstöd: Vårdförlopp för Matallergi, IgE-förmedlad samt Komponenthandboken](https://vardgivarguiden.se/globalassets/utveckling/vardutveckling/komponenthandboken) (<https://vardgivarguiden.se/globalassets/utveckling/vardutveckling/komponenthandboken.pdf>)

Utredning av anafylaxi utlöst av geting- eller bistick

Avsikten med utredningen är att fastställa vilka som har en IgE-förmedlad allergi mot geting- eller bigift som orsak till en anafylaxi, eftersom dessa patienter ska erbjudas allergenspecifik immunterapi (AIT). Utredningen bör helst göras fyra veckor till sex månader efter sticket och kan göras med pricktest eller blodprov.

Korsreaktivitet ses i upp till 50 % mellan bi och geting. Det finns också en stor korsreaktivitet mellan allergenen från bin och humlor. En humla måste dock bli svårt provocerad för att sticka en människa, vilket innebär att humlestick är ovanliga och i förlängningen är det extremt ovanligt med anafylaxi av humlestick. Det finns en mycket stor korsreaktivitet mellan giftet hos de getingararter som finns i Europa, inklusive bälgeting. Jordgeting är ingen särskild art.

Bara 5–10 % av patienterna med stora (>10 cm i diameter) hudsymtom får systemreaktion vid nytt stick. Patienter med livshotande reaktioner har däremot en kraftigt förhöjd risk för ny svår reaktion vid nytt stick. Patienter med enbart hudsymtom/lokalreaktioner kan ha förhöjda nivåer av specifika IgE-antikroppar, men ska inte genomgå AIT. Utredning med allergitester bör därför enbart utföras efter anafylaxi i samband med insektstick.

Med molekylär allergologi kan man analysera enskilda proteiner i geting- och bigift. Det används för att få en säker diagnos i tveksamma fall, t ex vid positiv pricktest för både getinggift och bigift eller när patienten är osäker om vilken insekt som har stuckit. Man mäter då de specifika allergenkomponenterna från getinggift, Ves v 1 och Ves v 5 respektive från bigift, Api m1 och Api m10.

Utredning av anafylaxi orsakat av läkemedel

Utredningen bör idealiskt utföras 4 veckor till 6 månader efter den misstänkta reaktionen.^{26, 27} En noggrann anamnes är lika viktigt här som vid utredning av andra utlösande orsaker till anafylaxi.

Hudtester och specifikt IgE

Pricktest rekommenderas som initial screening då det är enkelt, snabbt, billigt, säkert och har hög specificitet.²⁷ Intradermaltest kan utföras när pricktest är negativt, vilket ökar sensitiviteten.²⁷ Sensitivitet

och specificitet varierar mellan olika läkemedel. Hudtesterna är ”bra” för snabba reaktioner vid betalaktamantibiotika, neuromuskulära blockerare, platinsalter och heparin. Måttlig till låg för övriga läkemedel. Intradermaltester utförs mycket sällan på barn.

I vissa osäkra fall kan det vara lämpligt att komplettera med specifika IgE-tester, särskilt när det gäller vissa antibiotika som penicillin. Den kliniska relevansen av ett positivt svar måste dock tolkas med försiktighet. Penicillin V (PcV) metaboliseras till 95 % till huvudmetaboliten penicilloyl, som också kallas major determinant.⁸⁸ Resten metaboliseras till penicilloat och penilloat vilka kallas minor determinanter. Både major och minor determinanter kan ge upphov till olika reaktioner, där minor determinanter oftare associerats med anafylaxi.⁸⁸ Det finns också möjlighet att mäta specifikt IgE mot amoxicillin/ampicillin. Första generationens cefalosporiner (cefadroxil och cefalexin finns tillgängliga i Sverige) kan korsreagera med penicillin, men risken är försumbar med andra och tredje generationens cefalosporiner^{88, 89}

Det saknas standardiserade och validerade tester för många läkemedel, och för de flesta läkemedel finns varken hudtester eller specifikt IgE. I dessa fall krävs provokation (om ej kontraindicerat).

Anafylaxi vid intag av NSAID orsakas av en så kallad ”single-NSAID-induced reaction” som sannolikt är IgE-medierad.^{90, 91} Det innebär att en patient kan reagera på andra NSAID inom samma grupp med liknande struktur (salicylsyraderivat, propionsyraderivat, ättiksyraderviat, oxikamer respektive coxiber). Däremot föreligger inte korsreaktioner med NSAID-preparat från andra grupper. Hudtester i stigande koncentrationer kan övervägas, men sensitiviteten och specificiteten varierar mellan olika NSAID och det finns ingen universellt accepterad standard. Peroral provokation kan övervägas för att påvisa tolerans mot ett NSAID från en annan grupp. Vid anafylaxi bör patienten fortsatt undvika det orsakande preparatet samt de inom gruppen med liknande kemisk struktur. NSAID från andra grupper kan användas efter oral provokation, vilket i praktiken ofta görs med en cox-2-hämmare om reaktionen var på en cox-1-hämmare.⁹⁰

Läkemedelsprovokationer

Provokationer är främst aktuellt för NSAID, lokalanestetika och antibiotika när hudtester (i de fall de finns att tillgå) är negativa.^{26, 27} Provokation rekommenderas endast i de fall då man vill utesluta en reaktion och hitta ett säkert alternativ.

Det är **inte indicerat** med provokation i de fall där läkemedlet sannolikt inte kommer att behövas eller när det finns flertalet strukturellt icke-relaterade alternativ. Man bör även undvika att provocera vid samtidig svår sjukdom eller graviditet, om det ej är absolut nödvändigt med användandet av det misstänkta läkemedlet.²⁶ Relativa kontraindikationer är okontrollerad astma, aktiv urtikaria eller en underliggande sjukdom som minskar effekten av behandling av anafylaxi (adrenalin).⁸⁸

Provokationer ska utföras med bästa möjliga säkerhet; van personal som kan tyda tidiga tecken och behandla ev. anafylaxi samt att läkemedel för akut omhändertagande finns tillgängliga.

Långsiktig behandlingsstrategi

Förskrivning av läkemedel för akutbehandling

Adrenalin

Adrenalin i form av autoinjektor, ”adrenalinpenna”, bör förskrivas som del i det långsiktiga omhändertagandet av patient som insjuknat i anafylaxi.

Beslutet om vem som ska förskrivas adrenalinautoinjektor är en viktig del av det långsiktiga omhändertagandet av patienter med risk för allvarliga reaktioner. Beslut om långsiktig förskrivning av autoinjektor bör göras av barn-eller vuxenallergolog eller allergologiskt kunnig läkare/barnläkare. Det finns studier som talar för att förskrivning av adrenalin ökar oro och minskar livskvalitet, möjligen för att allergin då uppfattas som allvarligare än om autoinjektor inte förskrivs.^{92,93} Det är därför viktigt att inte slentrianmässigt förskriva adrenalin autoinjektor utan att göra ett noggrant övervägande mellan risk och nytta.

Viktiga delar i riskbedömningen är svårighetsgraden av reaktionen, möjligheten till undvikande av allergen/trigger, samsjuklighet, samverkande faktorer som ökar risken för anafylaxi och sociala/geografiska faktorer⁸⁵

Astma är en betydelsefull riskfaktor för svår anafylaxi⁹⁴, där sambandet är starkast för fall orsakade av matallergi. I en majoritet (69–100%) av fall av matallergiorsakad anafylaxi med dödlig utgång har personen astma och risken för svår anafylaxi vid nötallergi är kraftigt ökad hos personer med samtidig svår astma.⁹⁵

Bör förskrivas adrenalinautoinjektor

Alla som fått anafylaxi av

- Födoämne
- Bi-eller getingstick
- Oklar utlösande orsak.

