

# Anafylaktiske reaksjoner under narkose og lokalanestesi

## SAMMENDRAG:

Femti til sytti prosent av allergiske reaksjoner under generell anestesi er IgE-medierte, og de fleste av reaksjonene skyldes muskelrelaksantia. For lokalanestetika er det mindre enn 1 % av reaksjonene som skyldes en IgE-mediert mekanisme.

Anafylaktisk sjokk er en dramatisk hendelse med en dødelighet rapportert i nyere litteratur på 0,65–2 %. Det er viktig at pasientene utredes allergologisk for om mulig å påvise utløsende årsak og sykdomsmekanisme.

En nøyaktig sykehistorie med beskrivelse av klinisk reaksjon og tidsangivelse i forhold til hvilke medikamenter som er gitt, er viktig for å identifisere årsaken til reaksjonen. Norge synes å ha en langt høyere frekvens av slike reaksjoner enn resten av Skandinavia, og arbeidet med å finne årsakene til dette er blitt et sentralt forskningsfelt.

Nettverk for allergiske reaksjoner under anestesi (NARA) ble opprettet for å sikre best mulig registrering, utredning og oppfølging av denne pasientgruppen, og det rapporteres 70–80 anestesimiddeleksjoner per år til nettverket.

Klinisk allergologisk utredning bør utføres hos alle pasienter med mistenkt allergisk reaksjon under anestesi. Hudtesting er hjørnesteinen i utredningen og bør gjennomføres på en institusjon med nødvendig metodologisk kompetanse og kapasitet til å håndtere et anafylaktisk sjokk.

Alvorlige reaksjoner behandles fortrinnsvis med adrenalin (0,1 mg/ml) som titreres intravenøst for å unngå overdosering.

## KONTAKTADRESSE:

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

ANNE BERIT GUTTORMSEN<sup>1</sup>, TORSEL HARBOE<sup>1</sup>, NIL EKIZ<sup>2</sup>, BENEDICTE DØSKELAND<sup>2</sup>, ERIK FLORVAAG<sup>3,4</sup>  
Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Bergen

Løpet av de siste 5–6 årene har vi i Norge opparbeidet en betydelig kompetanse hva gjelder håndtering av pasienter med alvorlige allergiske reaksjoner under narkose og lokalanestesi. Man tilstreber en standardisert utredning av pasientene som også utstyres med informasjon for å kvalitetssikre neste anestesi. Dagens aktivitet er bygd opp over en periode på mer enn 10 år og inkluderer et nasjonalt samarbeid omkring utredning og oppfølging. Hovedtyngden av pasientene utredes i Oslo (UUS, Ullevål Universitetssykehus) og i Bergen (Haukeland Universitetssykehus) (1–3).

Anafylaktisk sjokk er en svært dramatisk hendelse både for pasient og helsepersonell, med en dødelighet rapportert i nyere litteratur på 0,65–2 % (4).

I etterkant av slike reaksjoner reises det ofte spørsmål om utløsende årsak og om hvilke medikamenter som kan benyttes dersom det skulle bli nødvendig med en ny anestesi. Det er derfor viktig at pasientene utredes allergologisk for om mulig å påvise utløsende årsak og sykdomsmekanisme.

Uønskede reaksjoner i tilslutning til bruk av lokalanestetika kan ha mange årsaker. På tross av at symptombildet ofte består av hjertebank, blodtrykksfall, flusing, bevissthetsreduksjon, kramper og rykninger, er mindre enn 1 % av reaksjonene allergisk betinget (5).

## Epidemiologi

Vi mangler gode data på forekomst av alvorlige allergiske reaksjoner i tilslutning til narkose og lokalanestesi i Norge. En særlig utfordrende observasjon er de tilsynelatende store forskjellene i antall rapporterte tilfeller og dels årsaksfordeling mellom nasjoner. Norge synes å ha en langt høyere frekvens av reaksjoner

enn resten av Skandinavia, og arbeidet med å finne årsakene til dette er blitt et sentralt forskningsfelt. Frankrike har mange likhetstrekk med Norge idet meiomuskulære blokkere er den hyppigste årsaken til disse reaksjonene (6). I Danmark er det desinfeksjonsmiddelet klorheksidin som er den viktigste årsaken til anafylaksi under anestesi (7, 8) (tab 1).

