

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Gerd Plewig

# **Nachuntersuchung von Patienten mit Lokalanästhetika-Unverträglichkeit**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Andreas Heßelmann

aus Warendorf

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatteerin: PD Dr. med. Franziska Ruëff

Mitberichterstatte: Prof. Dr. med. Wolfgang Kellermann

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2006

Ich widme diese Arbeit meinen Freunden Ramona Zuehlke,  
Manfred Müller und Peter Grooterhorst sowie meiner Schwester  
Petra Nienaber, ohne deren Unterstützung diese Dissertation nicht  
möglich gewesen wäre.

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1.	Thema	7
1.2.	Historischer Überblick zur Entwicklung der Lokalanästhetika	7
1.2.1	Pharmakologie der Lokalanästhetika	8
1.2.2.	Anwendungsmöglichkeiten	11
1.2.3.	Metabolismus und Latenz	11
1.2.4.	Verbesserung pharmakologischer Eigenschaften	12
1.2.5.	Zusätze	12
1.3.	Differentialdiagnosen der Überempfindlichkeit	14
1.3.1.	Intoxikation	14
1.3.2.	Intoleranz	16
1.3.3.	Psycho-vegetative Reaktionen	16
1.3.4.	Allergie	17
1.3.4.1.	Soforttyp (Typ I)	17
1.3.4.2.	Spättyp (Typ IV)	18
1.3.5.	Idiosynkrasie - „Pseudo-Allergie“	18
1.4.	Unverträglichkeit auf Zusätze von Lokalanästhetika oder alternative Auslöser	19
1.4.1.	Konservierungsstoffe	19
1.4.2.	Stabilisatoren	19
1.4.3.	Vasokonstriktoren	20
1.4.4.	Naturlatex	20
1.4.5.	Sonstige Auslöser	20
1.5.	Andere unerwünschte Wirkungen	21
1.6.	Allergologische Abklärung von Unverträglichkeitsreaktionen	21
1.6.1.	Ausweichtestungen	21
<b>2.</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1.	Patienten	24
3.2.	Datenerhebung und statistische Auswertung	24
3.3.	Anamnese	24
3.4.	Symptome der Unverträglichkeitsreaktion	25
3.5.	Hauttests	25
3.5.1.	Pricktest	26

3.5.2.	Intrakutantest	26
3.6.	Subkutane Provokationstestung	26
3.6.1.	Provokation mit dem verdächtigen Auslöser	27
3.6.2.	Placeboprovokation	27
3.6.3.	Weitere Untersuchungsverfahren	27
3.7.	Allergiepass	29
3.8.	Fragebogen zur Reexposition	29
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1.	Patienten	30
4.1.1.	Alter und Geschlecht	30
4.1.2.	Anamnestisch erfasste Vorerkrankungen	31
4.1.3.	Bestehende regelmäßige Medikation	31
4.2.	Unverträglichkeitsreaktionen	31
4.2.1.	Wirkstoff und Hilfsstoffe von Lokalanästhetika	31
4.2.2.	Applikationsart und -ort	33
4.2.3.	Geplanter Eingriff nach Lokalanästhetika-Verabreichung	34
4.2.4.	Latenzzeit zwischen Lokalanästhetika-Anwendung und Beginn von Unverträglichkeitssymptomen	35
4.2.5.	Symptome	36
4.2.5.1.	Haut- und Bindehautsymptome	36
4.2.5.2.	Sonstige Symptome	36
4.2.6.	Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen	37
4.2.6.1.	Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen mit Zeichen einer Hautbeteiligung	37
4.2.6.2.	Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen ohne Hautbeteiligung	38
4.2.7.	Therapie der Unverträglichkeitsreaktion	39
4.2.8.	Ähnliche Symptome ohne Medikamentenexposition	39
4.2.9.	Anamnestische Verträglichkeit bei erneuter Gabe	39
4.3.	Ergebnisse der allergologischen Tests	39
4.3.1.	Prick- und Intrakutantestreaktionen gegen Lokalanästhetika und ihre Zusätze	39
4.3.2.	Pricktestreaktionen gegen Aeroallergene	40
4.3.3.	Pricktestreaktionen gegen Naturlatex	41
4.3.4.	Atopische Diathese	41
4.3.5.	Sensibilisierung und Allergie vom Soforttyp gegen Naturlatex	41
4.3.6.	Epikutantestergebnisse	42

4.3.7.	Subkutane Provokationstestung	42
4.3.8.	Subkutane Provokationstestung mit dem als Auslöser verdächtigen Lokalanästhetikum	43
4.3.9.	Reverse Placeboprovokation	43
4.3.10.	Weitere zusätzliche Testungen	44
4.3.11.	Alternative Auslöser bei schwerer Unverträglichkeitsreaktion	44
4.4.	Schweregrad der Reaktionen bei Provokation	44
4.5.	Abschließend zur künftigen Anwendung empfohlene Ausweichpräparate	45
4.6.	Korrelationen anamnestischer Befunde	46
4.7.	Bezug zwischen nicht vertragenen und vertragenen Wirkstoffen	46
4.7.1.	Schweregrad der anamnestischen Reaktion mit Hautbeteiligung in Bezug zu späteren Reaktionen	47
4.8.	Fragebogen zur späteren Anwendung und Verträglichkeit von Lokalanästhetika-Ausweichpräparaten	48
4.8.1.	Therapeutische Anwendung von Lokalanästhetika nach abgeschlossener Diagnostik	48
4.8.2.	Alter und Geschlecht	48
4.8.3	Als vertragen ermittelte Ausweichpräparate	49
4.8.4.	Therapeutisch angewendete Lokalanästhetika	49
4.8.4.1.	Vergleich der Schweregrade der Reaktion von Provokation und Reexposition bei Patienten mit anamnestisch objektivierbarem Schweregrad	51
4.8.5.	Patienten mit neuerlichen Unverträglichkeitsreaktionen nach abgeschlossener Diagnostik	53
4.8.6	Verträglichkeit erneuter therapeutischer Lokalanästhesie bei Patienten mit anamnestischer Unverträglichkeitsreaktion auf diagnostisch gesicherte alternative Auslöser	53
4.8.6.1.	Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen	55
4.8.6.2.	Früherer Schweregrad bei Unverträglichkeitsreaktionen	55
4.8.6.3.	Therapie	55
4.9.	Gründe für die Anwendung anderer anstelle der als verträglich ermittelten Lokalanästhetika	55
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Thema**

Lokalanästhetika (LA) gehören zu den am meisten verwendeten Arzneistoffen. Ihr Haupteinsatz findet in der Geburtshilfe, der Kardiologie und Chirurgie sowie der Zahnheilkunde statt [16]. Ein Drittel aller Applikationen mit weltweit ca. 6 Millionen Anwendungen täglich entfällt auf Injektionen bei zahnärztlichen Eingriffen [45, 66]. LA gelten trotz ihrer häufigen Anwendung als sichere Pharmaka und werden in der Regel gut toleriert. Im Vergleich zu Vollnarkosen werden Regionalanästhesien als wesentlich sicherer eingestuft: Man schätzt einen Zwischenfall auf 100 Injektionen. Dabei sind immunologisch vermittelte Reaktionen sehr selten. Vereinzelt Todesfälle durch toxische Reaktionen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von LA jedoch auch beschrieben [14]: Die Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen wird mit unter eins zu einer Million Injektionen, die Mortalität bei etwa einer pro 100 Millionen Injektionen angegeben [79]

Als mit dem häufigsten Anlass einer weiterführenden allergologischen Diagnostik mit Arzneistoffen gilt eine vermutete Unverträglichkeitsreaktion auf LA. Hierzu gehören grundsätzlich alle unerwünschten Ereignisse außer der beabsichtigten anästhesierenden Wirkung [26].

Eine ungeklärte Reaktionslage führt häufig dazu, daß ärztliche oder zahnärztliche Maßnahmen entweder ohne Lokalanästhesie oder in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden oder sogar völlig unterbleiben [87]. Deshalb hat die Abklärung solcher Reaktionen besondere praktische Relevanz.