Bör ej förskrivas adrenalinautoinjektor

- Vid allergisk reaktion som inte bedöms som anafylaxi
- Anafylaxi orsakat av (undvikbart) läkemedel
- Vid bi-och getingallergi efter ett års AIT-behandling (om normalt basalt tryptas)

Det finns flera tillverkare av adrenalinautoinjektorer och tillgången på de olika injektorerna kan variera över tid. Det är därför viktigt att hålla sig uppdaterad avseende eventuell restnotering vid förskrivning av autoinjektor. Se respektive regions rekommendationslista för läkemedel för aktuell information om val av autoinjektor)

I vissa internationella riktlinjer rekommenderas förskrivning av injektor med dosen 500 µg till barn och vuxna över 12 år⁸⁵ men det finns brist på robusta data som stöder denna rekommendation och mer forskning behövs för att fastställa den optimala dosen^{2,78}. Arbetsgruppen bedömer att förskrivningen av 300 µg adrenalin till vuxna och ungdomar/barn som väger >20 kg är tillräcklig i de flesta fall.² Injektorerna på 150 µg är rekommenderade för barn mellan 15 och 20 kg men eftersom det inte finns en injektor med lägre dos kan den i vissa fall behöva förskrivas även för barn som väger <15 kg. Förskrivning av adrenalin autoinjektor till barn <15 kg bör ske av barnallergolog eller allergikunnig barnläkare.

Förskrivning av två autoinjektorer i taget rekommenderas för vuxna och äldre barn. För förskolebarn och yngre skolbarn finns det ofta behov av ytterligare autoinjektorer för att det ska finnas tillgängligt både i hemmet och skolan/förskolan. Ständig tillgång till två autoinjektorer ger möjlighet till administration av en andra dos vid persisterande symtom eller försämring av symtom eller om första dosen inte givits korrekt på grund av handhavande- eller apparatfel. För de flesta patienter kommer behov en andra dos inte finnas men vid ungefär 10% av anafylaxifall finns det behov av en andra dos adrenalin för tillräckligt behandlingssvar. Kunskapsläget idag är inte tillräckligt för att förutsäga vilka patienter detta gäller.⁹⁶

Receptet bör skrivas med flera uttag så att nya injektorer kan hämtas på apoteket utan fördröjning när behov finns. Det finns också mobilappar och hemsidor där patienten kan registrera sin autoinjektor för att få påminnelse om när utgångsdatumet närmar sig.

Initial förskrivning av adrenalinautoinjektor bör göras av läkare på akutmottagning/avdelning i anslutning till det akuta insjuknandet. Beslut om vidare förskrivning bör för barn ske hos barnallergolog eller barnläkare med erfarenhet av utredning och behandling av barn med allergi. För vuxna bör beslutet tas av vuxenallergolog eller annan läkare med erfarenhet av utredning och behandling av allergier.

Läkare på den enhet där förstagångsförskrivningen har skett ansvarar för fortsatt förskrivning fram till att ansvaret för förskrivning tagits över av läkare på enhet dit patienten är remitterad.

Om en patient begär receptförnyelse och ännu ej är utredd av allergikunnig läkare rekommenderas att försöka identifiera och finna dokumentation om den akuta allergiska reaktion som föranledde förskrivningen första gången. Om riktlinjerna för förskrivning enligt ovan är uppfyllda bör patienten få förnyat recept samt vid behov förnyad instruktion och träningsinjicera med övningspenna och eventuell aktiv substans.

Det är önskvärt med regelbunden omprövning av indikation för adrenalinautoinjektor även om det i praktiken kan vara svårt att genomföra p.g.a. brist på allergologer.

Om kriterierna för förskrivning inte uppfylls ska patienten informeras av vederbörande läkare och vid behov ska icke-sederande antihistamin för behandling av allergisk reaktion förskrivas.

Vid tveksamhet om det finns indikation för adrenalinautoinjektor kan allergikunnig läkare konsulteras. Detsamma gäller om patient/föräldrar uttrycker stor oro för att inte få adrenalinautoinjektorer som tidigare.

En viktig övergång är från barn(allergi)mottagning till vårdcentral/vuxenallergimottagning och det är önskvärt att omprövning sker i anslutning till att patienten fyller 18 år och att detta dokumenteras tydligt.

Luftrörsvidgande, antihistamin och kortison

Optimalt behandlad astma är viktigt för patienter med risk för anafylaxi. Patienter med astma ska ha tillgång till snabbverkande luftrörsvidgande behandling.

Till patient som har fått adrenalinautoinjektor utskrivet på grund av anafylaxi rekommenderas även förskrivning av icke sederande antihistamin. Patienten bör dock informeras att antihistaminer har enbart effekt på klåda, urtikaria och allergisk rinit. Full effekt av dessa inträder efter 30–45 minuter. Förskriv en icke-sederande antihistamin, t.ex. desloratadin, cetirizin, loratadin. Förskriv gärna det antihistamin som patienten använder sedan tidigare. Skriv observation (SIC!) på receptet pga. högre dos (dubbla vanliga dosen) än i FASS. Använd munsönderfallande tablett eller oral lösning för yngre barn som har svårt att svälja tabletter. I tabellen 5 ges exempel på dosering av desloratadin.

Icke-sederande antihistamin (desloratadin)

Vuxna och barn >12 år	10 mg
Barn 6-11 år	5 mg
<6 år	2,5 mg

Tabell 7 – Dosering av desloratadine vid anafylaxi
Andra icke-sederande antihistamin i likvärdig dos går bra att använda.

Kortison har ingen akut insättande effekt. Effekten av kortison kommer tidigast efter ett par timmar oavsett administrationsform. Arbetsgruppen rekommenderar inte att kortison ska ingå rutinmässigt i förskrivningen efter anafylaxi.

Rutinmässig behandling med kortison rekommenderas inte vid anafylaxi

Långsiktig behandling

Matallergi

Elimination av det orsakande livsmedlet är den enda vedertagna strategin för hantering av matallergier i dagsläget. Det har utförts ett flertal studier kring oral immunoterapi med olika livsmedel.⁹⁷ I utvalda fall av t.ex. svår allergi mot baslivsmedel med upprepade anafylaxier kan det vara aktuellt med omalizumab (Xolair), eventuellt i kombination med OIT (oral immunoterapi)⁹⁸. Ett läkemedel för OIT²⁸ (Palforzia) mot jordnötsallergi hos barn är godkänt i Sverige.⁹⁹ Palforzia är dock för närvarande (2024) inte tillgängligt i Sverige.

Geting/bisticksallergi

Patienter som efter ett stick av geting eller bi har reagerat med en anafylaxi och där utredning visar en IgE-medierad allergi mot respektive gift, ska erbjudas allergenspecifik immunterapi (AIT). Även om patienten skulle vara sensibiliserad mot både geting- och bigift ger man bara AIT mot det insektgift som har orsakat anafylaxi. God skyddseffekt uppnås hos de flesta patienter redan när man har nått underhållsdosen. Patienterna rekommenderas att ha adrenalinautoinjektor med sig tills underhållsdosen har nåtts och det första året därefter. Däremot rekommenderas patienter med förhöjda basala tryptasvärden (>10 ng/ml), såsom mastocytos/andra mastocellssjukdomar, som har haft anafylaxi orsakat av insektsallergi att fortsätta ha adrenalinberedskap och att de ges livslång behandling med AIT. Detta beror på att dessa patienter endast utvecklar refraktär tolerans, dvs. toleransen avtar vid avslut av AIT-behandlingen.¹⁰⁰

Läkemedelsallergi

Om ett läkemedel är livsnödvändigt vid behandling av svåra sjukdomstillstånd, om det tidigare har gett anafylaxi och om det saknas verkningsfulla ersättningspreparat, finns det möjlighet att med hjälp av desensibilisering inducera tillfällig tolerans. Detta innebär att man genom att gradvis öka dosen av ett läkemedel under en kort tidsperiod (timmar till ett par dygn), kan uppnå en tillfällig tolerans, vilket gör det möjligt att genomföra en behandlingsperiod med det aktuella läkemedlet. Toleransen kvarstår under behandlingsperioden, men vid behov av förnyad behandling måste desensibiliseringen upprepas.