## Patogenese

Anafylaksi kan på bakgrunn av mekanisme deles i immunologisk (dvs. allergisk) og ikke-immunologisk anafylaksi (tidligere kalt anafylaktoid) (9). Vi har størst kunnskap om IgE-medierte allergiske reaksjoner, men det er fortsatt store kunnskaps hull i forhold til farmakoimmunologi og anafylaksimekanismer. Allerede tidlig på 80-tallet beskrev Baldo og Fisher de kvarternære ammoniumgruppene i muskelrelaksantiamolekylet som den allergene epitopen (10, 11) (fig 1). Disse gruppene finnes også i morfin- og folkodinmolekylet og i en rekke andre produkter (f.eks. kosmetika). Siden opptil 50 % av pasientene med IgE-mediert reaksjon på muskelrelaksantia ikke tidligere har vært eksponert for denne medikamentgruppen, har det vært antydning at sensibilisering må skje på en annen måte. En nylig lansert hypotese er at inntak av folkodin kan bidra til at pasienter sensibiliseres mot muskelrelaksantia og reagerer anafylaktisk når de eksponeres for denne stoffgruppen (12). I et materiale som bl.a. omfatter 1 500 blodgivere i Norge og Sverige var 6 % av blodgiverne i Norge sensibilisert mot folkodin, mens ingen av de svenske blodgiverne hadde IgE-antistoff (12). En mulig forklaring til de store forskjellene i sensibilisering mellom Norge og Sverige, kan være reseptfritt salg av hostemiksturer som inneholder morfinderivatet folkodin i Norge, mens disse medikamentene brukes lite i Sverige.

<sup>1</sup> Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

<sup>2</sup> Det medisinske fakultet, universitetet i Bergen, Kull 99B

<sup>3</sup> Laboratorium for klinisk biokjemi og

<sup>4</sup> Seksjon for klinisk spesialallergologi, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Det er også et stort behov for å oppnå mer kunnskap om de reaksjonene (ca. 1/3) hvor man ikke er i stand til å sannsynliggjøre immunologiske mekanismer, og dermed ikke med sikkerhet kan påvise en årsakssammenheng. Som eksempel på det kan nevnes at vi har avdekket at et alvorlig anafylaktisk sykdomsbilde i forbindelse med keisersnitt kan skyldes fostervannsemboli (Torkel Harboe og medarbeidere, upubliserte data).

### Klinikk

Oppfølging av pasienter med en mistenkt allergisk reaksjon under anestesi starter på operasjonsstua eller i tannlegestolen, med en nøye observasjon og beskrivelse av den kliniske reaksjonen relatert til gitte medikamenter. Vi vil spesielt framheve nødvendigheten av en nøyaktig sykehistorie med fokus på reaksjonens karakter, administrasjon av legemidler og eksponering for andre antigener (lateks, klorheksidin, patentblått m.fl). IgE-medierte anafylaksi under generell anestesi som skyldes neuromuskulære blokkere, har en estimert frekvens i Norge på 1:5200 (3). De fleste reaksjonene opptrer umiddelbart etter at narkosen er inn-



FOTO: FREDRIK NALUNN/SAMFOTO

Norge synes å ha en langt høyere frekvens av alvorlige reaksjoner under anestesi enn resten av Skandinavia. Arbeidet med å finne årsakene er blitt et sentralt forskningsfelt.

ledet (3), og de vanligste symptomene er bronkospasme (78,3%), systolisk blodtrykk under 60 mmHg (63,9%), hudforandringer (54,2%) og hypoksemi (oksygenmetning < 90%) (49,4%). Seks prosent av de pasientene som ble utredet, hadde hjertestans i forbindelse med den akutte reaksjonen (3).

