

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ (Κατευθυντήριες οδηγίες Αντιμετώπισης)

Ο όρος αναφυλαξία χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια οξεία και απειλητική για τη ζωή αντίδραση ανοσολογικού τύπου, η οποία σχετίζεται με μη φυσιολογική υπερευαισθησία σε κάποια ουσία. Περιγράφει επίσης αιφνίδια επεισόδια χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση (ιδιοπαθής αναφυλαξία)¹

Η αλλεργική αναφυλαξία (**allergic anaphylaxis**) ή άμεση αλλεργική αντίδραση υπερευαισθησίας (**immediate allergic hypersensitivity reaction**)² προκαλείται συνήθως από την επίδραση του ειδικού αλλεργιογόνου παράγοντα σε ένα άτομο που έχει προηγούμενα εκτεθεί και ευαισθητοποιηθεί σε αυτόν με παραγωγή ειδικών ανοσοσφαιρινών. Κατά την επανέκθεση, ο αλλεργιογόνος παράγοντας συνδέεται με δύο ειδικούς υποδοχείς των IgE σχηματίζοντας μια γέφυρα μεταξύ των δύο IgE. Οι δύο IgE υποδοχείς ενεργοποιούνται και επάγουν ένα σήμα για την έναρξη μιας σειράς μετασχηματισμών ώστε να απελευθερωθούν οι συστηματικά δρώντες διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ισταμίνη, οι ουδέτερες πρωτεάσες (τρυπτάση, χυμάση) και πρωτεογλυκάνες (ηπαρίνη) από ενδοκυττάρια κοκκία των κυττάρων των ιστών και του αίματος.

Στη μη αλλεργική αναφυλαξία (**non allergic anaphylaxis**) ή άμεση μη αλλεργική αντίδραση υπερευαισθησίας (**immediate non allergic hypersensitivity reaction**)²-γνωστή παλαιότερα με τον όρο αναφυλακτοειδής υπερευαισθησία - η κλινική συμπτωματολογία είναι αποτέλεσμα της άμεσης, χωρίς την παραγωγή ειδικών ανοσοσφαιρινών, φαρμακολογικής ή τοξικής διέγερσης των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνουν τους ίδιους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές που παράγονται και στην αλλεργική αναφυλαξία. Το κλινικό αποτέλεσμα της μη αλλεργικής αναφυλαξίας αφορά συνήθως αντιδράσεις μικρότερης βαρύτητας σε σχέση με αυτές της αλλεργικής αναφυλαξίας. Η μη αλλεργική αναφυλαξία δε συσχετίζεται με ανοσολογικούς μηχανισμούς, έτσι δεν είναι αναγκαία η προηγούμενη επαφή με το αλλεργιογόνο για να εκδηλωθεί αντίδραση.^{3,4}

ΕΠΙΠΤΩΣΗ - ΑΙΤΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Η επίπτωση της αναφυλαξίας κατά την διάρκεια της αναισθησίας υπολογίζεται μεταξύ του 1: 10.000 και 1:20.000.^{5,6} Εξήντα τοις εκατό και πλέον οφείλονται στα φάρμακα τα οποία προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό (1 στα 6.500 περιστατικά).⁷

Πίνακας 1

Υπεύθυνη Ουσία	Ποσοστό %
Μυοχαλαρωτικά)	62%
Latex	16,5%
Ενδοφλέβια Αναισθητικά	7,4%
Αντιβιοτικά	4,7
Υποκατάστατα Πλάσματος	3,6%
Οπιοειδή	1,9%
Τοπικά αναισθητικά	0,7%
Πτητικά αναισθητικά	0%

Mertes PM, Laxenaire MC, Leinhardt. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: Guidelines for clinical practice J Invest Allergol Clin Immunol 2005; 15(2):91-101