Desensibiliseringen kan utföras peroralt eller intravenöst under noggrann kontroll och med akutberedskap. Metoden har använts med gott resultat för bland annat antibiotika, NSAID/ASA, insulin, cytostatika, och monoklonala antikroppar och vacciner.¹⁰¹

Del 4 – Anafylaxi vid särskilda situationer och tillstånd

Mastcellssjukdomar och anafylaxi

Mastcellssjukdomar är ett samlingsnamn för olika tillstånd där mastceller är inblandade i patogenesen.¹⁰² Mastcellssjukdomarna har varierande klinisk bild; allt från hereditär alfa-tryptasemi (H α T), som inte alltid ger symtom,¹⁰³ till mastocytos som kan ge potentiellt livshotande och återkommande anafylaxi.¹⁰⁴ Den ökade tillväxten och ackumuleringen av mastceller orsakar hos de sistnämnda patienterna en okontrollerad mastcellsaktivering.³⁵

Den mest välstuderade mastcellssjukdomen är mastocytos som kännetecknas av en klonal störning av mastceller som är kopplad till episodiska och kroniska symtom av mastcellaktivering, inklusive anafylaxi.^{35, 104} Mastocytos är ett ovanligt tillstånd och prevalensen uppskattas till 10,6–28,4 per 100 000.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Uppskattningsvis utvecklar 40% till 50% av vuxna och 10% av barn med mastocytos anafylaxi.^{108, 109} Riskfaktorer för anafylaxi som är förknippade med mastocytos har identifierats som manligt kön, totalt serum-IgE över 15 kU/L, atopisk bakgrund samt basala tryptasnivåer mellan 10 till 40 ng/ml.^{110, 111} Anafylaxier kan förekomma även hos mastocytospatienter med basala tryptasnivåer över 40 ng/ml. Dock verkar risken vara mindre hos dessa.

Orsaken till anafylaxi hos vuxna med mastocytos är varierande, men insektsticksutlösta reaktioner verkar vara den vanligaste. En studie rapporterade en total prevalens av insektsgiftsutlösta anafylaxier på 28% bland 122 patienter med mastocytos, vilket är betydligt högre än i den generella befolkningen.¹⁰ Dessutom kan insektsticksutlösta anafylaxier vara det presenterande symtomet som kan leda till diagnosen mastocytos. I detta avseende rapporterade en stor studie att cirka 10% av 379 patienter som hade anafylaxi efter insektstick hade basala serum-tryptasnivåer över 11,4 ng/mL, och de flesta av dessa patienter fick senare en mastocytosdiagnos.¹¹² Vidare rapporterade en annan studie att mastocytos diagnostiserades hos 7,7% av 226 vuxna akutpatienter som diagnosticerades med anafylaxi och hos hälften av dessa var anafylaxi utlöst av insektstick.¹¹³

En nyligen genomförd stor systematisk studie visade att prevalensen av anafylaxi orsakad av matallergi var minst 10 gånger lägre än prevalensen av anafylaxi utlösta av insektsstick vid mastocytos.¹¹⁴ Samlad klinisk erfarenhet tyder på att förekomsten av IgE-medierad matallergi inte är ökad, eller åtminstone inte påtagligt ökad, hos dessa patienter jämfört med hos den generella befolkningen.¹¹⁴ Vidare beskriver en del patienter med mastocytos klåda, rodnad och GI-symtom som utlöses av histaminrik kost, kryddstark mat och alkohol, men dessa symtom utvecklas mycket sällan till anafylaxi.¹¹⁴

Data om patienter med läkemedelsutlösta anafylaxier vid mastocytos är begränsade och består huvudsakligen av fallrapporter. En nyligen genomförd systematisk studie med 470 vuxna med mastocytos rapporterade att prevalensen läkemedelsutlösta anafylaxier var 6%, varav cirka hälften av reaktionerna utlösts av NSAID, följt av antibiotika och allmänna anestetika, inklusive muskelavslappande medel.¹¹⁵ Vissa patienter med mastocytos kan vara i riskzonen för sådana reaktioner, men risken är troligen mycket lägre hos patienter som tidigare har tolererat dessa läkemedel.

Idiopatisk anafylaxi, det vill säga oprovocerad anafylaxi, utgör en tredjedel av anafylaxier hos mastocytospatienter.^{108, 109} och kan vara det första symtomet på mastocytos.^{116, 117}

En distinkt egenskap av anafylaxi hos patienter med mastocytos är dess kliniska mönster och förlopp. Hos dessa patienter presenteras anafylaxi ofta med svåra kardiovaskulära symtom inklusive synkope, medan urtikaria, angioödem och andningssymtom är sällsynta.^{108, 109, 117}

Eftersom det kan vara svårt kliniskt att avgöra vilket patienter med anafylaxi som ska utredas vidare för att utesluta bakomliggande mastocytos och diagnosen är invasiv (ofta benmärgsbiopsi) har flera olika

prediktiva modeller framtagits för att underlätta klinikernas beslutsprocess. För närvarande finns det tre olika prediktiva modeller,¹¹⁷⁻¹¹⁹ alla baserade på en kombination av kliniska (manligt kön och anafylaxi med synkope men med avsaknad av hudsymtom under anafylaxi) och laboratoriebaserade (förhöjda basala tryptasnivåer) kriterier. Utöver detta kan KIT D816V-mutation perifert blod analyseras inför ett beslut om benmärgsbiopsi, eftersom ett positivt test oftast indikerar underliggande mastocytos.¹²⁰

När det gäller förhöjda tryptasnivåer, är det också viktigt att ha H α T i åtanke. Detta är ett vanligt autosomt dominant genetiskt tillstånd som kännetecknas av extra kopior av TPSAB1-genen, vilken kodar för alfa-tryptas.^{103, 121, 122} Individer med H α T har förhöjda basala nivåer av total tryptas i serum, oftast över 10 ng/mL.¹²³ H α T förekommer hos ungefär 5-6% av den befolkningen, vilket gör det till den vanligaste orsaken till förhöjda basala tryptasvärden.^{123, 124} Även om majoriteten av personer med H α T verkar vara asymptomatiska, har det rapporterats att dessa patienter kan ha en ökad förekomst av mastocytos och löper en ökad risk att utveckla svår eller till och med livshotande anafylaxi i samband med insektsstick eller idiopatiska anafylaxier.^{122, 125, 126} Diagnosen H α T kan bekräftas med hjälp av ddPCR (droplet digital polymerase chain reaction)-test, som nu kan beställas från Klinisk Genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset. Tolkningen av tryptasgenotypning kan dock vara komplex. Därför rekommenderar vi att i första hand patienter som har fått anafylaktisk reaktion bör genomgå vidare utredning. Det är därför mycket viktigt att hos dessa patienter kontrollera både basala och akuta tryptasnivåer (under ett anfall) för att bedöma om det föreligger en signifikant ökning.