#### Pasienteksempler

**Pasient 1** Pasienten er en 28 år gammel kvinne som gjennomgår keisersnitt i narkose. Anestesi innledes med pentothal, ketamin, suksameton og isofluran. Tid fra prosedyrestart til reaksjon er fire minutter. Blodtrykket faller til under 60 mmHg og pulsen stiger til over 100 slag/minutt. Det er ingen bronkospasme. Tilstanden behandles med Efedrin 25 mg og Adrenalin 2,5 mg over ca. to minutter. Kliniker mistenker at pasienten har reagert på suksameton. Det tas akutte blodprøver som viser en kraftig stigning i sTryptase 22,7–379–154 µg/L. Det påvises IgE-antistoffer mot suksameton og pasienten henvises til videre utredning som verifiserer klinikerens mistanke.

**Pasient 2** Pasienten er en 33 år gammel kvinne som gjennomgår keisersnitt i narkose. Hun angir at hun tidligere har reagert med tetthet i halsen, takykardi og innvendig kløe etter inntak av Cosylan og Paralgin forte. Anestesi induseres med

fentanyl, thiopenton og suksameton. Det er ikke angitt når reaksjonen inntrer i forhold til induksjon. Eneste symptom er bronkospasme. Det tas blodprøver 3 t og 5 min. etter symptomdebut. sTryptase er ikke forhøyet, 3,1–3,4 µg/l, men det påvises IgE-antistoffer mot suksameton. Pasienten utredes, men både prikk- og intrakutantest på suksameton er negative. En totalvurdering tilsier at pasienten har reagert på suksameton. **Pasient 3** Pasienten er en 28 år gammel mann som tidligere er frisk uten kjent allergi. Han skal tonsillektomeres i generell anestesi. Tre til fire minutter etter at thiopenton er gitt, blir pasienten takykard og blodtrykk og metning faller. I forbindelse med anestesi-innledning får han også, vecuronium, fentanyl, Viox og Paracet. Situasjonen stabiliserer seg etter O<sub>2</sub>, adrenalin, antihistamin og steroider. Det tas akutte blodprøver som viser en massiv stigning av sTryptase til 340 µg/l etter 65 minutter og 520 µg/l etter 130 minutter. Ut fra sykehistorien antar kliniker at pasienten har reagert på thiopenton. Utredning konkluderer med at pasientens reaksjon skyldes vecuronium med krysssensibilisering mot pankuronium.

**Pasient 4** Pasienten er en 34 år gammel kvinne med atopi, astma og bananallergi. Det gjennomføres keisersnitt i epidurala-

- I Norge rapporteres det 70–80 anestesimiddelreaksjoner per år til Nettverk for allergiske reaksjoner under anestesi (NARA)
- Mindre enn 50% av pasientene får tilbud om en fullstendig allergologisk utredning
- Tidlig diagnose og korrekt behandling er avgjørende for et godt behandlingsresultat
- Hjørnesteinen i behandling av alvorlige reaksjoner er adrenalin 0,1 mg/ml som titreres intravenøst for å unngå overdosering
- Den hyppigste årsaken til IgE-medierte anafylaktiske reaksjoner under anestesi er neuromuskulære blokkere
- Den allergene epitopen, kvarternære ammoniumgrupper, finnes i alle muskerelaksantia.
- 6% av norske og ingen svenske blodgivere er sensibilisert mot morfindervatet folkodin, noe som kan bidra til å forklare forskjell i forekomst av IgE-medierte allergiske reaksjoner mot neuromuskulære blokkere i befolkningsgrupper.

TABELL 1. Prevalens av substanser som gir anafylaktiske reaksjoner under anestesi. Tallene er referert fra de respektive nasjonale sentre de siste årene. (E. Florvaag 2005)