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ-ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η αναφυλαξία κατά την περιαναισθητική περίοδο μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλους τρόπους, ενώ κατά τη διάρκεια της αναισθησίας (γενικής ή περιοχικής) συχνά τα συμπτώματα καλύπτονται. Η κλινική συμπτωματολογία σε μία άμεση αλλεργική αντίδραση υπερευαισθησίας είναι συνήθως μεγαλύτερης βαρύτητας σε σχέση με μια μη αλλεργική. Η απουσία δερματικών συμπτωμάτων δεν αποκλείει τη διάγνωση της αναφυλαξίας. Τα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό εκδηλώνονται συχνά με υπόταση και ταχυκαρδία, αλλά εάν αυτά δεν αναγνωριστούν και αντιμετωπιστούν έγκαιρα η εξέλιξη μπορεί να είναι πολύ γρήγορη με εμφάνιση αρρυθμίας και καρδιαγγειακής ανακοπής. Σε κάποιες περιπτώσεις η καρδιαγγειακή ανακοπή μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα. Κλινικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό, όπως βρογχόσπασμος, που ακολουθεί την εισαγωγή στην αναισθησία είναι λιγότερα συχνά, αλλά μπορεί να κυριαρχούν στους ασθενείς με ιστορικό άσθματος⁸. Η πολυοργανική συμμετοχή είναι η περισσότερο συχνή. (Πιν.2)

Πίνακας 2

Κλινική Εκδήλωση	Αριθμός περιστατικών/%	Ως μοναδική εκδήλωση/%	Ως η σοβαρότερη εκδήλωση/%
Καρδιαγγειακή ανακοπή	490(88)	61(11)	434(78.2)
Βρογχόσπασμος	207(37)	32(6)	100(18)
Παροδικό Σύμπτωμα	84(15)		
Άσθμα	91(6)		
Δερματικό εξάνθημα	73(13)		
Ερύθημα	264(48)		
Κνησμός	45(8)		
Πάνω από ένα σύμπτωμα	32(6)		
Αγγειοοίδημα	135(24)	7(1)	18(3.2)
Γενικευμένο οίδημα	37(7)		
Πνευμονικό οίδημα	13(24)	2(0.3)	3(0.5)
Συμπτώματα από το ΓΕΣ	38(7)		

Κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας κατά την αναισθησία σε 555 ασθενείς. Ballier's Clin Anesthesiol, 12(2), Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and Anaphylactoid reactions, 301-21, 1998

Οι αντιδράσεις μετά από μια αντίδραση υπερευαισθησίας ταξινομούνται με βάση τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων σε πέντε βαθμίδες (I-V classes). Αυτή η ταξινόμηση στοχεύει στη διευκόλυνση της διαγνωστικής προσέγγισης και στην λήψη απόφασης για την αντιμετώπιση καθώς και την αναγκαιότητα διερεύνησης της αλλεργικής αντίδρασης η οποία συνέβη κατά την περιαναισθητική περίοδο (Πιν.3).

Πίνακας 3

ΒΑΘΜΟΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ (GRADE)	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ
I	Γενικευμένη δερματική αντίδραση: ερύθημα, κνησμός με ή χωρίς αγγειοοίδημα
II	Μέτριας βαρύτητας πολυοργανική συμμετοχή, με συμπτωματολογία από τους υποδόριους ιστούς – βλεννογόνους, υπόταση, σοβαρή ταχυκαρδία, υπεραντιδραστικότητα από τους βρόγχους (βήχας, αναπνευστική ανεπάρκεια)
III	Σοβαρή πολυοργανική συμμετοχή, απειλητική για τη ζωή η οποία απαιτεί εξειδικευμένη αντιμετώπιση: ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, αρρυθμία, βρογχόσπασμος, κατέρρευση. Τα συμπτώματα από το δέρμα μπορεί να είναι απόντα ή να εκδηλωθούν αμέσως μετά την αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης
IV	Καρδιοαναπνευστική ανακοπή
V	Μη αποτελεσματική αναζωογόνηση και θάνατος

Ταξινόμηση των εκδηλώσεων της αναφυλαξίας κατά την αναισθησία. Βασισμένη στους Mertes et al.³ και Rings and Messmer⁹.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπεία θα πρέπει να στηρίζεται στην κλινική συμπτωματολογία. Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας είναι η χορήγηση αδρεναλίνης και υγρών. Η αδρεναλίνη θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατό πιο γρήγορα και να τιτλοποιείται προσεκτικά, ειδικά όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, ανάλογα με την ανταπόκριση.