Med tanke på att mastcellsmediator-relaterade symtom såsom anafylaxi är ytterst vanligt hos patienter med mastocytos är det viktigt att alla mastocytospatienter genomgår en gängse allergiutredning. Syftet med allergiutredning är att dels kartlägga eventuell IgE-medierad allergi samt att öka möjligheten till individbaserad, kvalificerad rådgivning och riskbedömning. Allergolog bör ta ställning till potentiella risksituationer som t ex läkemedels-, födoämnes- samt insektsreaktioner och göra en sammanfattande riskbedömning utifrån patientens anamnes och allergitester (inkluderande inhalations- och födoämnespanel samt insekter).³⁵ Utifrån den bedömda risken för anafylaxi hos respektive patient fattas sedan beslut om denne bör utrustas med adrenalinautoinjektor eller om behovet inte finns.¹⁰

AIT-utlöst anafylaxi

Bakgrund

Allergen immunterapi (AIT) är en väldokumenterad, effektiv och i huvudsak säker behandling men samtidigt en behandling med potentiella risker. AIT riktar sig mot IgE-förmedlade sjukdomar såsom allergisk rinokonjunktivit, allergisk astma samt bi- och getingallergi.¹²⁷ Vid allergiska luftvägssjukdomar där kombinationen av allergenreduktion och symtomatisk läkemedelsbehandling ej ger tillräcklig lindrig av symtom eller vid insektreaktioner där patienten har fått anafylaxi kan AIT vara aktuell. Vid luftvägsallergi syftar AIT till att ge en toleransutveckling mot allergenet och därmed minskade symptom men kan också förhindra utvecklandet av astma hos patienter med allergisk rinit. När det gäller insektsgiftallergi kan AIT skydda patienten från att utveckla anafylaxi vid framtida insektstick.

AIT finns i Sverige tillgänglig för behandling av luftvägsallergier såsom pollen (gräs, björk), pälsdjursallergen (katt, hund) och kvalster samt vid allergi mot insektsgift (bi, geting). AIT kan ges subkutan men för en del allergen (gräs, björk, kvalster) finns även sublinguallt alternativ tillgängligt. Anafylaxi vid AIT är sällsynta, men allvarliga reaktioner kan inträffa, framför allt vid subkutan behandling.

Epidemiologi

Systemiska allergiska reaktioner orsakade av AIT inträffar vid <0.1% av alla injektionstillfällen och hos ca 2% av patienter.^{128, 129} Majoriteten av de systemiska allergiska reaktionerna är lindriga och färre än 0,1% av patienter utvecklade anafylaxi.¹²⁸⁻¹³⁰ Riskfaktorer för att få en svår systemreaktion är dåligt behandlad astma, höga pollenhalter, för snabb uppdosering, doseringsfel och behandling med beta-blockerare.¹³¹ Dödsfall är ovanliga; i en studie med över 54 miljoner ingående injektioner rapporterades 1 dödsfall per varje 9,1 miljoner injektion.¹³²

Förlopp

De flesta anafylaxier inträffar inom 30 minuter från injektionen^{133, 134} Av de reaktioner som inträffade senare än 30 minuter inträffade den absoluta majoriteten av reaktioner inom 60 minuter. Av de allergiska reaktioner som inträffade senare än 30 minuter var majoriteten milda, mindre än 5% anafylaxier och var dessutom mycket sällan associerade med dödsfall.¹³²

Riskfaktorer

En rad olika faktorer är associerade med ökad risk för anafylaxi vid administration av AIT, sammanställning av dessa ses i tabell 5. Svår astma är vanligt hos patienter som insjuknar i svår anafylaxi.¹³⁵

Riskfaktorer för anafylaxi under allergen immunterapi

- Svår/Okontrollerad astma
- Samverkande faktorer, såsom ansträngning
- Pågående allergiska symptom
- Mastcellssjukdom
- Akuta infektioner
- Höggradig sensibilisering
- Tidigare anafylaxi under AIT
- Felaktig dosering under upptrappningen
- Felaktig injektionsteknik för AIT

Tabell 8 – Riskfaktorer för anafylaxi under AIT

AIT=Allergen immunterapi

Beträffande fatala anafylaxier sekundärt till AIT var dåligt kontrollerad astma, höggradig sensibilisering och tidigare systemreaktion de främsta riskfaktorerna¹³⁶. Dödsfallen inträffade oftare under pågående säsong och under uppdosering av immunterapin samt sekundärt till doseringsfel och otillräcklig observationstid efter given injektion¹³⁶. Enligt en nyligen genomförd studie har dödsfall relaterade till SCIT minskat sedan 2008. Dock fortsätter astma, särskilt svår astma, vara en stor riskfaktor för allvarlig och fatal anafylaxi.¹³⁵

Vidare är anafylaxi betydligt vanligare när man använder ett "rush-protokoll" för luftvägsallergener, som syftar till att uppnå underhållsdosering inom 4 timmar till 6 dagar.^{137, 138} Vissa studier har beskrivit förekomsten av systemiska reaktioner i rush-immunterapi att vara större än 34% av patienterna (i frånvaro av premedicinering).¹³⁷ Till skillnad från rush-immunterapi för luftburna allergener¹³⁸, har det visats att rush protokoll för venomimmunterapi är lika effektiva och säkra jämfört med konventionella, långsammare protokoll¹³⁹ och utgör inte en ökad risk för anafylaxi^{140, 141}. För alla protokoll inträffar systemiska reaktioner oftare under uppbyggnadsfasen jämfört med underhållsfasen.¹⁴²

Precis som vid anafylaxi av annan orsak kan betablockare minska effektiviteten av adrenalinspruta vid anafylaxi orsakat av AIT men ökar inte risken för att anafylaxi ska inträffa. Betablockare är en relativ kontraindikation vid AIT och samtidig användning bör, om möjligt, undvikas.¹²⁷ ACE-hämmare ökar inte heller risken för insjuknande i anafylaxi men kan ge en allvarligare grad av anafylaxi vid AIT mot geting/biallergi och samtidig användning bör, om möjligt, undvikas.

Handläggning

Det är viktigt att ha välfungerande rutiner vid AIT behandling. Personalen som administrerar AIT ska ha specialutbildning och vara medvetna om riskfaktorer och förebyggande åtgärder för att undvika allvarliga allergiska reaktioner. På mottagning där AIT ges måste det finnas minst två kvalificerade personer, varav en läkare, för att klara av en eventuell anafylaxi. Utrustning för akutbehandling ska enligt Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 1999:26(M)) finnas på plats.

Den akuta reaktionen behandlas enligt rekommendationerna för allergisk reaktion/anafylaxi. Meddela behandlande läkare om det inträffande då denne behöver fatta beslut avseende fortsatt AIT eller avbrytande av behandling. Om besvären inträffar vid upptrappning av AIT kan man i vissa fall kombinera med omalizumab (Xolair) för att fullfölja behandlingen.¹⁴³ Denna strategi kan användas också hos patienter med mastcellsjukdom och förhöjt tryptas.¹⁰⁰

För försiktighetsåtgärder innan, under och efter injektion se SFFA:s vårdprogram för Allergen immunterapi ([www.sffa.nu: vårdprogram AIT](http://www.sffa.nu/vardprogram/ait)). Sammanfattningsvis bör behandlande allergologer vidta följande åtgärder för att förebygga och hantera allvarliga systemiska reaktioner vid subkutan immunoterapi (SCIT):

1. Informera patienten noggrant, muntligt och skriftligt, innan behandlingen påbörjas.
2. Kontrollera astmapatienter för nyligen förvärrade symtom.
3. Undvika SCIT för patienter med svår och okontrollerad astma.
4. Införa klinikprotokoll för att förhindra felaktig dosering.
5. Justera allergendoser under allergisäsongen för högriskpatienter.
6. Observera i minst 30 minuter efter SCIT injektionen.
7. Undvik SCIT hos patienter med pågående luftvägsinfektion och/eller feber
8. Undvikande av fysisk ansträngning ett par timmar inför och resten av dagen efter injektion.
9. Utbilda personalen regelbundet i att snabbt identifiera och behandla anafylaxi.