## **1.2. Historischer Überblick zur Entwicklung der Lokalanästhetika**

Der Einsatz von LA zur schmerzlosen Behandlung erfolgte erstmals 1884. Dabei wurde bei einem ophtalmologischen Eingriff 2 %-iges Cocain zur Anästhesie der Kornea verwendet [37, 71]. In den folgenden Jahren wurde Cocain, ein Alkaloid der Blätter des südamerikanischen Kokastrauches (*Erythroxylon coca*), zunehmend eingesetzt. Die Anwendung blieb eingeschränkt, da sie mit toxischen Nebenwirkungen und starker Suchtgefahr verbunden war. Nach der Identifizierung der chemischen Struktur, einem Benzoessäureester-Derivat, führte die Weiterentwicklung über Benzocain (1890), das wegen seiner fehlenden Wasserlöslichkeit für Injektionszwecke nicht geeignet war, 1905 zum ersten wasserlöslichen synthetischen LA, dem Procain, einem p-Aminosäureester. Durch die Modifikation des Procains entstanden weitere Wirkstoffe wie Tetracain (1930). Mit Lidocain (1944) gelang erstmals die Entwicklung eines Präparates ohne die Esterbindung des Cocains. Lidocain war der erste Ver-

treter der LA vom so genannten Amidtyp. In den folgenden Jahrzehnten wurden weitere LA vom Amidtyp, wie Mepivacain (1957), Prilocain (1960), Bupivacain (1963) und zuletzt Articain (1976) eingeführt [71].

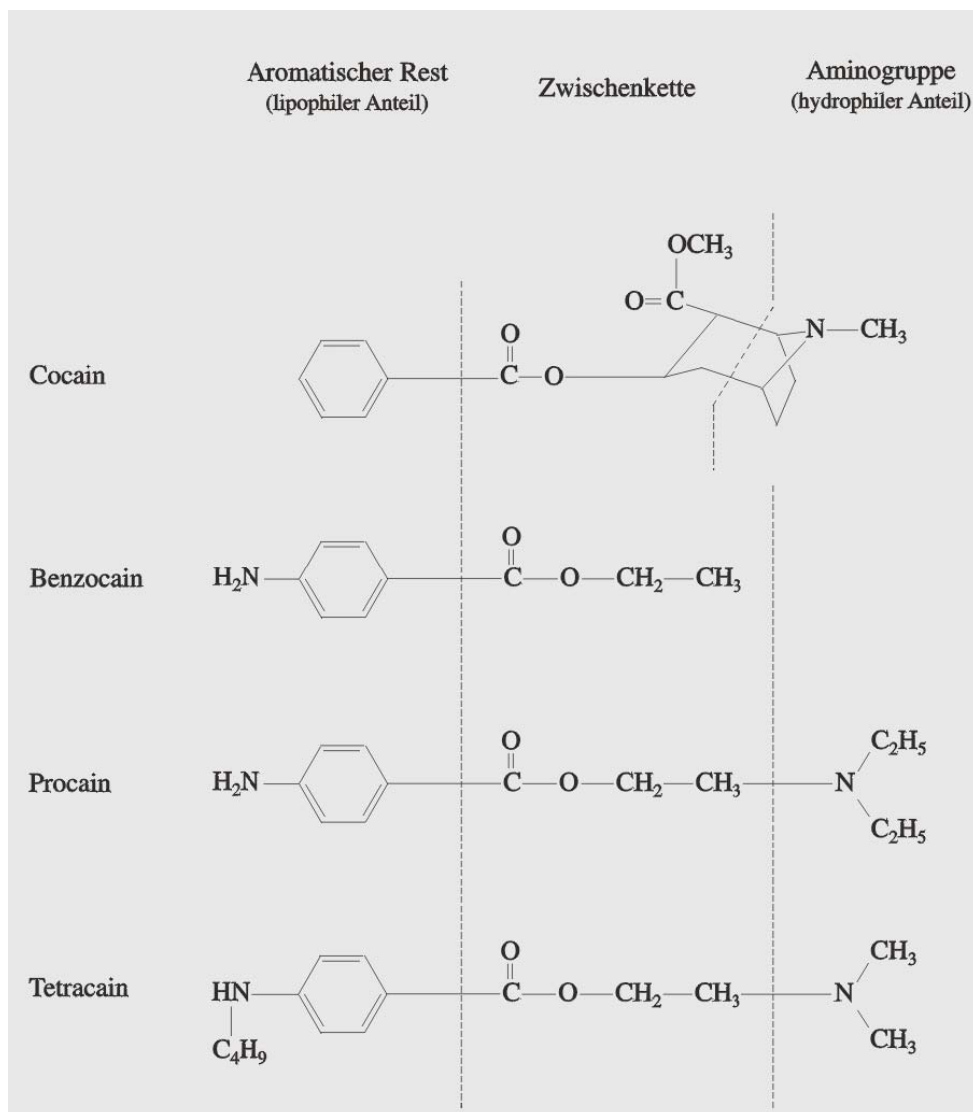
### **1.2.1. Pharmakologie der Lokalanästhetika**

Die meisten LA bestehen aus einem aromatischen Ring und einer Aminogruppe. Man unterscheidet hierbei Verbindungen vom Ester- und Amidtyp, je nach Bindungsart zwischen aromatischem Ring und Aminogruppe. *Abb. 1a + Abb. 1b* veranschaulichen die Strukturformeln des Cocains und seiner synthetischen LA-Derivate.

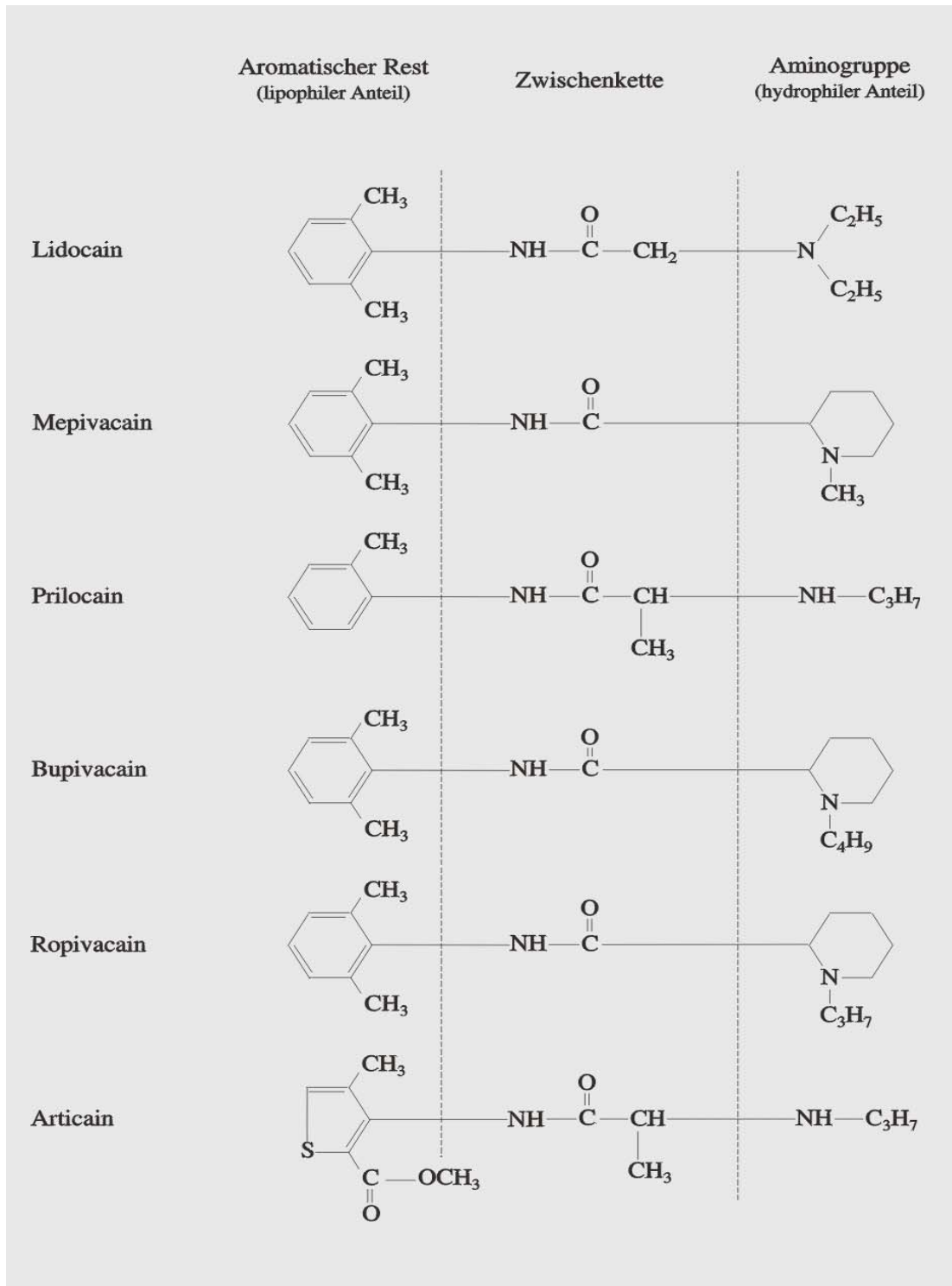
LA hemmen reversibel die Ausbreitung eines Aktionspotentials über Nervenfasern und verhindern dadurch das Schmerzempfinden. Man unterscheidet verschiedene Nervenfasern nach ihrer Empfindlichkeit auf die hemmende Wirkung der LA. Sensible Nervenfasern mit einem kleinen Durchmesser (0,4-1,2  $\mu\text{m}$ ) werden früher ausgeschaltet als motorische, deren Faserdurchmesser größer ist (12-20  $\mu\text{m}$ ). Prinzipiell kann diese erregungsblockierende Wirkung an allen Typen von Nervenzellen, so auch am Reizleitungssystem des Herzens, erfolgen. Die Anästhesie, also die Unempfindlichkeit, tritt nach der Verabreichung von LA bei sensiblen Nervenfasern als vorübergehender Verlust zunächst des Schmerz-, dann des Temperatur- und später des Berührungs- und Druckempfindens ein. Bei abklingender Wirkung kehren diese Empfindungen in umgekehrter Reihenfolge ihres Verlustes zurück [14].