	Frankrike %	Norge %	Danmark %
Neuromuskulære blokkere	54,0	66,2	8,7
Lateks	22,3	3,6	13,8
Antibiotika	14,7		15,0
Opioider	2,4		17,5
Klorheksidin			11,2
Andre	6,6	30,2	33,8

nestesi med lokalanestesimiddelet Marcain (bupivacain). Etter 30 minutter får pasienten en kraftig bronkospasme, hypotensjon og generalisert kløe. Som ledd i utredningen, gjøres provokasjonstesting med bupivacain som er negativ. Det påvises IgE-antistoff mot lateks, og man konkluderer med at pasienten har reagert på lateks og ikke lokalanestesi-middelet. Bananallergi i anamnesen gjør at man må mistenke at det også kan foreligge en mulig sensibilisering mot lateks. **Pasient 5** Pasienten er en 22 år gammel mann uten kjent allergi som skal hjerte-kateteriseres. Begge lysker barberes og vaskes. Det lokalanestese-res med Lidocain med adrenalin. Etter tre minutter får pasienten urtikaria i begge lysker som generaliseres, stabil sirkulasjon og respirasjon. Han henvises med tanke på allergi mot Lidocain. Provokasjonstesting med Lidocain er negativ. Det gjøres også intrakutantest med klorheksidin som er høygradig positiv og den mistenkte lokalanestese-reaksjonen viser seg å være en allergisk reaksjon på klorheksidin. Pasienteksemplene viser betydningen av en nøyaktig sykehistorie hvor det inngår hvilke medikamenter pasienten har fått og tidsangivelser i forhold til reaksjon.

## Diagnostikk

Diagnosen anafylaksi under anestesi kan være vanskelig fordi anestesimedikamen-

tene ofte gir en forbigående hypotensjon. Ingen av symptomene er patogno-moniske, og hypotensjon eller bronko-spasme kan være eneste symptom på en IgE-mediert allergisk reaksjon. I en dansk studie fra 2001 ble det gjort en simula-tortest for å kartlegge feildiagnostisering i forhold til anafylaksi under anestesi (13).

Tjuen team bestående av en aneste-silege og en anestesisykepleier ble evalu-ert. Hvert team kom inn i operasjons-salen 30 minutter etter operasjonsstart. «Pasienten» hadde på forhånd fått en ukomplisert anestesi indusert med thio-penton, fentanyl og et muskelrelaksan-tium. Anestesilegen gav muskelrelaks-antiadose nr. 2, og ett minutt senere fikk pasienten sinustakykardi 160/min, hypotensjon med blodtrykk 60/40 og luftveistrykket økte til 40 mmHg. Ingen av teamene klarte å stille den rik-tige diagnosen innen 10 minutter og gav heller ikke riktig behandling. Det scenario som er skissert i denne artikkelen er atypisk fordi man forventer at pasienten skal reagere i forbindelse med første dose muskelrelaksantium. Dette kan være en medvirkende årsak til teamenes mang-lende diagnostiske teft.

Når mistanken om at det foreligger en allergisk reaksjon er etablert, må klinike-ren iverksette adekvat akuttbehandling (adrenalin!), ta akutte blodprøver (se *in vitro*-tester) og etter hvert planlegge videre oppfølging av pasienten.

## In vitro-tester

Praktiske hensyn gjør sTryptase til det mest pålitelige diagnostiske verktøy. Tryptase er en nøytral protease som frigjøres fra aktiverte mastceller (14–16). Stigning i sTryptase er ikke en absolutt indikator på at den immunologiske reaksjonen er IgE-mediert, fordi tryptase også kan frigjøres fra mastcellen ved direkte stimulering. Optimalt tidspunkt for prøvetaking er 1–2 timer etter symp-tomdebut. Stigning i akuttprøven til minst tre ganger førnivå med normalise-ring etter 24 timer styrker mistanken om at det foreligger en mastcellemediert til-stand. Pasienter med økt tryptaseverdi *må* utredes videre med tanke på allergisk årsak. Pasienter uten tryptasestigning, men med klinikk som tyder på alvorlig anafylaksi, bør også utredes.

Påvisning av spesifikt IgE kan også være en god indikator på at det forelig-ger en immunologisk mekanisme, men slik testing er kun tilgjengelig for noen få ut-valgte medikamenter.

