

Allergische Reaktion vom Typ IV auf Prilocain nach Anwendung von Tumeszenz-Lokalanästhesie – eine seltene Komplikation

Type-IV allergic reaction to prilocaine after tumescent local anesthesia – a rare complication

Autoren

Stefania Aglaia Gerontopoulou¹, Inka Gloy², Jasmin Woitalla-Bruning¹

Institute

- 1 Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie, Krankenhaus Tabea GmbH & Co. KG
- 2 Dermatologiezentrum, Dres. Gerhard Büttner, Christian Meewes und Roman Faubel, Neumünster

Schlüsselwörter

allergische Reaktion, Prilocain, Varizen-Operation, Tumeszenz-Lokalanästhesie

Key words

allergic reaction, prilocaine, varicose veins surgery, tumescent local anesthesia

Bibliografie

Phlebologie 2020; 49: 292–295

DOI 10.1055/a-1171-5032

ISSN 0939-978X

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Stefania Aglaia Gerontopoulou
Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie,
Krankenhaus Tabea GmbH & Co. KG, Kösterbergstraße 32,
22587 Hamburg, Deutschland
Tel.: +49/40/86 69 22 96
stephania1123@hotmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Typ-IV-Reaktionen in Form einer allergischen Kontaktdermatitis auf Lokalanästhetika vom Amid-Typ wie Lidocain, Bupivacain, Mepivacain und Prilocain sind selten. Wir berichten über eine Patientin mit einer Typ-IV-allergischen Reaktion auf Prilocain nach subkutaner Infiltration von Tumeszenz-Lokalanästhesie auf Prilocain-Basis im Rahmen einer Varizen-Operation, die zu einem allergischen Kontaktekzem mit Blasenbildung führte. Wir behandelten mit systemischen und lokalen Steroiden. Im Verlauf erfolgte eine allergologische Diagnostik mittels Epikutantestung. Die Ergebnisse zeigten sich positiv für Prilocain ebenso wie für Lidocain und Articain und negativ für die restlichen getesteten Lokalanästhetika. Eine später durchgeführte subkutane Provokation präsentierte eine gute Verträglichkeit von Procain und Mepivacain als Ausweichpräparate.

ABSTRACT

Allergic contact dermatitis from local amide anesthetics such as lidocaine, bupivacaine, mepivacaine and prilocaine are rare. We present a patient with type-IV allergic reaction to prilocaine leading to spreading eczematous dermatitis after subcutaneous infiltration for tumescent local anesthesia with prilocaine for varicose veins surgery. We treated with steroid creams and cortisone per os. Prilocaine allergy was proven by positive skin testing and subcutaneous provocation, whereas the evaluation of mepivacaine and procaine were negative and the evaluation of lidocaine and articaine exhibited a cross-reaction.

Einleitung

Lokalanästhetika wurden Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt und seitdem aufgrund ihres analgetischen Effekts in der Medizin regelmäßig eingesetzt [1]. Bei den Lokalanästhetika unterscheidet man 2 Typen von Lokalanästhetika: die vom Amid-Typ (Lidocain, Bupivacain, Prilocain, Articain, Mepivacain) und die vom Ester-Typ (Procain, Benzocain). Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Lokalanästhetika sind extrem selten. In der Literatur liegt die Häufigkeit unter 1 % der gesamten Nebenwirkungen [2, 3]. Die meis-

ten dokumentierten unerwünschten Reaktionen gegenüber Lokalanästhetika sind Folge einer toxischen Reaktion aufgrund einer Überdosierung, z. B. bei der Durchführung einer Liposuktion oder bei einer fehlerhaften intravasalen Applikation [2, 4]. Psychovegetative Reaktionen sollten ebenfalls differenzialdiagnostisch als Ursache einer „Lokalanästhetika-Allergie“ berücksichtigt werden. Weniger als 1 % der „sensibilisierten“ Patienten zeigten echte positive humorale oder zelluläre Immunreaktionen [5].