**Abb. 1a:** Präparate vom **Estertyp** nach Büch [14] u. Rummel [90]



**Abb. 1b:** Präparate vom **Amidtyp** nach Büch [14], Rummel [90] u. Kleemann [53]



### 1.2.2. Anwendungsmöglichkeiten

Neben der parenteralen, lokal injizierten (subkutan, intramuskulär, intraartikulär, Plexusanästhesie) und intravenösen Gabe setzt man LA auch häufig zur topischen Anwendung (z.B. zur Oberflächenanästhesie der Schleimhaut) ein (Tab. 1). In der Oberflächenanwendung kommen heute noch Estertyp-Präparate zum Einsatz, während diese bei der Regionalanästhesie praktisch kaum mehr Bedeutung haben.

**Tab. 1:** Anwendungsgebiete der gebräuchlichen Lokalanästhetika nach Knoll-Köhler [56]

LA (Wirkstoff)	Handelsnamen	Anwendungsbereich (empfohlener)
1. Lidocain	Xylocain®	Infiltrations-, Leitungs- u. Oberflächenanästhesie
2. Mepivacain	Meaverin®, Scandicain®	Infiltrations- u. Leitungsanästhesie Sympathikusblockade
3. Prilocain	Xylonest®	Infiltrations- u. Leitungsanästhesie
4. Bupivacain	Carbostesin®	Infiltrations-, Leitungs- u. Epiduralanästhesie, Sympathikusblockade
5. Ropivacain	Naropin®	Infiltrations-, Leitungs- u. Epiduralanästhesie
6. Articain	Ultracain®, Ubistesin®	Infiltrations-, Leitungs- u. Epiduralanästhesie, Heilinjektion
7. Procain	Novocain®	Infiltrations- u. Leitungsanästhesie, Antiarrhythmische Anwendung, Heilinjektion
8. Tetracain	Gingicain®	Oberflächenanästhesie
9. Benzocain	Anaesthesin®	Oberflächenanästhesie

### 1.2.3. Metabolismus und Latenz

Unterschiede der einzelnen LA finden sich nicht nur in deren Struktur, sondern auch in Metabolismus und Wirkdauer. Estertyp-Präparate werden durch Cholinesterasen

im Blut relativ schnell - von ca. 30 Minuten Halbwertszeit (HWZ) bei Procain - hingegen solche vom Amidtyp langsamer - von ca. zwei Stunden HWZ bei Lidocain und von ca. drei Stunden bei Bupivacain - in der Leber durch Monoxygenasen und Carboxylesterasen abgebaut. Prilocain wird zum Teil auch in der Lunge umgewandelt [64]. Zwei Ausnahmen bilden die Ester des Cocains, welche überwiegend in der Leber metabolisiert werden und Articain, das zusätzlich zur Amidbindung auch eine Estergruppe enthält und zu je 50 % in Blut und Leber verstoffwechselt wird. Aus den unterschiedlichen HWZ ergibt sich auch eine unterschiedliche Wirkungsdauer der Anästhesie, die von kurz (Procain: maximal 40 Minuten) über mittellang (Lidocain: maximal 180 Minuten) bis lang (Bupivacain: maximal 240 Minuten) reicht [56].

#### **1.2.4. Verbesserung pharmakologischer Eigenschaften**

Die Reduktion der Toxizität und die Verbesserung der lokalen Wirksamkeit waren die primären Ziele der Weiterentwicklung der LA. Heute müssen moderne LA verschiedenen Anforderungen genügen [71]. Sie sollten eine rasch einsetzende und ausreichend lange Wirkung haben. Dabei ist das Fehlen schädlicher Nebenwirkungen durch eine geringe Toxizität, eine gute Gewebeerträglichkeit, eine gute Wasserlöslichkeit und eine chemische Stabilität zwingend erforderlich. Zudem sollten LA mit vasokonstriktorisches wirksamen Substanzen (z.B. Epinephrin) mischbar sein.

#### **1.2.5. Zusätze**

##### *Vasokonstriktoren (Katecholamine)*

Im Gegensatz zu Cocain, das selbst eine gefäßverengende Wirkung hat, sind die synthetischen LA gefäßerweiternd. Dieser vasodilatierende Effekt führt zu einer verstärkten Durchblutung und einem schnellen Abtransport des Wirkstoffs. Die erstmalige Synthese von Suprarenin (Adrenalin), ermöglichte bereits 1905 den kombinierten Einsatz mit Procain. Durch den Adrenalinzusatz wird der Metabolismus des LA verzögert und dadurch die Wirkungsdauer erhöht und die Toxizität reduziert. Somit kann bei längeren Eingriffen auch die zulässige Höchstdosis erhöht werden. Zusätzlich nimmt die Durchblutung im Operationsgebiet aufgrund der Vasokonstriktion ab. Weitere Folge des Adrenalinzusatzes ist das nach Abklingen der Anästhesie verbleibende längere Taubheitsgefühl. Bei Kontraindikation für Adrenalinzusätze - allen voran bei tachykarden Herzrhythmusstörungen - wird auch ein Vasopressin-Analogon, das Felypressin, als Vasokonstriktor eingesetzt. Felypressin hat im Gegensatz zu Adrenalin keine direkte kardiale Wirkung, da es nicht an adrenerge Rezeptoren bindet. Heute werden nur noch Adrenalin und Felypressin als Vasokonstriktorenzusätze

verwendet, da das früher gebräuchliche Noradrenalin zu starken Blutdruckerhöhungen mit gefährlichen Nebenwirkungen geführt hat [71].

#### *Stabilisatoren*

LA mit Vasokonstriktorenzusatz werden mit Antioxidantien versetzt, um das sauerstoffempfindliche Adrenalin zu schützen. Diese Präparate enthalten deshalb in der Regel Disulfitverbindungen.

#### *Konservierungsmittel*

Lösungen aus Mehrfachentnahmeflaschen sind Konservierungsstoffe beigesetzt, um die Gefahr einer bakteriellen Kontamination der Präparate zu verringern. Hierzu werden Methyl-4-hydroxybenzoat, Chlorobutanol oder Benzylalkohol verwendet. In Zylinder- und Glasampullen befindliche LA sind meist zusatzfrei.

### 1.3. Differentialdiagnosen der Überempfindlichkeit

Rein pharmakologische Nebenwirkungen müssen von weiteren Mechanismen einer Unverträglichkeitsreaktion, wie sie in *Tab. 2* dargestellt sind, abgegrenzt werden.