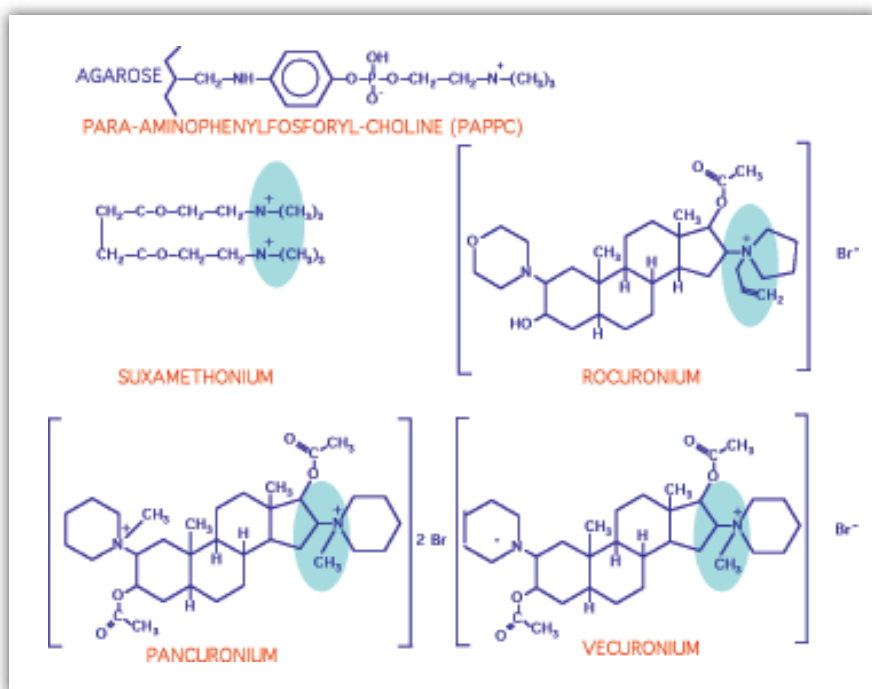
## Hudtester

Hudtesting (fig 2) er hjørnesteinen i ut-redningen av denne typen reaksjoner og bør gjennomføres på en institusjon med nødvendig metodologisk kompetanse og kapasitet til å håndtere et anafylaktisk sjokk. Man benytter prikktest, eventuelt etterfulgt av intrakutantest som er mer sensitiv, men mindre spesifikk. Standardiserte prosedyrer og konsentrasjon av prikktestløsningene må defineres presist for å unngå falske positive resultater. Dette gjelder spesielt neuromuskulære blokkere som bør testes med fortynnede løsninger (17). Korrekt gjennomført hudtest på neuromuskulære blokkere har en sensitivitet på 94–97%, mens sensi-tiviteten for andre substanser varierer (18).

I kjølvannet av debatten omkring mus-kelrelaksantias potensiale til å forårsake IgE-medierte allergiske reaksjoner har tolkning av hudtestene på muskelrelak-santia skapt livlig debatt (19–21). Noen forfattere hevder at man ikke kan stole på hudtestene fordi disse ikke er tilstrekkelig standardiserte, og at det benyttes testløsninger som også gir po-sitive hudtester hos personer som ikke er sensibiliserte.

Ved positiv prikktest på en neuromus-kulær blokker må man undersøke om det foreligger kryss-sensibilisering. I et ar-beid publisert i *Anesthesiology* i 2003

FIGUR 1. Strukturformler for noen neuromuskulære blokkere. Den kvarternære ammoniumgruppen er avmerket.



fant Mertes og medarbeidere en kryss-reaktivitet mellom muskelrelaksantia hos 75,1 % av pasientene (22).

Det er viktig at de ulike diagnostiske metodene sammenholdes for å få korrekt diagnose. På grunnlag av WHO's definisjoner av årsakssammenhenger (23) er det utarbeidet en sannsynlighetsrangering for IgE-medierte allergiske reaksjoner relatert til anestesi (3). Årsakssammenhengen mellom et legemiddel og reaksjonen inndeles i *sikker, sannsynlig, mulig, usannsynlig, uklassifisert og uklassifiserbar*. Ved sikker sammenheng skal følgende kriterier tilfredsstilles: typisk klinikk på straksallergisk reaksjon (og/eller med forbigående økt sTryptase) som inntreffer innen plausibel tidsrelasjon til administrert substans. Hendelsen kan ikke forklares av annen samtidig sykdom og den samme reaksjonen inntreffer ved (tilfeldig) re-eksponering, spesifikt IgE mot substansen påvises.