Man unterscheidet 2 Arten von allergischen Reaktionen gegenüber Lokalanästhetika: eine IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion

vom Soforttyp mit Symptomen wie Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, kardiovaskulärer Schock und eine T-Zell-vermittelte Typ-IV-Spätreaktion, die in Form einer Kontaktdermatitis innerhalb von 24–72 Stunden auftritt. Beide Gruppen der Lokalanästhetika können beide Typen einer allergischen Reaktion verursachen [6]. Sowohl allergische Typ-I-Reaktionen als auch Typ-IV-Reaktionen auf Lokalanästhetika vom Amid-Typ sind wesentlich seltener als die auf die Ester-Gruppe. Sowohl allergische Typ-I-Reaktionen als auch Typ-IV-Reaktionen auf Lokalanästhetika vom Ester-Typ sind deutlich häufiger beschrieben. Grund hierfür soll der Metabolit Paraaminobenzoessäure (PABA) als relevante Antigenstruktur sein [6].

In der Dermatologie hat sich die Lokalanästhesie aufgrund der einfachen Anwendung und der geringen Komplikationsrate etabliert. Die Erkennung seltener allergischer Reaktionen nach Anwendung von Lokalanästhetika ist von großer Bedeutung für ihr Management und ihre zukünftige Vermeidung.

Anamnese und Vorgeschichte

Eine 46-jährige Patientin stellte sich zur Erhebung ihres phlebologischen Status in unserer phlebologischen Ambulanz vor. Es wurde eine Vena-saphena-magna-Insuffizienz Grad III nach Hach mit abhängiger Seitenastvarikose am rechten Bein mittels Doppler- und Duplexsonografie diagnostiziert und die Indikation einer operativen Sanierung mittels inguinaler Crossektomie und Stripping sowie multiplen Phlebektomien und lokalen Unterbindungen leitlinienkonform gestellt [7]. Nebenbefundlich fielen 3 Lipome am rechten Oberschenkel auf. Anamnestisch seien keine Medikamentenallergien bekannt. Die Patientin gab jedoch an, dass es vor einigen Jahren zum Auftreten von Bläschen an der Fußsohle einige Tage nach einer Operation eines Hallux valgus unter örtlicher Betäubung gekommen sei. Diese Reaktion wurde damals als Pflasterallergie gewertet und nicht weiter behandelt oder allergologisch abgeklärt.

Nach abgeschlossener Diagnostik und schriftlicher Einverständniserklärung bzgl. des operativen Eingriffs wurde die Patientin zur operativen Sanierung der Varikose stationär aufgenommen. Im Rahmen der Operationsvorbereitung wurden die zu operierenden Varizen mit einem grünen Permanentmarker der Firma Edding auf der Haut angezeichnet. Die Patientin wurde, nach sorgfältiger Desinfektion und steriler Abdeckung, auf Wunsch in Kombination von Allgemeinanästhesie (intravenöse Anästhesie) und Tumeszenz-Lokalanästhesie (TLA) operiert. Die verwendete TLA-Lösung besteht aus Prilocain (0,069%), Epinephrin (0,0001%) in Natriumbikarbonat-gepufferten (0,084%) physiologischer Kochsalzlösung mit Methyl-4-Hydroxybenzoat als Konservierungsstoff. Der Patientin wurden 1200 ml Lösung, entsprechend 825 mg Prilocain, subkutan entlang der zu entfernenden Varizen infiltriert (► **Abb. 1**).

Die Patientin erhielt zusätzlich eine Single-shot-Infektionsprophylaxe mit intravenösem Cefazolin (2000 mg). Nach Abschluss der Operation wurde ein gepolsterter Kurzzug-Kompressionsverband vom Zehengrundgelenk bis zur Leiste angelegt. Ab dem 2. postoperativen Tag erfolgte die weitere Kompressionstherapie mit Kompressionsstrümpfen der Kompressionsklasse II und der



► **Abb. 1** Vorbereitung der Operation: Infiltration der TLA-Lösung entlang der zu entfernenden Varizen und Verteilung der Betäubungsflüssigkeit ins Bindegewebe. Quelle: Omnimed Verlag [8].