**Tab. 2:** Formen der Überempfindlichkeit\* nach Ring [84]

1. Intoxikation:	pharmakologische Wirkung beruhend auf relativer oder absoluter Überdosierung
2. Intoleranz:	pharmakologische Intoxikation bereits bei ungewöhnlich niedriger Dosis
3. Psycho-vegetative Reaktion:	individuelle situationsgebundene psychisch-induzierte Reaktion
4. Allergie:	spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit
5. „Pseudo-Allergie“:	nicht immunologische Überempfindlichkeit mit klinischen Symptomen (anaphylaktoid), die allergischen Erkrankungen gleichen
6. Idiosynkrasie:	nicht immunologische Reaktion ohne Bezug zu pharmakologisch ausgelösten Symptomen

\*Überempfindlichkeit = eine das normale Maß übersteigende Reizbeantwortung

#### 1.3.1. Intoxikation

Im Wesentlichen beruhen toxische Effekte der LA auf ihrer pharmakologischen Wirkung. Bei Intoxikationen unterscheidet man zwischen absoluter und relativer Überdosierung. Während im ersten Fall die je nach Alter und Gewicht variierende Grenzdosis absolut überschritten wird, kann bei relativer Überdosierung auch die Steigerung der Absorption beziehungsweise die Reduktion der Eliminationsgeschwindigkeit (z.B. bei Lebererkrankungen) oder eine versehentliche intravasale (z.B. intraarteriell) Gabe zum Erreichen örtlich oder systemisch toxischer Konzentrationen führen [56]. Neben der Verabreichungsmenge ist die toxische Dosis abhängig vom Allgemeinzustand und Alter des Patienten, dem Ort der Applikation und von der Geschwindigkeit der Injektion. Dabei haben potentere LA wie Bupivacain eine größere Toxizität in niedrigen Dosierungen als weniger potente [17, 116]. Charakteristische Intoxikationszeichen mit Betroffenheit des Zentralnervensystems und des Herzkreislaufsystems sind dosisabhängig und lassen sich wie *Tab. 3* zeigt in zwei Phasen einteilen.

**Tab. 3:** ZNS- und Herz-/ Kreislaufsystem-Reaktionen nach Büch [14]

Phase:	Symptomatik:								
<b>Erregungsphase</b> „Exzitation“	vermehrter Rededrang, Unruhe, Angst, Schwindel, sensorische Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen, Puls- und Herzfrequenzanstieg, fibrilläre Zuckungen, tonisch-klonische Krämpfe								
<b>Lähmungsphase</b> „Depression“	<table> <tr> <td>Bewusstlosigkeit</td> <td>› Koma</td> </tr> <tr> <td>Atemdepression</td> <td>› Apnoe</td> </tr> <tr> <td>Puls- und Blutdruckabfall</td> <td>› Schock</td> </tr> <tr> <td>Bradykarde Arrhythmie</td> <td>› Asystolie</td> </tr> </table>	Bewusstlosigkeit	› Koma	Atemdepression	› Apnoe	Puls- und Blutdruckabfall	› Schock	Bradykarde Arrhythmie	› Asystolie
Bewusstlosigkeit	› Koma								
Atemdepression	› Apnoe								
Puls- und Blutdruckabfall	› Schock								
Bradykarde Arrhythmie	› Asystolie								

Über unspezifische Frühsymptome wie Hitzegefühl, metallischer Geschmack, Kribbeln und Frösteln, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen setzt zunächst eine Erregungsphase ein, auf die später eine Lähmungsphase folgt, welche unbehandelt zum letalen Ausgang führt [37, 14, 116]. Bei schneller Anflutung toxischer Dosen kann jedoch sofort eine zentrale Lähmung eintreten. Die Toxizität der LA ist unterschiedlich je nach Wirkstoff und wird durch den Zusatz von Vasokonstriktoren zusätzlich entscheidend beeinflusst [63]. Für die Infiltrationsanästhesie mit Konzentrationen von 0,5 oder 1,0 % können laut Produktinformationen bis zu 40 ml LA verabreicht werden. Bei einigen Eingriffen allerdings finden in der klinischen Wirklichkeit auch deutlich höhere Mengen Anwendung. In der zahnärztlichen Praxis liegen die gebräuchlichen Dosen wesentlich niedriger [39, 112], wobei hier vor allem die Konzentration des Katecholaminzusatzes die Applikationsmenge limitiert. Neben diesen pharmakologischen Wirkungen am Reizleitungssystem kann insbesondere bei großer oberflächlicher Anwendung von Prilocain oder Benzocain eine Methämoglobinämie auftreten [14]. Prädisponierend hierfür scheint ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu sein.

Ein schneller Reaktionseintritt ist typisch für eine Intoxikation. Eine Abgrenzung zu anaphylaktoiden Reaktionen vom Soforttyp gelingt meist nur durch fehlende Soforttyp-Symptome wie z.B. eine generalisierte Urtikaria. Bei einem Eintritt innerhalb der ersten Minuten nach Applikation muß an eine relative Überdosierung gedacht werden, die durch versehentliche intravasale Gabe vor allem bei Eingriffen im gefäßreichen Kopfbereich bedingt sein kann. Dort ist grundsätzlich auch eine direkte intrazerebrale Wirkung wie beispielsweise bei einer zahnärztlichen Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior durch Injektion in größere Gefäße möglich, bei der das Anästhetikum retrograd das zentrale Nervensystem über arterielle Gefäße erreichen kann. Die Inzidenz intravasaler Applikation trotz negativer Aspirationskontrolle wird bei dieser Injektionstechnik mit bis zu 20 % angegeben [56, 79]. Die Resorption der

LA hängt besonders von der regionalen Durchblutung und der Anwesenheit eines Vasokonstriktors ab. Vor allem in stark durchbluteten Geweben wie der Mukosa oder entzündlich veränderten Regionen kann die Serumkonzentration des resorbierten LA jene bei akzidenteller intravasaler Injektion erreichen [98]. Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung führen die Vasokonstriktoren zu einer verzögerten Resorption der verabreichten Betäubungsmittel [113]. Dadurch sind verzögerte Reaktionen auf den lokalanästhetischen Wirkstoff möglich. Eine Injektion direkt in die Karotiden oder Vertebralarterien ist ebenfalls denkbar, aber ungewöhnlich.

### **1.3.2. Intoleranz**

Der Begriff „Intoleranz“ wird fälschlicherweise häufig synonym für Idiosynkrasie oder Pseudo-Allergie benutzt. Intoleranz bedeutet dagegen, dass eine pharmakologische Wirkung bereits bei ungewöhnlich niedriger Dosis eintritt. Die Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion gleichen denen der Intoxikation. Man vermutet als Ursache unter anderem veränderte Enzymaktivitäten mit Beeinflussung des Arzneimittellabbaus, Wechselwirkungen mit anderen zeitgleich verabreichten Medikamenten oder auch vorbestehende Erkrankungen, die den Metabolismus beeinträchtigen (z.B. Leber- oder Nierenfunktionsstörungen) [109]. Individuelle Faktoren wie verzögerte Metabolisierung können auch zu einem verspäteten Eintritt toxischer Reaktionen innerhalb von Stunden führen. Hierfür kommen ursächlich Erkrankungen der Leber für Amidtyppräparate in Betracht. Begünstigend können auch Katecholaminzusätze wirken, die nach ihrem Abklingen zu einer Wirkstoffanflutung beitragen können [116].

### **1.3.3. Psycho-vegetative Reaktionen**

Eine große Anzahl von Zwischenfällen bei LA-Gaben scheint psycho-vegetativ bedingt zu sein. Es gibt unterschiedliche Reaktionsmuster. So findet sich häufig die Klinik einer Hyperventilationstetanie mit den Symptomen Hyperventilation, Parästhesie und im weiteren Verlauf Pfötchenstellung der Hände bis hin zu Verwirrungszuständen und Bewusstlosigkeit [103]. Hingegen sind in der akuten Situation vaso-vagale Reaktionen wie Synkopen häufig nicht von Soforttyp-artigen anaphylaktoiden oder toxischen Reaktionen abgrenzbar, die ebenfalls mit charakteristischen Herz-Kreislauf-Reaktionen einhergehen. Oft zeigen sich unspezifische Hautveränderungen wie Blässe und Kaltschweißigkeit.

Insbesondere scheinen Patienten im Rahmen zahnärztlicher Eingriffe zu dieser Symptomatik zu neigen. In Streßsituationen, zu denen vor allem eine angstvolle Erwartungshaltung bei dentalen Eingriffen zählt, wurde am Beispiel anhaltender



Schmerzen ein spontaner Anstieg von Histamin [66, 82, 43] im Plasma und zugleich eine hohe Freisetzung endogenen Adrenalins festgestellt. Beide Stoffe rufen wahrscheinlich kardiovaskuläre Symptome hervor, die eine Differenzierung zwischen klinischen und anderen Reaktionen erheblich erschweren können.

#### **1.3.4. Allergie**

Echte allergische Reaktionen beruhen auf einem immunologisch vermittelten Pathomechanismus und werden in vier verschiedene Reaktionstypen nach Coombs und Gell eingeteilt [83]. Für allergische Zwischenfälle durch LA sind praktisch nur Typ I und Typ IV relevant, so dass nur diese Reaktionsformen dargestellt werden sollen.