### Rutiner i Norge – dokumentasjon/ blodprøver/henvisning

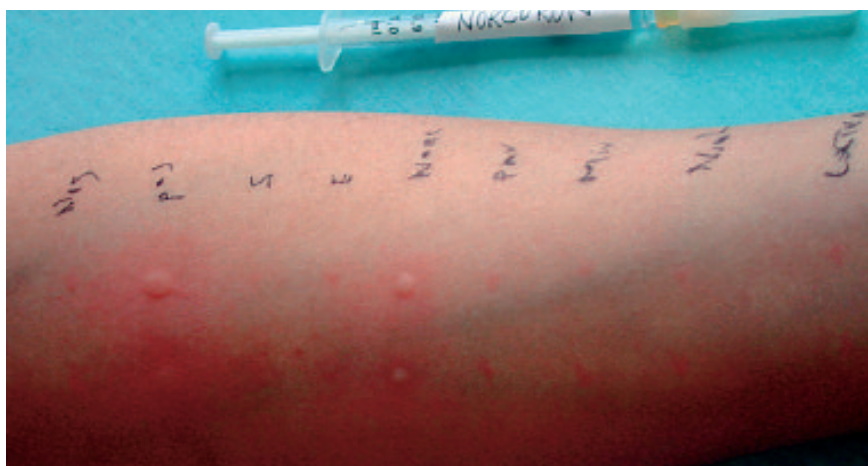
Alvorlige allergiske reaksjoner under anestesi er sjeldne, og mange leger er usikre på hvilke rutiner de skal følge.

#### Anafylaksipakke

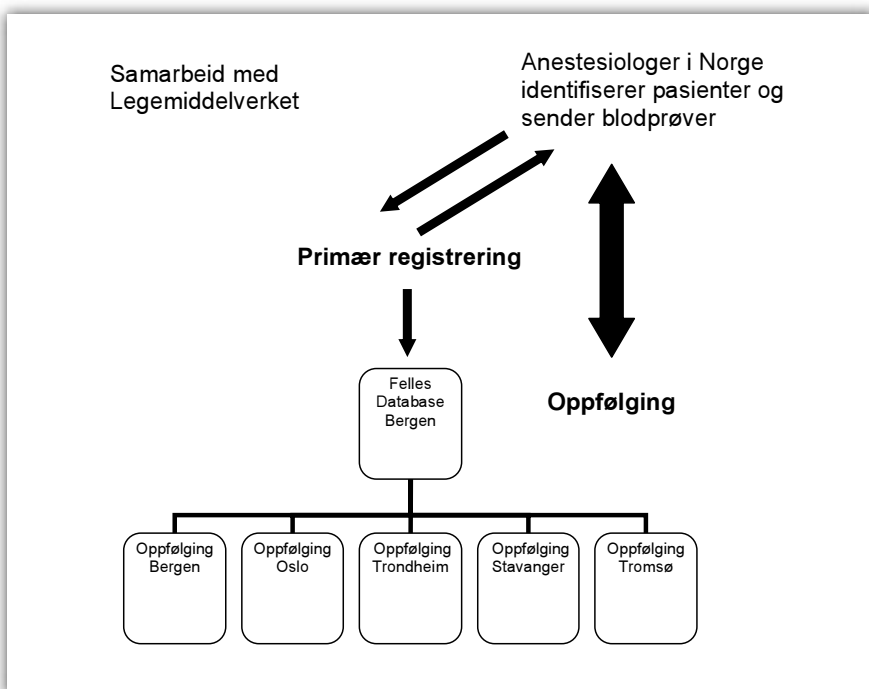
For å sikre best mulig utredning har NARA (fig 3) utarbeidet en såkalt anafylaksipakke (fig 4). Denne inneholder et prosedyreakt, meldeskjema til sykehusets skadeutvalg, bivirkningsmelding til Statens legemiddelverk, ferdig krysset blodprøverkvisisjon og utstyr til blodprøvetaking, samt et registreringsskjema som er hensiktsmessig for å beskrive hendelsesforløp, medikamenter gitt og behandling. God dokumentasjon er nødvendig og skal inneholde: dato og klokkeslett for reaksjonen, utfyllende kliniske opplysninger og navn på alle anvendte legemidler med tidsrelasjon mellom dosering og reaksjon, tidligere kjent allergi og tidspunkt for prøvetaking i forhold til aktuell reaksjon.