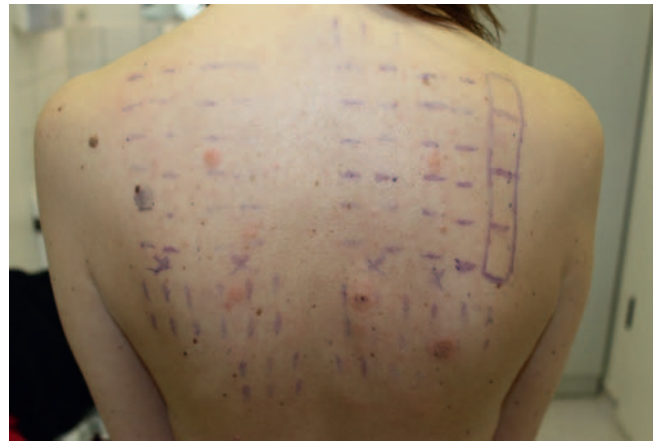
Länge A-D für insgesamt 4–6 Wochen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich zunächst unauffällig, sodass die Patientin am ersten postoperativen Tag bei reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden konnte. Zwei Tage später entwickelte sich bei der Patientin eine juckende Rötung im Bereich des rechten Beins. Im Verlauf kam es zu einer progredienten Symptomatik mit zusätzlichem Auftreten von Bläschen und Blasen, sodass die Patientin erneut am 5. postoperativen Tag stationär aufgenommen werden musste.

Hautbefund

Zum Zeitpunkt der erneuten stationären Aufnahme am 5. postoperativen Tag fand sich am rechten medialen Oberschenkel von inguinal bis unterhalb des Knies reichend (Bereich des Zugkanals der Vena saphena magna) ein ausgeprägtes, scharf begrenztes, akutes Erythem, das sich nässend, juckend und schmerzhaft mit konfluierenden Bläschen und Blasen präsentierte (► **Abb. 2a, b**).



► **Abb. 2** **a** Klinischer Befund am 5. postoperativen Tag: Übersicht des Erythems im Bereich des Zugkanals. Quelle: Omnimed Verlag [8]. **b** Klinischer Befund am 5. postoperativen Tag: Nahaufnahme des scharf begrenzten Erythems mit Blasenbildung. Quelle: Omnimed Verlag [8].



► **Abb. 3** ECT am Rücken der Patientin: Ablesung nach 72 Stunden. Quelle: Omnimed Verlag [8].

Therapie und Krankheitsverlauf

Aufgrund der Lokalisation des Befundes im Bereich der applizierten TLA gingen wir von einer verzögerten allergischen Kontaktdermatitis (Typ-IV-Reaktion) aus. Wir begannen eine systemische Therapie mit Methylprednisolon (Urbason) 1 mg/kg Körpergewicht per os in absteigender Dosierung unter Magenschutz (Pantoprazol 40 mg 1-mal täglich per os) sowie eine lokale Therapie mit einem topischen Steroid der Klasse IV. Zur Analgesie erhielt die Patientin Perfalgan 1 g 3-mal täglich intravenös. Als Prophylaxe einer bakteriellen Superinfektion erhielt die Patientin eine antibiotische Therapie mit Unacid (Ampicillin/Sulbactam) 1,5 g 3-mal täglich intravenös. Es wurde zusätzlich eine Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparins (Fraxiparin 0,3 ml 1-mal täglich subkutan) eingeleitet. Unter der Therapie kam es zu einem Rücklauf der Symptomatik, sodass wir die Patientin nach einem 3-tägigen stationären Aufenthalt entlassen konnten. Laborchemisch zeigten sich keine Auffälligkeiten, insbesondere das CRP und die Leukozyten waren im Normbereich.