##### **1.3.4.1. Soforttyp (Typ I)**

Es wird geschätzt, daß weniger als 1 % aller Unverträglichkeitsreaktionen vom Soforttyp gegen LA einen echten allergischen Ursprung haben [16, 21, 37, 93, 108]. Allerdings findet sich bei kritischer Betrachtung veröffentlichter Fälle nicht annähernd ein objektiver Nachweis für diese große Häufigkeit. Auch in großen systematischen Studien fanden sich keine nennenswerten Reaktionen vom Soforttyp im Intrakutantest auf verdünnte Testlösungen [4, 12, 16, 32]. Bei Hauttests konnten zwar intradermale Reaktionen auf 1 %-ige Testlösungen bestätigt werden [2, 21, 48], die auch mit dem anamnestisch verdächtigen LA korrelierten, jedoch waren diese Ergebnisse entweder nicht reproduzierbar [4] oder traten auch bei Kontrollpersonen ohne LA-Überempfindlichkeit auf [82]. Verschiedene Ursachen können zu irritativen Reaktionen vor allem im Intrakutantest führen [101]. Sowohl falsch-positive Ergebnisse durch zu hohe Testkonzentrationen oder Substanzen, die eine Histaminfreisetzung bewirken, als auch falsch-negative Antworten aufgrund einer niedrigen Allergenkonzentration oder der Einnahme immunsuppressiver Medikamente sind hier möglich. Sofern in weiteren Untersuchungen die klinische Relevanz durch einen Provokationstest überprüft wurde, erwiesen sich die getesteten LA trotz Reaktion im Hauttest als verträglich [21, 48]. Selten findet man Einzelfallberichte bei Patienten mit positiver Anamnese, Hauttestreaktionen auf verdünnte LA-Zubereitungen und objektivierbare Soforttyp-Reaktionen im Provokationstest [51]. Aufgrund der geringen Molekülgröße von 220 (Prilocain) bis 288 Dalton (Bupivacain) würden die LA ein Bindungsprotein benötigen, um überhaupt als so genanntes Vollantigen wirksam sein zu können [56, 111]. Bisher gibt es noch keinen Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen LA im Serum.

#### **1.3.4.2. Spättyp (Typ IV)**

Allergische Reaktionen vom Spättyp (synonym Typ IV-Reaktion) auf LA, vor allem auf Estertyp-Präparate, sind ausreichend dokumentiert [97]. Vereinzelt Fallberichte von Spättyp-Reaktionen finden sich auch zu LA vom Amidtyp [13, 30, 33, 55]. Es treten häufig Kontaktekzeme im Bereich des primären Kontaktorts bei externer Anwendung oder Injektion auf. Weiter kann es zu hämatogenen Streureaktionen mit generalisiertem Auftreten von Hautveränderungen kommen. Der Nachweis einer Kontaktsensibilisierung erfolgt durch den Epikutantest [54] oder den Intrakutantest mit Spätablesung [40]. Bei Estertyp-Präparaten kommt es häufig zu Kreuzreaktionen untereinander oder mit strukturverwandten Stoffen, wie beispielsweise Parabengruppen [2, 15, 50]. Auch Unverträglichkeitsreaktionen gegen LA vom Amidtyp wurden beobachtet, die auf eine Kreuzreaktion schließen lassen [18]. Beschrieben wurden diese für Lidocain und Mepivacain [20, 32, 54, 75], Lidocain [8], Mepivacain und Prilocain [19] und für Lidocain und Bupivacain [40]. Strukturverwandtschaft durch einen gemeinsamen aromatischen Phenylring könnte ein Grund dafür sein. Dies würde auch das Fehlen solcher Interaktionen mit Articain erklären, da dieser Wirkstoff als einziges LA statt des Phenyl- einen Thiophenring besitzt [71]. Auch das Auftreten eines fixen Arzneimittelexanthems auf Mepivacain [106], Prilocain [104] oder Articain [55] wurde beobachtet, dies scheint jedoch eine extrem seltene Form einer Überempfindlichkeit auf LA zu sein.

#### **1.3.5. Idiosynkrasie - „Pseudo-Allergie“**

Unter einer Idiosynkrasie-Reaktion wird eine nicht-immunologische Reaktion verstanden, die keinen Bezug zu pharmakologisch ausgelösten Symptomen hat. Möglicherweise liegen ätiologisch Enzymdefekte zugrunde, die zu einem gestörten Metabolismus führen können, auch Interaktionen mit weiteren Medikamenten oder abnorme Rezeptoren [115] werden vermutet. Letztlich ist der Pathomechanismus der Idiosynkrasie jedoch unklar. Liegt das klinische Bild einer allergischen Reaktion vor, läßt sich jedoch kein immunologischer Pathomechanismus nachweisen, spricht man von „Pseudo-Allergie“. Klinisch findet man jedoch bei Unverträglichkeitsreaktionen gegen LA nur sehr selten die typische Hautsymptomatik einer anaphylaktoiden Reaktion [62]. Da die Ätiologie „pseudo-allergischer“ Reaktionen ungeklärt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diesen nicht doch durch Tests nicht erfasste allergische Mechanismen zugrunde liegen [77].

#### **1.4. Unverträglichkeit auf Zusätze von Lokalanästhetika oder alternative Auslöser**

Wie bereits eingangs erwähnt, können neben dem Wirkstoff noch Zusatzstoffe wie Vasokonstriktoren, Stabilisatoren oder Konservierungsmittel in LA-Zubereitungen enthalten sein. Jede Einzelkomponente des Arzneimittels kann bei entsprechender Disposition Ursache einer unerwünschten Arzneireaktion sein. Als Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen kommen diese Hilfsstoffe selten in Betracht [100]. Zudem sind zeitgleich mit der Verabreichung von Betäubungsmitteln Expositionen zu berücksichtigen, wie Medikamente oder naturlatexhaltige Medizinartikel, die ebenfalls Auslöser von Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen sein können. Eine Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen erfolgt auch hier in Soforttyp-artige (Typ I-Reaktion), Spättyp-artige (Typ IV-Reaktion) und pharmakologische Reaktionen. In einer systematischen Untersuchung an Patienten mit einer LA-Verabreichung wurden diese auch als mögliche Auslöser einer Unverträglichkeit untersucht, waren jedoch nach oraler und subkutaner Provokation nicht objektivierbar [78]. Vereinzelt Reaktionen auf Methylparaben [59] und Naturlatex [10] sind allerdings dokumentiert.

##### **1.4.1. Konservierungsstoffe**

Vor allem in Mehrfachentnahmeflaschen finden sich Parabene, Chlorobutanol oder Benzylalkohol als konservierendes Agens. Als Auslöser von Soforttyp-artigen Reaktionen sind Konservierungsstoffe eher selten. Überempfindlichkeitsreaktionen sind in Form von Kontaktekzemen (Reaktionen vom Spättyp) für so genannte Paragruppen beschrieben worden [38, 93]. Sensibilisierungen sind bereits durch Kontakt mit parabenhaltigen Substanzen wie Kosmetika möglich. Parahydroxybenzoesäureester können mit ihren Strukturanaloga, den LA vom Estertyp, kreuzreagieren. Allerdings konnten Unverträglichkeitsreaktionen gegen Paragruppen bei 121 Patienten mit anamnestischer LA-Unverträglichkeit [32] mit Hilfe von subkutanen oder oralen Provokationstests nicht objektiviert werden. Soforttyp-Reaktionen auf Paraben sind in drei Fällen beschrieben worden [100].

##### **1.4.2. Stabilisatoren**

Allen Vasokonstriktoren enthaltenden LA wird Sulfit als Antioxidans beigefügt. Das Bestehen eines Asthmas bronchiale erhöht das Risiko einer Soforttyp-artigen Reaktion gegen Sulfit [99]. In einer systematischen Untersuchung mit subkutaner oder oraler Provokation (keiner von 109 getesteten Patienten reagierte auf Sulfit) konnte kein objektivierbarer positiver Nachweis für Sulfit als Auslöser einer LA-

Unverträglichkeit gefunden werden [32]. In der Literatur sind sowohl eine Typ I- als auch eine Typ IV-Reaktion auf Sulfit dokumentiert [22, 96].