Πρωτόκολλο αντιμετώπισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων βασισμένο στις οδηγίες του 2011 της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) GUIDELINES. Reducing the Risk of Anaphylaxis during Anesthesia. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; Vol.21(6):442-453

ΣΟΒΑΡΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (Grade II-IV)

Ακολουθήσε τον αλγόριθμο του ABCE
(Airway, Breathing, Circulation, Exposure)

ΦΩΝΑΞΕ ΓΙΑ ΒΟΗΘΕΙΑ

Σημείωσε την ώρα του συμβάματος

Χορήγησε 100% οξυγόνο. Ταχεία διασφάλιση του αεραγωγού
Τοποθέτησε σε θέση Trendelenburg εφόσον εκδηλώνεται υπόταση

ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ

Ενήλικες: I.V bolus (10-20 mcg για βαρύτητα II και 100-200 mcg για βαρύτητα III) κάθε 2-3min, μέχρι να αποκατασταθεί η αρτηριακή πίεση
Εναλλακτικά χορήγησε αδρεναλίνη στάγδην 0.05-0.1 mcg/Kg/min
(Εάν δεν υπάρχει ενδοφλέβια γραμμή I.M 0.3-0.5mg κάθε 5-10min ή ενδοτραχειακά-τριπλασιασμός της δόσης)

Παιδιά: Συνήθως η απαιτούμενη δόση είναι 1mcg/Kg (μπορεί όμως να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις όπως 5-10mcg/Kg)

Στους ασθενείς που είναι υπό θεραπεία με β-αποκλειστές χορήγησε αυξημένες δόσεις αδρεναλίνης ⇒ γλυκαγόνο σε συνεχή έγχυση 5-15mcg/min ή 0.3-1 mg/h

Χορήγησε κρυσταλλοειδή, N/S ή RL (μπορεί να χρειαστεί μεγάλος όγκος υγρών)

***Ενήλικες:** 30ml/kg κρυσταλλοειδή ⇒ κολλοειδή

***Παιδιά:** 20ml/kg κρυσταλλοειδή εάν δεν εξασφαλίζεται αιμοδυναμική σταθεροποίηση ⇒ κολλοειδή 10ml/kg (μέχρι 60ml/kg)

• Σε βρογχόσπασμο χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση χορήγησε σε αερόλυμα β₂ διεγέρτη (σαλβουταμόλη) ή αδρεναλίνη

***Ενήλικες:** εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στο αερόλυμα χορήγησε β₂ διεγέρτη I.V 100-200 mcg bolus ⇒

5-25mcg/min ⇒ στάγδην αδρεναλίνη

***Παιδιά:** αερόλυμα β₂ διεγέρτη (σαλβουταμόλη) 50mcg/Kg με μέγιστη δόση 1000-1500 mcg (το οποίο αντιστοιχεί σε 4-15 εισπνοές) κάθε 10-15 min ή αδρεναλίνη Σε σοβαρό οξύ άσθμα β₂ διεγέρτη I.V (5mcg σε 5 min) εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση ⇒ β₂ διεγέρτη στάγδην 0.1-0.3mcg/Kg/min

Τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται φάρμακα 2^{ης} γραμμής

Ενήλικες: Χορηγούμε 200 mg υδροκορτιζόνης I.V κάθε 6 ώρες

Παιδιά: 1-2 mg/Kg μεθυλπρεδνιζολόνη ή υδροκορτιζόνη. 200mg σε παιδιά >12 ετών, 100mg σε παιδιά 6-12 ετών, 50mg σε παιδιά κάτω από 6 ετών και 25mg για βρέφη κάτω από 6 μηνών

ΠΡΟΣΟΧΗ

Πραγματοποιήσε αιμοληψία για έλεγχο της τρυπτάσης, της ισταμίνης και της IgE πλάσματος, όσο πιο γρήγορα είναι εφικτό ΧΩΡΙΣ να καθυστερήσεις την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση του ασθενούς