Diagnostik

Zur Bestätigung unserer Verdachtsdiagnose und genauen Abklärung der Symptomatik wurde mehrere Monate später im Elbe-Klinikum Buxtehude eine allergologische Testung durchgeführt. Im Epikutantest (ECT) zeigte sich folgendes Ergebnis (► **Abb. 3**):

ECT (St, DEKA, LA, Edding)

24 Stunden: Prilocain +, Articaïn +, Lidocain +

72 Stunden: Prilocain +++, Articaïn +++, Lidocain +, Perubalsam +, Dichlorophen +, Propipocain +, Lyral +, Duftstoffmix +
(Testkonzentrationen jeweils in Vaseline: Prilocain 2%; Articaïn 2%; Lidocain 15%)

Die allergologische Testung wies darüber hinaus ein negatives Ergebnis für die restlichen getesteten Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe (inklusive Parabene) und den eingesetzten Permanent-Marker zur präoperativen Markierung der Varizen aus.

Im Verlauf erfolgte zusätzlich die subkutane Ausweichtestung verschiedener Lokalanästhetika zur Ermittlung möglicher Ausweichpräparate unter teilstationären Bedingungen im Elbe-Klinikum Buxtehude. Als Ausweichpräparate ergaben sich für die Patientin Mepivacain 1 % bis zu einer Dosierung von 2 ml und Procain 2 % bis zu einer Dosierung von 2 ml. Der Patientin wurde ein entsprechender Allergie-Pass ausgestellt.

Diskussion

Allergische Reaktionen gegenüber Lokalanästhetika, vor allem der Amid-Gruppe, sind selten [9]. Die meisten Fälle sind in der Literatur nach Anwendung von Lidocain dokumentiert [9, 10]. Dennoch muss bei verzögerten Hautreaktionen nach Tumeszenz-Lokalanästhesie, die mit Rötung, Bläschenbildung und/oder Ödemen einhergehen, eine allergische Typ-IV-Reaktion erwogen werden [11].

Die Tumeszenz-Lokalanästhesie wurde zuerst 1987 für die Durchführung der Liposuktion beschrieben. Das Prinzip der Methode ist die subkutane Infiltration größerer Mengen von verdünntem Lokalanästhetikum mit Zugabe von Adrenalin. Das erste verwendete Lokalanästhetikum war Lidocain [12]. In Deutschland wird für die Tumeszenz-Lokalanästhesie vornehmlich Prilocain eingesetzt, da es im Vergleich zu dem in den USA bevorzugten Lidocain eine geringere potenzielle Toxizität hat und die Plasmaspiegel bei gleichen verwendeten Dosen geringer sind [1, 13]. In unserem Haus wird Prilocain im Rahmen der Tumeszenz-Lokalanästhesie in stark verdünnter Form (0,069 %) für Varizenoperationen und dermatochirurgische Eingriffe eingesetzt.

Bei einer bekannten Sensibilisierung gegenüber Prilocain verwenden wir Articaïn, welches ebenfalls zu den Amid-Lokalanästhetika gehört. Articaïn nimmt aufgrund seiner chemischen Struktur mit einem Thiophen-Ring eine Sonderstellung innerhalb

der Klassifizierung der Lokalanästhetika ein. Alle anderen Lokalanästhetika der Amid-Gruppe haben in ihrer chemischen Struktur einen Methylphenyl-Ring. Das ist vermutlich auch der Grund, warum Articain weniger Kreuzreaktionen als andere Lokalanästhetika vom Amid-Typ aufweist [14]. Ein Nachteil der Tumescenz-Anästhesie mit Articain ist jedoch die im Vergleich zu Prilocain schlechtere intra- und postoperative Analgesie-Qualität, sodass häufig zusätzliche Schmerzmittel und/oder Sedativa benötigt werden [15].