#### **1.4.3. Vasokonstriktoren**

Katecholaminzusätze haben neben ihrer gefäßverengenden Wirkung, die Wundheilungsstörungen oder bei Verwendung an den Akren auch Nekrosen hervorrufen kann, ebenfalls systemische Effekte. Es handelt sich hierbei um pharmakologische Reaktionen. Nach der Applikation von Adrenalin (vornehmlich 5 µg/ ml, Ausnahme: zahnärztlicher Einsatz mit 5 bis 20 µg/ ml) können Herz-/ Kreislaufbeeinflussungen wie Tachykardie, Hypertonie oder Angina pectoris auftreten, die meist von Blässe und Kaltschweißigkeit begleitet werden. In einer Studie mit 1500 Patienten [44] hatten nach zahnärztlicher Therapie mit Verabreichung von Epinephrin-haltigen LA 18,3 % der Patienten Kopfschmerzen. Noradrenalin ruft eine Bradykardie [69] und passagere Hypertonie hervor und sollte deshalb nicht mehr als Vasokonstringens eingesetzt werden. Typ I- und IV-Reaktionen auf vasokonstriktorische Wirkstoffe sind außer in Einzelfallberichten [58] nicht belegt.

#### **1.4.4. Naturlatex**

Als weitere mögliche Auslöser kommen außer den Inhaltsstoffen der LA andere Kontaktstoffe in Frage. Eine im Zusammenhang mit einem ärztlichen Eingriff auftretende Soforttyp-Reaktion mit Urtikaria oder Quincke-Ödem im Bereich des Kontaktortes lässt insbesondere an eine Allergie gegen Naturlatex denken [32, 89]. Die Expositionsmöglichkeiten im medizinischen Bereich sind mannigfaltig, z.B. medizinische Einmalhandschuhe oder Kofferdam. Naturlatex findet sich ferner in Gummistopfen von Durchstechflaschen oder in Karpulen und kann in zahlreichen weiteren Artikeln des medizinischen Bedarfs versteckt sein.

#### **1.4.5. Sonstige Auslöser**

Neben den genannten möglichen Auslösern kommen alle weiteren zeitnahen Expositionen (z.B. Medikamente, Desinfizientien) einschließlich topisch applizierter Zubereitungen in Betracht. Für das Auslösen Soforttyp-artiger Reaktionen sind vor allem Antibiotika wie Penicilline und Sulfonamide denkbar, weiter Analgetika wie Azetylsalicylsäure, Metamizol und Propyphenazon. Typ IV-vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen sind neben Antibiotika (vor allem Aminoglykoside), β-Blocker, desinfizierende Agenzien wie Formaldehyd, Chlorkresol und Polyvidonjod auch durch Metalle (beispielsweise Schwermetalle wie Nickel, Silber, Gold und Quecksilber in Schmuck oder

zahnärztlichen Restaurationen) und Duftstoffe (wie Eugenol in Dentalprodukten) auslösbar.

### **1.5. Andere unerwünschte Wirkungen**

Weitere Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer LA-Applikation auftreten können, sind überwiegend abhängig von der Injektionstechnik: Schmerzen, Schwellungen, Hämatome und Nervenläsionen.

### **1.6. Allergologische Abklärung von Unverträglichkeitsreaktionen**

Eine Indikation zur allergologischen Klärung besteht grundsätzlich bei jeder LA-Unverträglichkeitsreaktion, falls nicht eine pharmakologische Auslösung gesichert ist. Hauptziel gilt der Ermittlung eines gesicherten, verträglichen Ausweichpräparates. Daneben kann auch der Nachweis des Auslösers einer Unverträglichkeitsreaktion nötig sein [32, 89]. Die Unverträglichkeit erstreckt sich teilweise auch auf mehrere LA, weshalb ein geeignetes Ausweichpräparat nur nach vorheriger Testung auf Verträglichkeit (Provokation) empfohlen werden kann. Bei Unverträglichkeit von Lidocain wurde meist Mepivacain und Bupivacain vertragen [16, 31, 50]. Lidocain und Mepivacain fanden bei Articain-Unverträglichkeit erfolgreichen Einsatz [32]. Es gibt wie oben angegeben auch Empfehlungen bei Unverträglichkeit gegen mehrere LA vom Amidtyp generell auf LA vom Estertyp (z.B. Procain) auszuweichen [48, 98]. Aufgrund sehr häufiger Kreuzreaktionen innerhalb der LA vom Estertyp wird bei Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung gegen eines dieser Präparate empfohlen, alle weiteren strukturverwandten Derivate zu meiden. Da Kreuzreaktionen zwischen Ester- und Amidtyp-Präparaten nicht nachgewiesen wurden [91], kann im Fall einer Unverträglichkeit gegen ein LA vom Estertyp auch ohne weitere Testungen auf Präparate der jeweils anderen Stoffgruppe ausgewichen werden [25]. Die Diagnostik geschieht in Form einer genauen Anamneseerhebung, die den Wirkstoff und seine Hilfsstoffe, die Art der Symptome, den zeitlichen Verlauf, sowie gleichzeitig konkurrierende Auslöser (Medikamente, Naturlatex, Desinfizientien) der Unverträglichkeitsreaktion erfasst. Desweiteren wird nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen (Arznei-, Nahrungsmittel- und Aeroallergene) gefragt. Es schließen sich Hauttests (Prick-, Intradermaltests, ggf. Epikutantests) und ein oder mehrere Provokationstests an, die je nach anamnestischer Reaktionslage in intensivmedizinischer Notfallbereitschaft durchgeführt werden. Für die Diagnostik einer LA-Unverträglichkeit bedeutsame In-vitro-Tests sind bislang nicht sehr aussagefähig [92]. Die Klonierung von spezifischen T-Zellen stellt eine Zusatzmaßnahme dar, die allerdings nicht ausreichend

standardisiert ist. Zum Ausschluss einer Latexsensibilisierung/ -allergie bei Soforttypartigen Reaktionen im Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen werden spezifische IgE-Antikörper gegen Naturlatex im Serum (RAST) bestimmt [88].

### **1.6.1 Ausweichtestungen**

Zur Abklärung vasovagaler Reaktionen empfahl die DGAI (Deutsche Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung) bereits 1991 [76] Placebo-kontrollierte Tests: Vor jeder Wirkstofftestung werden zunächst Kochsalzinjektionen als Kontrollsubstanz verabreicht. Treten dabei bereits Unverträglichkeitsreaktionen auf, sollte eine reverse Placeboprovokation (siehe *Tab. 7*, S. 28) vorgenommen werden, um zu klären, ob es sich tatsächlich um eine echte Unverträglichkeit oder psycho-vegetativ ausgelöste Symptome handelt. Nach Abschluss der Diagnostik sollte dem Patienten ein Allergiepass ausgestellt werden, der die zu meidenden Stoffe sowie die getesteten verträglichen Ausweichpräparate mit Angabe von Wirk- und Hilfsstoff und die verabreichte Dosis nennt [81, 76, 87].

## **2. Ziel der Arbeit**

Bislang gab es kaum Informationen, ob die Verträglichkeit von in Provokationstests ermittelten lokalanästhetischen Ausweichpräparaten bei späteren, therapeutischen Anwendungen erhalten bleibt oder ob sich im Verlauf eine Überempfindlichkeit auch gegen das Ausweichpräparat einstellt. Möglicherweise beeinflusst auch der Ort der Anwendung die Verträglichkeit von LA: Ausweichtestungen zur Ermittlung verträglicher Lokalanästhetika werden üblicherweise am Oberarm vorgenommen, während der klinische Einsatz der Lokalanästhesie häufig submukös erfolgt. Epikutan- und Intrakutantests sind oft nicht weiterführend, da die genauen Stoffwechselmetaboliten der LA nicht bekannt sind, somit auch nicht getestet werden können und folglich keine zuverlässig identifizierbaren Antigene nachgewiesen werden können [10, 78].

Es wird daher empfohlen, subkutante Provokationstests durchzuführen, um einerseits geeignete verträgliche Ausweichpräparate zu ermitteln, andererseits bei objektiver Reaktion auch die auslösenden Stoffe zu sichern [3, 10, 32, 59, 72, 78].

Dazu wurden Patienten nachuntersucht, bei denen wegen der Anamnese einer LA-Unverträglichkeit im Rahmen der früheren Diagnostik verträgliche Ausweichpräparate ermittelt worden waren.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Es wurden konsekutive Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 1995 bis 1998 wegen LA-Unverträglichkeit in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt hatten. In die Untersuchung einbezogen wurden solche Patienten, bei denen Ergebnisse der Anamnese (s. *Anhang, I.*), der Hauttests (s. *Anhang, II.*) und der subkutanen Provokationstestung (s. *Anhang, III.*) eines oder mehrerer Ausweichpräparate vorlagen. Alle Patienten hatten im Anschluss an die Untersuchungen einen Allergiepass (s. *Anhang, IV.*) erhalten, der das zu meidende Präparat und eventuell weitere Stoffe sowie die Empfehlung eines getesteten, verträglichen Ausweich-LA beinhaltete. Die Patienten wurden im Juli 2000 angeschrieben und um Beantwortung eines Fragebogens (s. *Anhang, V.*) gebeten. Die Adresse der Patienten, die unbekannt verzogen waren, wurde über die zuständigen Einwohnermeldeämter ermittelt. Diese Patienten wurden nochmals unter ihrer neuen Adresse angeschrieben.