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η διαγνωστική διερεύνηση διακρίνεται στις ενέργειες πρώτης γραμμής με μέτρηση της τρυπτάσης, ισταμίνης και των ειδικών IgE στο πλάσμα (primary investigation) και τη διαγνωστική διερεύνηση δεύτερης γραμμής που ακολουθεί, με τις δερματικές δοκιμασίες (secondary investigation). Είναι μέσα στις υπευθυνότητες του αναισθησιολόγου να ενημερώσει τον ασθενή σχετικά με τη φύση της αντίδρασης και την αναγκαιότητα διαγνωστικής διερεύνησης σε ειδικό αλλεργιολογικό κέντρο.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Στο χρονικό διάστημα που ακολουθεί μια άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, είναι απαραίτητη η λήψη αίματος για τη μέτρηση τρυπτάσης, ισταμίνης πλάσματος, ενώ σε ορισμένες χώρες έχει καθιερωθεί επίσης η ανάλυση για ανίχνευση IgE ανοσοσφαιρινών.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Η διερεύνηση δεύτερης γραμμής περιλαμβάνει τις δερματικές δοκιμασίες και συμπληρωματικά τις in vitro τεχνικές όπως τη δοκιμασία της ενεργοποίησης των βασεόφιλων κυττάρων (basophil activation test), τη μέτρηση της απελευθέρωσης της ισταμίνης, (histamine release assay), τη δοκιμασία απελευθέρωσης λευκοτριενών (leukotriene release test) και σε κάποιες χώρες τις δοκιμασίες πρόκλησης. Πριν περάσουμε στις δοκιμασίες δεύτερης γραμμής θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της τρυπτάσης και της ισταμίνης ορού συνοδευόμενα με το διάγραμμα αναισθησίας καθώς και ένα φύλλο οδηγιών (Υπόδειγμα) όπου θα καταγράφεται το σύνολο των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν, ποια από αυτά θεωρούνται ύποπτα και αν υπάρχει ιστορικό αλλεργιών και αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά την αναισθησία.

Οι δερματικές δοκιμασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται για όλα τα φάρμακα που καταγράφονται στο διάγραμμα αναισθησίας και στο φύλλο οδηγιών εκτός των πτητικών, για το latex και οποιαδήποτε ουσία χορηγήθηκε κατά την περιαναισθητική περίοδο.

Στις περιπτώσεις που προκύπτει θετική δερματική δοκιμασία (ενδοεπιδερμική ή ενδοδερμική) σε κάποιο μυοχαλαρωτικό είναι υποχρεωτική η διερεύνηση για διασταυρούμενη ευαισθησία σε όλα τα διαθέσιμα στην αγορά μυοχαλαρωτικά. Τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών θα πρέπει να είναι σαφώς θετικά ή αρνητικά, διαφορετικά θα πρέπει να επαναλαμβάνονται, ενώ ο κανόνας που ισχύει είναι: **«Θετική δερματική δοκιμασία που συνδυάζεται με αύξηση της τρυπτάσης είναι σαφής ένδειξη ευαισθητοποίησης των IgE».**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ-ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Ασθενείς σε κίνδυνο για αναφυλαξία κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι:

- όσοι έχουν διαγνωστεί ως αλλεργικοί σε φάρμακα ή παράγωγα κατά τη διάρκεια αναισθησίας,
- ασθενείς που έχουν εκδηλώσει κλινική συμπτωματολογία αλλεργικής αντίδρασης κατά την αναισθησία,
- παιδιά με πολλαπλές εκθέσεις σε αναισθητικούς παράγοντες (παιδιά με δισχιδή ράχη, μυελομηνιγγοκήλη, συγγενείς ανωμαλίες ουροποιητικού), όπου συμβαίνει ευαισθητοποίηση στο λάτεξ λόγω της συχνής χρήσης ουροκαθετήρων και άλλων υλικών λάτεξ
- ασθενείς που είχαν εκδηλώσει κλινική συμπτωματολογία αλλεργίας σε τροφές (ακτινίδιο, αβοκάντο, μπανάνα, κάστανο, σίκαλη)

Οι ασθενείς που πρέπει να παραπεμφθούν σε Ειδικό Αλλεργιολογικό Κέντρο είναι:

- Ασθενείς με ανεξήγητο επεισόδιο καρδιακής ανακοπής κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.
- Ασθενείς με ανεξήγητη, μη αναμενόμενη υπόταση (\downarrow MAP>30mmHg) που χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση.
- Ασθενείς με ανεξήγητο, μη αναμενόμενο βρογχόσπασμος (ειδικά όταν είναι σοβαρός και συνοδεύεται με πτώση του SpO₂).
- Ασθενείς με εκτεταμένο εξάνθημα, ερύθημα ή αγγειοοίδημα.
-

Μια συχνή ερώτηση είναι εάν είναι απαραίτητος ο συστηματικός, προληπτικός έλεγχος (screening) στο γενικό πληθυσμό για εκδήλωση ευαισθησίας σε φάρμακα, προϊόντα που χρησιμοποιούνται κατά την περιαναισθητική περίοδο; Η απάντηση είναι ότι ο δείκτης κινδύνου / ωφέλειας είναι άγνωστος αφού δεν υπάρχει επαρκής γνώση σχετικά με την προγνωστική αξία τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών

αποτελεσμάτων των δερματικών δοκιμασιών. Πραγματικά, τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά μπορεί να έχουν καταστροφικά αποτελέσματα και να οδηγήσουν σε μη κατάλληλη αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών.