Perioperativ anafylaxi

Bakgrund

Anafylaxi under anestesi och intensivvård kan yttra sig på många olika sätt och kan vara en differentialdiagnostisk utmaning. Symtom från huden i form av rodnad, urtikaria och svullnad kan döljas av operationsdukar och täcken. Läkemedel givna vid operationen kan ha biverkningar såsom hypotoni. Samsjuklighet i form av svåra infektioner kan också ge symtom som kan misstolkas som anafylaxi.

Majoriteten av anafylaxier uppkommer inom minuter efter anestesiinduktion och är huvudsakligen kopplade till intravenösa läkemedel.¹⁴⁴ De vanligaste allergiframkallarna är muskelrelaxantia och antibiotika, dock kan reaktioner i sällsynta fall uppstå även av egentliga anestesimedel eller bedövningsmedel. Därtill kan allergenkontakt via kontakt med hud och slemhinnor (t.ex. latex, klorhexidin) eller smärtstillande läkemedel utlösa anafylaxi med atypiskt förlopp; såsom senare eller smygande debut.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Det som är speciellt för den perioperativa situationen är dels tillförsel av flera läkemedel i rask följd dels raden av fysiologiska reaktioner som kan misstolkas som anafylaxi. Kirurgiska eller anestesilogiska faktorer som nociception, påverkan av venöst återflöde eller stor blödning är att beakta vid differentiering av eventuell anafylaxi mot kliniska situationer som behöver andra åtgärder än adrenalin.

Akut behandling

Perioperativa anafylaxi ska behandlas med adrenalin enligt samma principer som beskrivs i sin helhet i de här riktlinjerna. Med tidigt insatt behandling har vi goda chanser att undvika hjärtstopp och kan vänta oss färre patienter med svårt sviktande vitalparametrar på grund av anafylaxi.

Vid misstanke om anafylaxi är rekommendationen att i första hand behandla med intramuskulär injektion adrenalin 1mg/ml i lårets utsida (vastus lateralis). Nästa åtgärd är ytterligare en intramuskulär dos av samma styrka och mängd. Att avbryta pågående misstänkta infusioner och larma/ta time-out för hela teamet kring patienten, är det enda som ska föregå beslut om adrenalinbehandling. I detta tidiga skede av ett misstänkt anafylaxi ligger fokus på optimering av vitala funktioner, exempelvis genom maximal oxygenering, men ingen annan behandling än adrenalin påverkar anafylaxiförloppet. Uppmärksam utvärdering av adrenalineffekt, är avgörande för fortsatt klinisk handlingsplan.

Svårigheten att säkert avgöra om vi står inför en anafylaxi, i kombination med de låga riskerna med intramuskulär injektion ligger till grund att det rekommenderas i första hand. Vid låg tröskel till intervention ökar chansen att patienten får behandling. Enkla, tydliga behandlingsalgoritmer minskar risken för felbehandling i en stressfull situation.¹⁴⁷

Intravenöst administrerat adrenalin kan få katastrofala konsekvenser vid felräkning av dos eller på sköra individer. Dessutom är det många i teamet som kan utföra intramuskulär injektion. Så, även om intravenös injektion är tekniskt enklare vid etablerad venväg, så kan beslutet och beräkning av exakta doser leda till tvekan och tidsförluster som fördröjer den behandling som kan bryta kaskaden och reducera skadan av en anafylaxi.

Evidensen för exakt dos och administreringsväg är svag men störst erfarenhet av anafylaxibehandling finns med intramuskulär adrenalininjektion i låret och säkerhetsprofilen är ett mycket starkt vägande skäl. Argumenten för intramuskulär administrering även vid tillgång till venväg stöds också i internationell praxis där vi hittar dem i riktlinjer från exempelvis Storbritannien.¹⁴⁸ Upprepade doser är ett viktigt

budskap, som dels kompenserar för skillnader i kroppsstorlek och dels för de små skillnader i föreslagen initial dos, som man kan stöta på i litteraturen. Vidare ska självklart behandling enligt moderna HLR-principer inledas likaväl som intensivvårdsbehandling med alla dess komponenter av invasiv monitorering samt intravenösa bolus- eller infusionsdoser, när det behövs.

Långsiktigt omhändertagande

Utredning

Perioperativ anafylaxi är komplext och ett nära samarbete mellan experter inom allergologi och anesthesiologi behövs för att ge bästa möjliga omhändertagande. Standardiserad utredningsgång för utredning av perioperativ anafylaxi saknas och komplexiteten kring en sådan reaktion lämnar ofta frågan om utlösande agens obesvarad. Utredning av misstänkt anafylaxi vid anestesi bygger till stor del på en noggrann händelseanalys där alla substanser som patienten utsatts för registreras och sätts i relation till tidsförloppet av de kliniska symptomen. Detta är ett mycket tidskrävande arbete som oftast innebär eftersökning i olika journaldokument samt muntlig kommunikation med inblandade parter, varför det är ytterst viktigt att ha ett nära samarbete mellan allergolog och narkosläkare.¹⁴⁹ I anslutning till detta är en omfattande allergologisk utredning ett måste för att undvika framtida reaktioner.

Genomgången anafylaxi bör misstänkas om anamnes på plötsligt blodtrycksfall, pulslöshet, bronkospasm, stigande luftvägstryck och desaturation. Sannolikheten ökar vid flera samtidiga symtom samt vid förekomst av erytem, klåda och urtikaria, liksom vid svår terapirefraktär bradykardi och/eller hypotoni. Ett förhöjt s-tryptasvärde från reaktionstillfället ger starkt stöd för att det rört sig om en anafylaxi, med ett positivt prediktivt värde om 98%.¹⁵⁰

Förebyggande av ny händelse

Det saknas evidens för preoperativ profylaktisk antihistamin- eller steroidbehandling.¹⁴⁴ Vid omhändertagande av känsliga individer kan praktiska rutiner såsom att ge preoperativ antibiotikainfusion tidsmässigt väl avskilt från andra läkemedel möjliggöra upptäckt och tidig åtgärd av en överkänslighetsreaktion. Vidare kan man vidta följande åtgärder:

- Ge inga läkemedel som givits i samband med den tidigare reaktionen
- Undvik muskelrelaxantia
- Använd lokal/regionalanestesi
- Inhalationsanestesi är säkrare än intravenös anestesi
- Latexfri operationssal
- Om misstanke om klorhexidinöverkänslighet, tvätta patient med 70% etanol istället för klorhexidinsprit

Användbara länkar inom ämnesområdet

Svensk Förening För Allergologi: www.sffa.nu

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin: <http://aol.barnlakarforeningen.se>

Svensk Förening för Anestesi och intensivvård: www.sfai.se/riktlinjer

Riktlinjer för vård och omhändertagande av barn och ungdomar med adrenalin som anafylaxiprofylax i Dalarna: https://aol.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/24/2020/07/Adrenalinprojektet_dalarna_2010.pdf

Svensk Förening för Bild-och funktionsmedicin: [Kontrastmedelsgruppens rekommendationer och riktlinjer - Svensk Förening för Medicinsk Radiologi \(slf.se\)](#)

Anaphylaxis UK: www.anaphylaxis.org.uk

Region Stockholms kunskapsstöd ”Viss”: <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/anafylaxi>