#### **3.2. Datenerhebung und statistische Auswertung**

Zur Erfassung der Symptome der anamnestisch angegebenen Überempfindlichkeitsreaktionen, der Hauttestungen und der Provokationstests wurden die Krankenakten herangezogen. Die spätere Verträglichkeit von örtlichen Betäubungsmitteln wurde mittels eines Fragebogens überprüft, der den Patienten mit Rückantwortkuvert zugesandt wurde. Bei unklarer Anamnese, auf Wunsch des Patienten oder bei offenkundig widersprüchlicher Beantwortung der Fragen wurden die Patienten und ihre behandelnden Ärzte teilweise auch telefonisch befragt.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit SPSS (**S**tatistical **P**ackage for **S**ocial **S**tudies; SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois 60606, USA) für Windows Version 11.5. und die Erstellung von Grafiken mit Excel<sup>®</sup> 7.0 durchgeführt.

#### **3.3. Anamnese**

Die anamnestischen Daten zur Unverträglichkeitsreaktion wurden mit Hilfe des standardisierten Fragebogens für Arzneimittelunverträglichkeiten (*Anhang, Form. I.*) erhoben.



### 3.4. Symptome der Unverträglichkeitsreaktion

Die Erfassung erfolgte anhand der Einteilung der anamnestischen Angaben zu Hautreaktionen in „objektivierbare“ und „subjektive“ Symptome. Objektivierbare Symptome wurden dann festgestellt, wenn sich eine objektivierbare Hautreaktion (z.B. Urtikaria oder Quincke-Ödem) fernab vom Applikationsort zeigte. Subjektive Reaktionen wurden dokumentiert, wenn anaphylaktoide Reaktionen ohne objektivierbare Hautsymptomatik angegeben wurden. Beide Reaktionsformen wurden in Anlehnung an die Schweregrad-Klassifikation von Ring [85], wie nachfolgend *Tab. 4* zeigt, in Schweregrade eingeteilt.

**Tab. 4:** Schweregrad-Einteilung (SG) der objektiven (O) und subjektiven (S) Symptome

SG	Mit objektivierbarer Hautreaktion (O)	Anaphylaktoide Reaktion ohne objektivierbare Hautreaktion (S)
I	Urtikaria oder Quincke-Ödem fernab des Applikationsortes	Zungenbrennen, Juckreiz, Globusgefühl, Metallgeschmack
II	I + Herz-/ Kreislaufreaktion respiratorische Reaktion	Herz-/ Kreislaufreaktion, Krämpfe, respiratorische Reaktion, Nausea, Übelkeit
III	I, fakultativ II + Bewußtlosigkeit	Bewusstlosigkeit
IV	I, fakultativ II + Herz-/ Kreislaufstillstand	Herz-/ Kreislaufstillstand

### 3.5. Hauttests

Bei allen Patienten wurde ein Hauttest mit Standardsubstanzen (LA, Naturlatex, Katze, Milbe, Gräserpollen) durchgeführt. Es kamen Standardallergenextrakte der Firma Bencard (Katze, Milbe, Gräserpollen, Naturlatex) und handelsübliche LA-Zubereitungen von Wirkstoffen (Handelsname, Wirkstoff, Zusätze und Hersteller) wie *Tab. 5* zeigt zur Anwendung:

**Tab. 5:** Lokalanästhetikazubereitungen

1. Novocain® 1 %	> Procain + Chlorobutanol, <i>Hoffmann La Roche</i>
2. Carbostesin® 0,25 %	> Bupivacain, <i>Astra Zeneca</i>
3. Meaverin® 3 %	> Mepivacain, <i>Rhone Poulenc Rorer</i>
4. Ultracain® 1 %	> Articain + Methyl-4-hydroxybenzoat, <i>Sanofi Aventis</i>
5. Xylocain® 1 %	> Lidocain + Methyl-4-hydroxybenzoat, <i>Astra Zeneca</i>
6. Xylonest® 1 %	> Prilocain, <i>Astra Zeneca</i>

Alle Substanzen wurden mit dem Pricktest getestet und falls negativ, wurden die LA und eine NaCl-Kontrolle auch intradermal getestet. Es erfolgte eine Ablesung nach 20 Minuten sowie gegebenenfalls eine weitere Spätkontrolle nach 48 Stunden. Die Befunde wurden in einem standardisierten Testprotokoll (s. *Anhang, II.*) dokumentiert.

### 3.5.1. Pricktest

An der Unterarminnenseite wurde nach entsprechender Markierung in ein bis zwei Reihen je ein Tropfen der Testlösung in drei bis fünf Zentimetern Abstand aufgetragen. Mittels einer Blutlanzette wurde durch den allergenhaltigen Tropfen die Epidermis unblutig angestochen. Zur Überprüfung der Hautreaktivität wurde eine Positiv- (Histamin 10 mg/ ml) und eine Negativkontrolle (0,9 % NaCl) getestet. Ergebnisse von Patienten, die im Hauttest auf die NaCl-Lösung oder nicht auf die Histaminlösung reagierten, wurden aus der Auswertung der Hauttestzubereitungen ausgeschlossen.

### 3.5.2. Intrakutantest

Die LA wurden in einer Verdünnung von 1:10 der handelsüblichen Zubereitung mit einer Tuberkulinspritze streng intrakutan bis zur Bildung einer kleinen Quaddel (ca. 30-50 µl) injiziert. Es folgte eine Ablesung und Negativkontrolle analog zum o.a. Pricktest. Zur Beurteilung der Reaktivität beider Testungen diente das in *Tab. 6* aufgezeigte Schema.

**Tab. 6:** Beurteilung der Hauttestreaktionen nach Ring [85]

Beurteilung	Quaddel	Erythem
∅	∅	< 3 mm
+	2-3 mm	3-5 mm
++	3 mm	6-10 mm
+++	4-6 mm	11-20 mm
++++	> 6 mm	> 20 mm
Pseudopodien		

### 3.6. Subkutane Provokationstestung

Grundsätzlich wurden die vermuteten Auslöser des Patienten nicht provoziert, sondern nur strukturell unterschiedliche LA. Die Provokationstestung mit Ausweichpräparaten (s. *Anhang, III.*) wurde in der Regel ambulant durchgeführt. Nur bei Vorgeschichte schwerer LA-Zwischenfälle mit Asthma oder Bewusstlosigkeit erfolgte die Testung stationär mit der Möglichkeit einer unverzüglichen Notfalltherapie bei liegen-

dem intravenösen Zugang (ggfs. in Anästhesiebereitschaft). Injiziert wurde subkutan am Oberarm. Im Abstand von mindestens 15 Minuten erfolgten bei jeweils vertrage-ner Applikation der vorherigen Dosis zunächst 0,1 ml, dann 0,3 ml, dann 0,6 ml, dann 1,0 ml und 2,0 ml LA-Injektionen. Insgesamt wurde somit eine Gesamtmenge von jeweils 4,0 ml getestet. Sofern es nicht der vermutete Auslöser war, wurden zuerst Meaverin® 3 % (Mepivacain, *Fa. Rhone Poulenc Rorer*), dann auch Ultracain® 4 % (Articain + Methyl-4-hydroxybenzoat, *Fa. Sanofi Aventis*) und Xylonest® 1 % (Prilocain, *Fa. Astra Zeneca*), sowie weitere vom Auslöser strukturell möglichst unterschiedliche Wirkstoffe getestet. Pro Tag wurde nur eine Zubereitung getestet. Einige Patienten benötigten den Nachweis der Verträglichkeit einer höheren Dosis des LA. Gegebenenfalls wurde dann entsprechend bis zu den gewünschten Dosierungen provoziert. Bei Verdacht auf eine kontaktallergische Reaktion vom Spättyp erfolgte zusätzlich eine Spätablesung des Injektionsortes nach zwei Tagen.