Differenzialdiagnostisch kommen Infektionen oder postoperative Hämatome in Betracht. Weitere Differenzialdiagnosen der Lokalanästhetika-Allergien sind neben den psychovegetativen Reaktionen vasovagale Reaktionen bis hin zu Ohnmacht, pharmakologischen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, metallischer Geschmack) und Nebenwirkungen durch zugesetztes Adrenalin [1, 2]. Des Weiteren werden oft positive Provokationstests bei Patienten mit einer Allergie/Übersensibilisierung gegenüber Konservierungsstoffen wie Parabene und Sulfite, die für die Vorbereitung der Tumescenz-Lokalanästhesie angewendet werden, beschrieben [1, 16].

Sofern anamnestisch eine Lokalanästhetika-Allergie vorliegt, ist eine präoperative allergologische Diagnostik inklusive ECT und subkutaner Provokationstestung auf jeden Fall sinnvoll, da häufig fälschlicherweise Allergien angenommen werden. Bei psychogenen Reaktionen kann durch Demonstration der Verträglichkeit im Allergietest die Angst betroffener Patienten vor zukünftigen Eingriffen gemildert werden und bei tatsächlich vorliegender Allergie, wie im vorliegenden Fall, im Rahmen der subkutanen Provokationstestung ein Ausweichpräparat ermittelt werden [2, 11, 14].

Zusammenfassung

Bei einer verzögerten unklaren Hautreaktion nach Infiltration von Tumescenz-Lokalanästhesie, die mit dem Bild eines allergischen Kontaktekzems auftritt, sollte man differenzialdiagnostisch an eine allergische Typ-IV-Reaktion denken. Liegt anamnestisch eine Allergie/Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vor, sollte präoperativ eine allergologische Diagnostik mittels ECT und subkutaner Provokationstestung erfolgen, um den Grad der Reaktion und ggf. Ausweichpräparate identifizieren und ermitteln zu können.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Wetzig T, Averbek M, Simon JC et al. Local anesthesia in dermatology. *JDDG* 2010; 8 (12): 1007–1017
- [2] Thyssen PJ, Menné T, Elberling J et al. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008; 59 (2): 69–78
- [3] Wobser M, Gaigl Z, Trautmann A. The concept of “compartment allergy”: prilocaine injected into different skin layers. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (1): 7
- [4] Kozody R, Ready LB, Barsa JE et al. Dose requirement of local anaesthetic to produce grand mal seizure during stellate ganglion block. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29 (5): 489–491
- [5] Schatz M. Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74 (4): 606–616
- [6] Eggelston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anaesthetics. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 851–857
- [7] Pannier F, Noppeney T, Alm J et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Varikose der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (DGP) (federführend), der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V. (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie e. V. (DGDC), des Berufsverbandes der Phlebologen e. V. (BVP) und der Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Gefäßchirurgen Deutschlands e. V. (ANG) (ICD 10: I83.0, I83.1, I83.2, I83.9) 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/037-018l_S2k_Varikose_Diagnostik-Therapie_2019-07.pdf
- [8] Omnimed Verlag, *Derm HDG-Ausgabe* 2013.
- [9] Suhonen R, Kanerva L. Contact allergy and cross-reactions caused by prilocaine. *Am J Contact Dermat* 1997; 8 (4): 231–235
- [10] Mackley CL, Marks JG, Anderson BE. Delayed-type hypersensitivity to lidocaine. *Arch Dermatol* 2003; 139: 343–346
- [11] Spornraft-Ragaller P, Stein A. Contact dermatitis to prilocaine after tumescent anesthesia. *Dermatol Surg* 2009; 35 (8): 1303–1306
- [12] Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosm Surg* 1987; 4: 263–326
- [13] Zink W, Graf BM. Toxikologie der Lokalanästhetika. *Anästhesist* 2003; 52: 1102–1123
- [14] Bircher AJ, Messmer SL, Surber C et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis* 1996; 34 (6): 387–389
- [15] Bruning G, Rasmussen H, Teichler A et al. Pharmakokinetik von Articain in der Tumescenzlokalanästhesie. *Phlebologie* 2010; 39: 218–225
- [16] Zanni MP, Mauri-Hellweg D, Brander C et al. Characterization of lidocaine-specific T cells. *J Immunol* 1997; 158: 1139–1148