#### Allergologisk utredning

Klinisk allergologisk utredning bør utføres hos alle pasienter med en sykehistorie som tyder på allergisk reaksjon under anestesi. Slik utredning skal skje tidligst fire uker etter reaksjonen og tilbys etter en standardisert protokoll ved fem sykehus i Norge (Universitetssykehuset i Nord-Norge, St Olavs Hospital, Haukeland Universitetssykehus, Universitets-



FIGUR 2. Prikktest som viser en positiv reaksjon på Norcuron (vecuron).



FIGUR 3. Det norske nettverket for alvorlige reaksjoner under anestesi (NARA).

sykehuset i Rogaland og Ullevål Universitetssykehus). Henvissende lege får tilsendt resultat av blodprøver og konklusjon etter utredning. Det er henvissende leges ansvar å informere pasienten om hva som er kommet frem i løpet av utredningen, og hvilke konsekvenser resultatet får. Pasienten bør også få et anestesiproblemkort.

#### Lokalanestetika

Vi har også et tilbud til pasienter med mistenkt reaksjon på lokalanestetika. På tross av at disse reaksjonene svært sjelden er allergisk betinget (mindre enn 1 av 100), har vi valgt å opprettholde dette tilbudet fordi reaksjonen fører til betydelig bekymring i forhold til senere behov for lokalbedøvelse ved diagnos-

tiske og terapeutiske prosedyrer. Det er betryggende for pasienten og lege/tannlege å kunne dokumentere toleranse for et gitt lokalanestetikum for senere bruk.

#### Behandling

Behandling av allergiske reaksjoner i forbindelse med operativ virksomhet avhenger av alvorlighetsgrad. Ved alvorlige reaksjoner skal livreddende behandling (adrenalin) innsettes umiddelbart. Tidsaspektet er essensielt fordi en tidlig iverksatt behandling er avgjørende for resultatet, som i verste fall kan være fatalt. Behandlingsalgoritmen er ikke avhengig av årsaksmekanisme. Retningslinjene baseres på kliniske observasjoner, tolkning av patofysiologi og dyremodel-





FIGUR 4. Anafylaksipakke. NARA har utarbeidet en anafylaksipakke som skal sikre registrering, utredning og oppfølging etter standardiserte metoder.

ler. Debatten omkring behandlingsstrategi har hovedsakelig dreid seg om indikasjon for bruk av adrenalin samt adrenalinets effekt versus effekten av andre vasopressorer/inotrope medikamenter (24, 25). Noen pasienter stabiliseres raskt, andre behøver store doser adrenalin, både som injeksjon og infusjon (26). Væskebehovet kan være flere liter som følge av svær kapillærlekkasje. Dersom pasienten forblir ustabil, bør det kirurgiske inngrepet utsettes.

Adrenalin er hjørnesteinen i behandlingen av anafylaksi. Alfastimulering øker perifer karmotstand og dermed forbedres blodtrykk og koronarperfusjon og angioødemet minsker. Stimulering av  $\beta_1$ -adrenoreseptorer virket positivt på hjertets inotropi og kronotropi. Via  $\beta_2$ -reseptorer medieres bronkodilatasjon i tillegg til at mastceller og basofile celler stabiliseres, noe som bidrar til redusert frigjøring av vasoaktive inflammatoriske mediatorer. Rapporter om dødsfall og alvorlige komplikasjoner, som følge av adrenalin uten god indikasjon, eller i overdose ved milde allergiske reaksjoner, minner en på at adrenalindosen må titreres (27). Intramuskulært gis adrenalin i konsentrasjonen 1 mg/mL, mens adrenalin intravenøst gis i konsentrasjonen 0,1 mg/mL.