Videoinstruktioner för adrenalinautoinjektorer: www.medicininstruktioner.se

Uptodate: www.uptodate.com

Europeiska allergiföreningen: www.EAACI.com

Referenser

1. Cardona, V., et al., World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*, 2020. **13**(10): p. 100472.
2. Muraro, A., et al., EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*, 2022. **77**(2): p. 357-377.
3. Turner, P.J., et al., Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(4): p. 1169-1176.
4. Shaker, M.S., et al., Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. **145**(4): p. 1082-1123.
5. Panesar, S.S., et al., The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 2013. **68**(11): p. 1353-61.
6. Lieberman, P., et al., Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **97**(5): p. 596-602.
7. Wood, R.A., et al., Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **133**(2): p. 461-7.
8. Tejedor Alonso, M.A., M. Moro Moro, and M.V. Múgica García, Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 2015. **45**(6): p. 1027-39.
9. Worm, M., et al., First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 2014. **69**(10): p. 1397-404.
10. Turner, P.J., et al., Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. **135**(4): p. 956-963.e1.
11. Motosue, M.S., et al., Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(1): p. 171-175.e3.
12. Moneret-Vautrin, D.A., et al., Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*, 2005. **60**(4): p. 443-51.
13. Novembre, E., et al., Fatal food anaphylaxis in adults and children. *Italian Journal of Pediatrics*, 2024. **50**(1): p. 40.
14. Pouessel, G., et al., Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy*, 2018. **48**(12): p. 1584-1593.
15. Turner, P.J., et al., Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(5): p. 1169-1178.
16. Mikhail, I., D.R. Stukus, and B.T. Prince, Fatal Anaphylaxis: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021. **21**(4): p. 28.
17. Gülen T, B.J., Insektsgiftallergi – diagnostiken kan vara svår men bra behandling finns. *Lakartidningen*. 2016 Aug 4;113:D7CI, 2016.
18. Moon, T.C., A.D. Befus, and M. Kulka, Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol*, 2014. **5**: p. 569.
19. Pejler G, N.G., Mastcellen--både ond och god. Dags att omvärdera mastcellens roll vid hälsa och sjukdom *Lakartidningen*, 2009. **Mar 18-24;106(12):845-9**. .
20. Panesar, S.S., Sheikh, A., Biphasic, Prolonged, and Late-Phase Reactions in Anaphylaxis. In: Mackay, I.R., Rose, N.R., Ledford, D.K., Lockey, R.F. (eds) *Encyclopedia of Medical Immunology* (2014). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9194-1_583.
21. Peavy, R.D. and D.D. Metcalfe, Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008. **8**(4): p. 310-5.
22. Cianferoni, A., Non-IgE-mediated anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021. **147**(4): p. 1123-1131.
23. Chompunud Na Ayudhya, C. and H. Ali, Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 and Its Role in Non-immunoglobulin E-Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022. **42**(2): p. 269-284.
24. Doña, I., et al., Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2020. **75**(3): p. 561-575.
25. Kemp, S.F. and R.F. Lockey, Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. **110**(3): p. 341-8.

26. Demoly, P., et al., International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014. **69**(4): p. 420-37.
27. Brockow, K., et al., Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. *Allergol Select*, 2023. **7**: p. 122-139.
28. Serbes, M., et al., Clinical features of anaphylaxis in children. *Allergy Asthma Proc*, 2022. **43**(1): p. 50-56.
29. Grabenhenrich, L.B., et al., Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. **137**(4): p. 1128-1137.e1.
30. Turnbull, J.L., H.N. Adams, and D.A. Gorard, Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015. **41**(1): p. 3-25.
31. Vetander, M., et al., Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*, 2012. **42**(4): p. 568-77.
32. Worm, M., et al., Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(21): p. 367-75.
33. Worm, M. and S. Hompes, [The registry for severe allergic reactions in German-speaking countries. Recent data and perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. **55**(3): p. 380-4.
34. Gulen, T. and C. Akin, Idiopathic Anaphylaxis: a Perplexing Diagnostic Challenge for Allergists. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021. **21**(2): p. 11.
35. Gülen, T. and C. Akin, Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022. **42**(1): p. 45-63.
36. Worm, M., et al., Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select*, 2017. **1**(1): p. 21-27.
37. Cardona, V., et al., Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*, 2012. **67**(10): p. 1316-8.
38. Wölbing, F., et al., About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*, 2013. **68**(9): p. 1085-92.
39. Hompes, S., et al., Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011. **22**(6): p. 568-74.
40. Turner, P.J., et al., Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*, 2022. **77**(9): p. 2634-2652.
41. Shin, M., Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr*, 2021. **64**(8): p. 393-399.
42. Giannetti, M.P., Exercise-Induced Anaphylaxis: Literature Review and Recent Updates. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2018. **18**(12): p. 72.
43. Summers, C.W., et al., Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. **121**(3): p. 632-638.e2.
44. Turner, P.J., et al., Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*, 2022. **77**(9): p. 2634-2652.
45. Keet, C., Recognition and management of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Clin North Am*, 2011. **58**(2): p. 377-88, x.
46. Cianferoni, A. and A. Muraro, Food-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2012. **32**(1): p. 165-95.
47. Worm, M., et al., Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 2018. **73**(6): p. 1322-1330.
48. Ruëff, F., et al., Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **124**(5): p. 1047-54.
49. Simons, F.E., et al., International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 2014. **7**(1): p. 9.
50. Ring, J., et al., Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int*, 2021. **30**(1): p. 1-25.

51. Sampson, H.A., et al., Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **117**(2): p. 391-7.
52. Campbell, R.L., et al., Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. **129**(3): p. 748-52.
53. Loprinzi Brauer, C.E., et al., Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. **4**(6): p. 1220-1226.
54. Pflipsen, M.C. and K.M. Vega Colon, Anaphylaxis: Recognition and Management. *Am Fam Physician*, 2020. **102**(6): p. 355-362.
55. Brown, S.G., et al., Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(5): p. 1141-1149.e5.
56. Worm, M., et al., Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*, 2012. **67**(5): p. 691-8.
57. Kim, S.Y., M.H. Kim, and Y.J. Cho, Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergol Int*, 2018. **67**(1): p. 96-102.
58. Brown, S.G.A., et al., Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013. **132**(5): p. 1141-1149.e5.
59. Pumphrey, R.S., Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 2000. **30**(8): p. 1144-50.
60. Rudders, S.A., et al., Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*, 2011. **158**(2): p. 326-8.
61. Muluk, N.B. and C. Cingi, Oral Allergy Syndrome. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2018. **32**(1): p. 27-30.
62. Giannetti, M.P., Exercise-Induced Anaphylaxis: Literature Review and Recent Updates. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018. **18**(12): p. 72.
63. Macdougall, J.D., K.O. Thomas, and O.I. Iweala, The Meat of the Matter: Understanding and Managing Alpha-Gal Syndrome. *Immunotargets Ther*, 2022. **11**: p. 37-54.
64. Brown, S.G., Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. **114**(2): p. 371-6.
65. Peng, M.M. and H. Jick, A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(3): p. 317-9.
66. Dribin, T.E., et al., Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. **146**(5): p. 1089-1096.
67. Ellis, A.K. and J.H. Day, Diagnosis and management of anaphylaxis. *Cmaj*, 2003. **169**(4): p. 307-11.
68. Mack, D.P., Biphasic anaphylaxis: a systematic review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Mar 3;10(Suppl 1):A5. doi: 10.1186/1710-1492-10-S1-A5. eCollection 2014.
69. Lee, S., et al., Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015. **3**(3): p. 408-16.e1-2.
70. Ichikawa, M., et al., Incidence and timing of biphasic anaphylactic reactions: a retrospective cohort study. *Acute Medicine & Surgery*, 2021. **8**(1): p. e689.
71. Turner, P.J., et al., Delayed symptoms and orthostatic intolerance following peanut challenge. *Clin Exp Allergy*, 2021. **51**(5): p. 696-702.
72. Kemp, S.F., R.F. Lockey, and F.E. Simons, Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*, 2008. **63**(8): p. 1061-70.
73. Ring, J., L. Klimek, and M. Worm, Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*, 2018. **115**(31-32): p. 528-534.
74. Ko, B.S., et al., Should adrenaline be used in patients with hemodynamically stable anaphylaxis? Incident case control study nested within a retrospective cohort study. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 20168.
75. Cardona, V., et al., Safety of Adrenaline Use in Anaphylaxis: A Multicentre Register. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017. **173**(3): p. 171-177.
76. Simons, F.E., X. Gu, and K.J. Simons, Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **108**(5): p. 871-3.