Η προληπτική χορήγηση ανισταμινικών, κορτικοστεροειδών πιθανώς δεν μπορεί να προλάβει μια άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας,^{14,15} αλλά μπορεί ίσως να μειώσει τη συμπτωματολογία (βρογχόσπασμος, αιμοδυναμικές μεταβολές) προκαλούμενη από αντιδράσεις που οφείλονται σε μη ειδική έκλυση ισταμίνης.

Φύλλο Οδηγιών(Υπόδειγμα)

ΑΝΑΦΟΡΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

(ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΥΠΟΠΤΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ)

Όνομα Ασθενούς.....

Φύλο..... Ηλικία..... Α.Μ. Ασθενούς.....

Διεύθυνση Ασθενούς..... τηλ.....

Αναισθησιολόγος..... Χειρουργός.....

Νοσοκομείο..... τηλ.....

Ημερομηνία..... Ώρα.....

Η αλλεργική αντίδραση συνέβη: Προεγχειρητικά, Διεγχειρητικά, Μετεγχειρητικά

Φάρμακα που χορηγήθηκαν

Είδος	Ώρα

Υποπτα Φάρμακα

--

- Βαρύτητα αλλεργικής αντίδρασης (Grade): I, II, III, IV, V
- Ιστορικό προηγούμενης αλλεργικής αντίδρασης σε: αντιβιοτικά, αναισθησιολογικούς παράγοντες, latex, άλλους παράγοντες
- Ιστορικό Ατοπίας, Αλλεργικού άσθματος
- Λήψη δειγμάτων για έλεγχο τρυπτάσης πλάσματος (7ml EDTA/ξηρό φιαλίδιο)¹ ώρα 0, 1^h ώρα, 24^h
- Λήψη δειγμάτων για έλεγχο ισταμίνης πλάσματος (7ml EDTA φιαλίδιο)
- Λήψη δειγμάτων για RAST ή CAP test (5ml ξηρό φιαλίδιο) ²

- **Παραπομπή σε Ειδικό Αλλεργιολογικό Κέντρο³ -**
Αττικό Νοσοκομείο .
Λαϊκό Νοσοκομείο
Αγλαΐα Κυριακού

1. Πάρτε δείγματα την 0, 1^η και 24^η ώρα (τρία δείγματα όπου θα αναγράφεται η αντίστοιχη ώρα της αιμοληψίας). Το δείγμα μπορεί να αποθηκευτεί στους +4 ° C (εάν πρόκειται να αναλυθεί σε 1 εβδομάδα) διαφορετικά πρέπει να γίνει φυγοκέντρωση ώστε να διαχωριστεί το πλάσμα και να αποθηκευτεί στους -20 ° C.

2. Ειδικά όταν ως ύποπτο για την εκδήλωση της αλλεργικής αντίδρασης ενοχοποιείται μυοχαλαρωτικό.

3. Στο ειδικό αλλεργιολογικό κέντρο προσκομίζονται: Συμπληρωμένο το φύλλο οδηγιών, το διάγραμμα προεγχειρητικής αγωγής, το διάγραμμα αναισθησίας και το διάγραμμα μετεγχειρητικής αγωγής. Τα αποτελέσματα της τρυπτάσης, ισταμίνης του πλάσματος, RAST ή CAP test.

Αλγόριθμος Αντιμετώπισης βασισμένος στις οδηγίες του 2011 της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. [Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, Metcalfe DD.](#) Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood.* 2007 Oct 1;110(7):2331-3
2. PM Mertes, JM Malinovsky, L Jouffroy. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21(6): 442-453
3. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101
4. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:162-165
5. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 97-104
6. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 796-809
7. Dewachter P, Mouton-Faivre C: What investigation after an anaphylactic reaction during anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:363-8
8. Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and Anaphylactoid reactions. *Ballier's Clin Anesthesiol* 1998;12(2), 301-21
9. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9
10. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-62
11. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 26-9
12. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007

13. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 91–101
14. Bouaziz H, Laxenaire MC. Anaesthesia for the allergic patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11: 339–44
15. Worthley DL, Gillis D, Kette F, Smith W. Radiocontrast anaphylaxis with failure of premedication. *Intern Med J* 2005; 35: 58–60