### Fagutvikling og forskning

Forutsetningen for å kunne drive med utviklingsarbeid innen dette feltet er at reaksjonene er veldokumenterte, at utredningen er standardisert og at det systematisk samles inn biologisk materiale (serum) fra tiden omkring reaksjonen. Det er også viktig å etablere et nært samarbeid mellom anesthesiologiske, immunologiske og farmakologiske miljøer nasjonalt og internasjonalt fordi dette er

sjeldne reaksjoner. Å utvikle og validere nye diagnostiske metoder for å dokumentere mekanismer og årsaksforhold er vesentlig, og vi trenger pålitelige metoder for å påvise IgE-sensibilisering mot flere narkosemidler.

### Konklusjon

Å stille diagnosen anafylaksi under anestesi kan være vanskelig. Anestesileger synes å være for tilbakeholdende i forhold til å gi adrenalin (upubliserte data). Mindre enn 50% av pasientene utredes hos allergolog (upubliserte data), en andel som er for lav. Slik utredning bør gjennomføres hos alle pasienter som har overlevd en anafylaktisk reaksjon under anestesi, slik at kommende anestesier kan planlegges og kvalitetssikres. Anestesileger i Norge synes lojale i forhold til å registrere og rapportere pasienter med mistenkte allergiske reaksjoner under anestesi. Kvaliteten på den informasjon som foreligger i forhold til reaksjonens karakter og de medikamenter som er gitt i forbindelse med reaksjonen, kan forbedres (upubliserte data). Slik informasjon er en forutsetning for å kunne påvise en kausal sammenheng mellom reaksjonen og gitte medikamenter.

### Referanser:

- Guttormsen AB, Harboe T, Florvaag E. Allergiske reaksjoner under anestesi - et nasjonalt nettverk for registrering, diagnostikk og oppfølging. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120(1):127.
- Guttormsen AB. Allergic reactions during anaesthesia - increased attention to the problem in Denmark and Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(10):1189-90.
- Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102(5): 897-903.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60(4):443-51.
- Sindel LJ, deShazo RD. Accidents resulting from local anesthetics. True or false allergy? *Clin Rev Allergy* 1991; 9(3-4): 379-95.
- Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87(4):549-58.
- Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Is there a risk of sensitization and allergy to chlorhexidine in health care workers? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(6): 720-4.
- Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetized patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(10): 1290-4.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahntela T, et al. A revised nomenclature for allergy.

An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-24.

- Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 306(5940): 262-4.
- Harle DG, Baldo BA, Fisher MM. Detection of IgE antibodies to suxamethonium after anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Lancet* 1984; 1(8383): 930-2.
- Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(4): 437-44.
- Jacobsen J, Lindekaer AL, Ostergaard HT, Nielsen K, Ostergaard D, Laub M, et al. Management of anaphylactic shock evaluated using a full-scale anaesthesia simulator. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(3): 315-9.
- Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80(1): 26-9.
- Schwartz LB. Tryptase from human mast cells: biochemistry, biology and clinical utility. *Monogr Allergy* 1990; 27: 90-113.
- Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(4 Pt 2): 594-8.
- Berg CM, Heier T, Wilhelmssen V, Florvaag E. Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(5): 576-82.
- Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 968-74.
- Mertes PM. Anaphylactic reactions during anaesthesia—let us treat the problem rather than debating its existence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(4): 431-3.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Malinovsky JM, Florvaag E, Moneret-Vautrin DA. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: prick-tests are not intradermal test. *Anesth Analg* 2005; 100(5): 1539; author reply 1539-40.
- Dhonneur G, Combes X, Chassard D, Merle JC. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: a randomized controlled prick-testing study in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98(4): 986-9, table of contents.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99(3): 536-45.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356(9237): 1255-9.
- Green R, Ball A. Alpha-agonists for the treatment of anaphylactic shock. *Anaesthesia* 2005; 60(6): 621-2.
- Fisher M. Treating anaphylaxis with sympathomimetic drugs. *Bmj* 1992; 305(6862): 1107-8.
- Heier T, Guttormsen AB. Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: a report including 3 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(7): 775-81.
- Jowett NI. Speed of treatment affects outcome in anaphylaxis. *Bmj* 2000; 321(7260): 571. ●