77. Simons, F.E., et al., Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. **101**(1 Pt 1): p. 33-7.
78. Golden, D.B.K., et al., Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024. **132**(2): p. 124-176.
79. Ellis, B.C. and S.G. Brown, Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas*, 2013. **25**(1): p. 92-3.
80. Cardona, V., et al., World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*, 2020. **13**(10): p. 100472.
81. Choo, K.J., E. Simons, and A. Sheikh, Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 2010. **65**(10): p. 1205-11.
82. Alqurashi, W. and A.K. Ellis, Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(5): p. 1194-1205.
83. Inagaki, N., et al., Studies on the anti-allergic mechanism of glucocorticoids in mice. *J Pharmacobiodyn*, 1992. **15**(10): p. 581-7.
84. Zaghmout, T., et al., Low Prevalence of Idiopathic Mast Cell Activation Syndrome Among 703 Patients With Suspected Mast Cell Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024. **12**(3): p. 753-761.
85. Ewan, P., et al., Prescribing an adrenaline auto-injector - personalized care recommended. *Clin Exp Allergy*, 2016. **46**(12): p. 1621-1622.
86. Valent, P., et al., The Normal Range of Baseline Tryptase Should Be 1 to 15 ng/mL and Covers Healthy Individuals With H₁T. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023. **11**(10): p. 3010-3020.
87. Dua, S., et al., Diagnostic Value of Tryptase in Food Allergic Reactions: A Prospective Study of 160 Adult Peanut Challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018. **6**(5): p. 1692-1698.e1.
88. Romano, A., et al., Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*, 2020. **75**(6): p. 1300-1315.
89. Blumenthal, K.G., et al., Antibiotic allergy. *Lancet*, 2019. **393**(10167): p. 183-198.
90. Kowalski, M.L., et al., Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*, 2011. **66**(7): p. 818-29.
91. Wöhrl, S., NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*, 2018. **27**(4): p. 114-121.
92. Pinczower, G.D., et al., The effect of provision of an adrenaline autoinjector on quality of life in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **131**(1): p. 238-40.e1.
93. Warren, C., et al., The Psychosocial Burden of Food Allergy Among Adults: A US Population-Based Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(6): p. 2452-2460.e3.
94. González-Pérez, A., et al., Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(5): p. 1098-1104.e1.
95. Pasioti, M., et al., Impact of Presumed Tree Nut and Peanut Allergy on Quality of Life at Different Ages. *J Clin Med*, 2023. **12**(10).
96. Patel, N., et al., Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **148**(5): p. 1307-1315.
97. Pouessel, G. and G. Lezmi, Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice? *World Allergy Organ J*, 2023. **16**(2): p. 100747.
98. Zuberbier, T., et al., Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023. **11**(4): p. 1134-1146.
99. Läkemedelsverket, monografier - Palforzia (*Arachis hypogaea* allergens, 2021).
100. Jarkvist, J., et al., Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allergy*, 2020. **75**(1): p. 169-177.
101. Khan, D.A., et al., Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*, 2022. **150**(6): p. 1333-1393.
102. Akin, C., Mast cell activation disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014. **2**(3): p. 252-7.e1; quiz 258.
103. Lyons, J.J., et al., Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*, 2016. **48**(12): p. 1564-1569.

104. Gülen, T., et al., Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*, 2016. **279**(3): p. 211-28.
105. Bergström, A., et al., Epidemiology of mastocytosis: a population-based study (Sweden). *Acta Oncol*, 2024. **63**: p. 44-50.
106. Ungerstedt, J., et al., Clinical Outcomes of Adults with Systemic Mastocytosis: A 15-Year Multidisciplinary Experience. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(16).
107. Joergensen, M.P.P., et al., Incidence and Prevalence of Mastocytosis in Adults: A Danish Nationwide Register Study. *Blood*, 2023. **142**(Supplement 1): p. 6339-6339.
108. Gülen, T., et al., High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*, 2014. **44**(1): p. 121-9.
109. Brockow, K., et al., Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 2008. **63**(2): p. 226-32.
110. Gülen, T., et al., Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(5): p. 1248-1255.
111. van Anrooij, B., et al., Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(1): p. 125-30.
112. Bonadonna, P., et al., Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **123**(3): p. 680-6.
113. Oropeza, A.R., et al., Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy*, 2017. **72**(12): p. 1944-1952.
114. Jarkvist, J., K. Brockow, and T. Gülen, Low Frequency of IgE-Mediated Food Hypersensitivity in Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(9): p. 3093-3101.
115. Beyens, M., et al., Drug-Induced Anaphylaxis Uncommon in Mastocytosis: Findings From Two Large Cohorts. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024.
116. Akin, C., et al., Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood*, 2007. **110**(7): p. 2331-3.
117. Gülen, T., et al., The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 2014. **44**(9): p. 1179-87.
118. Carter, M.C., et al., A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. **141**(1): p. 180-188.e3.
119. Alvarez-Twose, I., et al., Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(6): p. 1269-1278.e2.
120. Kristensen, T., et al., Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*, 2014. **89**(5): p. 493-8.
121. Lyons, J.J., et al., Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **133**(5): p. 1471-4.
122. Sprinzl, B., et al., Genetic Regulation of Tryptase Production and Clinical Impact: Hereditary Alpha Tryptasemia, Mastocytosis and Beyond. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(5).
123. Robey, R.C., et al., Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(10): p. 3549-3556.
124. Chollet, M.B. and C. Akin, Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*, 2022. **149**(2): p. 728-735.e2.
125. Greiner, G., et al., Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*, 2021. **137**(2): p. 238-247.
126. Lyons, J.J., et al., Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **147**(2): p. 622-632.
127. Allergen immunterapi/AIT Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor, Svenska föreningen för allergologi, 2019.
128. Amin, H.S., G.M. Liss, and D.I. Bernstein, Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **117**(1): p. 169-75.
129. Epstein, T.G., et al., Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. **116**(4): p. 354-359.e2.

130. Epstein, T.G., et al., AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013. **110**(4): p. 274-8, 278.e1.
131. Epstein, T.G., et al., AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014. **2**(2): p. 161-7.
132. Epstein, T.G., et al., AAAAI/ACAAI Subcutaneous Immunotherapy Surveillance Study (2013-2017): Fatalities, Infections, Delayed Reactions, and Use of Epinephrine Autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. **7**(6): p. 1996-2003.e1.
133. Moreno, C., et al., Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2004. **34**(4): p. 527-31.
134. Aue, A., et al., Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: real-world cause and effect modelling. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021. **17**(1): p. 65.
135. Epstein, T.G., et al., Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021. **127**(1): p. 64-69.e1.
136. Reid, M.J., et al., Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993. **92**(1, Part 1): p. 6-15.
137. Cox, L., et al., Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **127**(1 Suppl): p. S1-55.
138. Winslow, A.W., et al., Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. **117**(5): p. 542-545.
139. Golden, D.B.K., Rush Venom Immunotherapy: Ready for Prime Time? *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(3): p. 804-805.
140. Bernstein, J.A., et al., Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy*, 1994. **73**(5): p. 423-8.
141. Birnbaum, J., D. Charpin, and D. Vervloet, Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy*, 1993. **23**(3): p. 226-30.
142. Windom, H.H. and R.F. Lockety, An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008. **8**(6): p. 571-6.
143. Kopp, M.V., et al., Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2009. **39**(2): p. 271-9.
144. Garvey, L.H., et al., An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*, 2019. **74**(10): p. 1872-1884.
145. Tunelli J, Dahlgren G, Latexallergi är ett problem för både vårdpersonal och patienter. *Läkartidningen* 2007;104:1987-8.
146. Garvey, L.H., et al., IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **120**(2): p. 409-15.
147. Mahajan, R.P., Critical incident reporting and learning. *Br J Anaesth*, 2010. **105**(1): p. 69-75.
148. Emergency treatment of anaphylaxis - Guidelines for healthcare providers, Working Group of Resuscitation Council UK. May 2021.
149. Volcheck, G.W., et al., Perioperative Hypersensitivity Evaluation and Management: A Practical Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023. **11**(2): p. 382-392.
150. Cook, T.M., et al., Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: protocol and methods of the 6th National Audit Project (NAP6) of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*, 2018. **121**(1): p. 124-133.

Appendix

Appendix 1: Checklista för patientutbildning vid anafylaxi & förskrivning av adrenalinautoinjektor

Patient och vårdnadshavare behöver få information om vilka utlösande faktorer som bör undvikas, att känna igen tidiga tecken på överkänslighetsreaktion och när adrenalin bör injiceras. Vuxna och äldre barn eller vårdnadshavare till yngre barn ska lära sig hur adrenalinautoinjektor fungerar, används och hur man injicerar sig själv eller sitt barn. Patienten eller vårdnadshavaren ska träna att injicera med övningspenna. Bra informationsmaterial finns på medicininstruktioner.se. Skriftligbehandlingsplan för akutsituationer bör delas ut till patienten. Vid receptförnyelse ska patienten erbjudas repetition av ovanstående.

För barn är det viktigt att barnomsorg och skola ges en god information. En skriftlig behandlingsplan bör utfärdas där det framgår hur personalen på ett enkelt sätt ska hantera och behandla anafylaxi. Vem som ansvarar för denna information skiljer sig mellan olika regioner. Där en allergikonsulent finns ingår detta oftast i deras uppdrag. Ett förslag på vårdprogram finns från Region Dalarna och återfinns på barnallergiföreningens hemsida

Nedanstående checklista är utformad för att den information och undervisning som ges till patienten och dess familj ska uppnå god kvalitet. Genom att följa checklistan kan vi säkerställa att patienten/vårdnadshavaren får samma information oberoende av vem som ger den. Informationen ges i första hand av en sjuksköterska.

- Försäkra dig om att patient/anhörig förstått varför patienten fått adrenalinautoinjektor utskrivna.
- Gå igenom de symtom som kan uppstå vid en allergisk reaktion/anafylaxi.
- Vid tecken på akut allergisk reaktion ska patienten uppmärksamma sin omgivning på detta. Att barn lär sig informera någon vuxen och/eller en kompis är särskilt viktigt. Man ska inte dra sig undan.
- Ansträngning och kall dryck ska undvikas vid allergisk reaktion.
- Genomgång av den individuella åtgärdsplanen, läkemedlets effekter och biverkningar.
- Genomgång av hur adrenalinautoinjektor fungerar.
 - Läkemedlets effekt och biverkningar
 - Injektionsteknik
 - Förvaring och utgångsdatum
 - Visa förvaringsfodral.
- Låt patient/anhörig träna att ge/ta adrenalinautoinjektor med attrapp. Därefter får patienten eventuellt ge sig själv en aktiv penna. För barn under 7–9 år får en förälder ge sig pennan.
- Dokumentera den information som givits i journalen.
- Kontakt med allergikonsulent för kännedom om sådan finns.
- Planera för hur barnomsorg eller skola informeras.

Detta är ingen journalhandling, checklistan används som ett arbetsdokument av sjuksköterska för att strukturera undervisningen.

Appendix 2: Patientinformation anafylaxi

Du har haft en kraftig överkänslighetsreaktion (anafylaxi)

Anafylaxi kan komma snabbt och vara livshotande. Vanliga utlösande orsaker är mat, mediciner och insektsstick. Det finns också många andra orsaker till anafylaxi.

Du kan veta att du är allergisk mot någonting men du kan också få anafylaxi även om du inte visste att du var allergisk.

Vanliga besvär är nässelutslag, svullnad (vanligast i ansikte, ögonlock och mun), andningsbesvär, magsmärta, diarré, yrsel och svimning.

Vid anafylaxi kan du snabbt bli väldigt sjuk. Symtomen kan ändra sig över tid. Du kan tex först få nässelutslag och därefter kräkningar och andningsbesvär. Besvären vid anafylaxi kan variera från ett tillfälle till ett annat och symtomen kan variera från person till person.

Varför har jag fått en adrenalinpenna förskrivna?

Adrenalin är den enda medicin som har en snabb och bra effekt vid anafylaxi.

Adrenalin kan vara livräddande.

Effekten av adrenalin kommer inom 5 minuter

Ju tidigare behandlingen ges desto bättre effekt har den

Effekten är kortvarig och besvären kan återkomma. Då kan en ny adrenalinpenna behöva ges.

Det är viktigt att alltid uppsöka läkare för observation efter att adrenalinpennan använts även om du mår bättre. Ring 112 för fortsatt handläggning/transport.

Det är bättre att ta adrenalinpennan en gång för mycket och bryta reaktionen tidigt än att vänta så att reaktionen riskerar att bli farlig och svår att vända.

Appendix 3: Personlig vårdplan

Personlig vårdplan

Vid akut svår överkänslighetsreaktion (Anafylaxi)

Namn och personnummer.....	
Namn och telefonnummer anhöriga:	
1.	
2.	
Allergiframkallande ämne.....	
Lindrig reaktion Hudutslag med klåda (nässelutslag) Svullnadskänsla i mun och svalg Svullna läppar/ögonlock	Åtgärd: <ul style="list-style-type: none">○ Ge antihistamin:○ Kontakta anhörig.○ Om symtomen ökar, gå vidare med åtgärd enligt nedan.
Kraftig reaktion: Ofta reaktion från flera organ samtidigt. Besvären kan vara lindriga i början men snabbt förvärras. Utbrett nässelutslag, kraftig rodnad och/eller svår klåda över stora delar av kroppen Ökande svullnad i mun och svalg med heshet eller svårt att prata. Andningsbesvär såsom astma/pipande andning, hosta. Magsmärtor och/eller kräkningar Kallsvett, rodnad/blekhet Oro, ångest, trötthet, medvetslöshet.	Åtgärd: <ul style="list-style-type: none">○ Ge omedelbar injektion med adrenalinpenna. Tveka aldrig. Spruta på lårets utsida genom kläderna. Om dålig effekt så kan denna dos upprepas efter 5 minuter.○ Var i stillhet. Liggande med höjd fotända. Vid andningsbesvär/kräkning – sittande med höjd fotända. Undvik uppresning○ Om astmasymtom (hosta, svårt att andas) ge astmamedicin:○ Inhalera minst 2 doser. Om dålig effekt kan dosen upprepas efter 5-10 minuter.○ Ring 112○ Kontakta anhörig○ När läget är stabilt kan antihistamin ges: Upptred lugnt. Lämna inte den sjuke ensam!

Behandlande läkare.....

Namn, samt arbetsplats

Datum.....