### **3.6.1. Provokation mit dem verdächtigen Auslöser**

Wenn bei der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktion das klinische Bild einer klassischen Reaktion vom Soforttyp mit charakteristischen Hautreaktionen vorgelegen hatte, wurde auch der zuvor verabreichte Wirkstoff provoziert. Ebenso wurden Patienten, die wiederholt psycho-vegetative Reaktionen mit klaren Symptomen bei angstbelasteten medizinischen Eingriffen und auch bei Placebogabe zeigten, grundsätzlich mit dem Präparat provoziert, das im Zusammenhang mit der anamnestischen Unverträglichkeit verabreicht worden war.

### **3.6.2. Placeboprovokation**

Prinzipiell erhielten alle Patienten vor Verabreichung des Wirkstoffs eine bis mehrere Injektionen einer wirkstofffreien Kontrollsubstanz (NaCl 0,9 %) unter der Information, dass sie ein LA erhielten. In mindestens 15 minütigen Intervallen wurde zuerst als Kontrollsubstanz physiologische Kochsalzlösung gespritzt. Nur wenn diese Injektionen gut vertragen wurden, erhielten die Patienten ein Verum-Präparat. Kam es bereits bei der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung zu Beschwerden, bzw. zu widersprüchlichen Reaktionen bei der Provokation mit Verum wurde eine Reverse-Placebo-Provokation durchgeführt, deren Ablauf *Tab.7* veranschaulicht. Wenn trotz Aufklärung sowohl auf Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung wie auch eines Ausweichpräparates erneut unspezifische Symptome auftraten, wurden die weiteren Tests nach Prämedikation mit einem Tranquilizer (Tavor® 0,5/ Lorazepam/ *Wyeth Pharma*) durchgeführt.

**Tab. 7:** Reverse Placebo-Provokation nach Ring, Galosi und Przybilla [83]

Injektion von	Patienteninformation	Reaktion	weiteres Vorgehen
1. Handelspräparat	Handelspräparat	Nicht vertragen	2.
2. Physiologische Kochsalzlösung	Handelspräparat	Nicht vertragen	3.
3. Handelspräparat	„Kontrolle“	Vertragen Nicht vertragen	4. Überempfindlichkeit belegt
4. Handelspräparat	Handelspräparat nach Aufklärung über 1.-3.	Vertragen	

### 3.6.3 Weitere Untersuchungsverfahren

#### *Provokation von Hilfsstoffen*

Die orale Provokation mit Natriumbenzoat (*Fa. Fagron*) wurde in drei Schritten mit 90-minütigen Intervallen in aufsteigender Dosierung von 50, 250 und 500 mg durchgeführt. Weiter wurde zum Ausschluss einer Adrenalinunverträglichkeit ein LA mit einem Suprarenin-Zusatz (Ultracain® 2 % mit Suprarenin, *Sanofi Aventis*) subkutan provoziert.

#### *Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum (RAST)*

Zur Bestimmung spezifischer Antikörper gegen Naturlatex im Serum wurde der CAP-FEIA (*Fa. Sweden Diagnostics*) durchgeführt. Eine Einteilung der CAP-Klassen nach Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper zeigt *Tab. 8*.

**Tab. 8:** CAP-Klassen-Einteilung

Spezifische IgE-Antikörper-Konzentration [kU/l]	CAP-Klasse
0	0
0,35-0,7	1
0,7-3,5	2
3,5-17,5	3
17,5-50,0	4

#### *Definition Naturlatexsensibilisierung oder -allergie*

Eine Naturlatexsensibilisierung wurde dann festgestellt, wenn mindestens gegen eine kommerzielle Naturlatex-Testsubstanz Hautreaktionen vom Soforttyp auftraten und/ oder Naturlatex-spezifische Antikörper nachweisbar waren. Nur wenn in Anamnese oder Provokationstest mit Naturlatexallergen-haltigem Material Sofortsymptome erschienen, wurde eine Naturlatexallergie diagnostiziert.

#### *Definition der atopischen Diathese*

Bei Patienten, die anamnestisch eine Rhinoconjunctivitis, ein allergisches Asthma vor dem 40. Lebensjahr und/ oder ein atopisches Ekzem angaben und/ oder eine positive Hautpricktestreaktion auf eines oder mehrere der getesteten Inhalationsallergene (Gräserpollen, Hausstaubmilbe und Katzenepithelien) zeigten, wurde eine atopische Diathese festgestellt.

### **3.7. Allergiepass**

Alle Patienten erhielten im Anschluss an die Tests einen Allergiepass (s. *Anhang, IV.*), der die anamnestische Unverträglichkeitsreaktion, die Art der Diagnosesicherung, den zu meidenden Wirk- und/ oder Hilfsstoff sowie das verträgliche Ausweichpräparat und dessen vertragene Höchstdosis nannte. Sie wurden angewiesen, diesen Allergiepass stets mitzuführen und beim Arzt, Zahnarzt oder Apotheker vorzuzeigen.

### **3.7. Fragebogen zur Reexposition**

Den in die Nachuntersuchung eingeschlossenen Patienten wurde ein Fragebogen zugesandt (s. *Anhang, V.*). Die Befragung diente der Ermittlung, ob, in welchen Situationen und wie häufig nach der abgeschlossenen Testung, LA-Anwendungen mit welchen Präparaten stattgefunden hatten und wie sie vertragen wurden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten

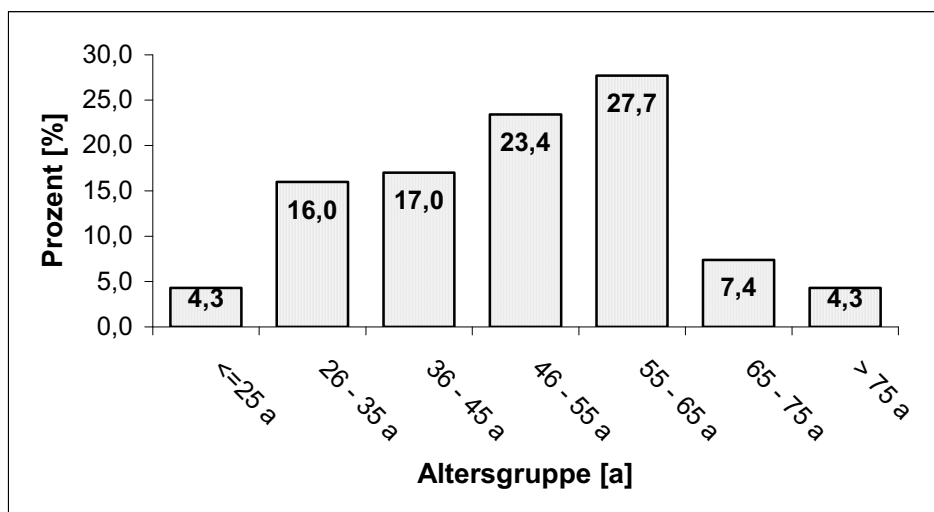
#### 4.1.1. Alter und Geschlecht

Im Juli 2000 wurden 150 Patienten, davon 26 Männer (17,3 %) und 124 Frauen (82,7 %), angeschrieben. Eine Patientin war zwischenzeitlich verstorben. Elf Personen waren verzogen. Nach der Ermittlung der neuen Anschrift über die Auskunft der Meldeämter wurde acht der elf Patienten erneut ein Fragebogen zugestellt, bei drei Patienten konnte die neue Adresse nicht festgestellt werden. Bis Ende August 2000 antworteten insgesamt 98 der angeschriebenen Patienten. Vier Antworten waren nicht verwertbar. Insgesamt wurden 94 Antworten beurteilt.

39 der 94 Patienten wurden zusätzlich telefonisch befragt, weil sie im Fragebogen unvollständige oder widersprüchliche Angaben gemacht hatten. Sechs von 39 Patienten konnten das in zahnärztlicher Behandlung verabreichte Betäubungsmittel nicht benennen. Diese wurden durch Rückrufe bei den behandelnden Zahnärzten identifiziert. Zwei von 39 Patienten erhielten Betäubungsmittel in Kliniken, die mangels genauer Angaben nicht kontaktiert werden konnten.

Das Intervall zwischen dem Abschluss der Eingangsuntersuchung mit Ausstellung des Allergiepasses und der Nachuntersuchung betrug bei den 94 Patienten 20 bis 68 Monate (Mittelwert 37,5 Monate; Standardabweichung  $\pm 1,2$  Monate).

15 Männer (16 %) und 79 Frauen (84 %) wurden in die Auswertung einbezogen. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug  $49,5 \pm 14,9$  Jahre, wobei der jüngste Patient zwölf Jahre und der älteste Patient 79 Jahre alt waren. Wie in *Abb. 2* zu ersehen, lag der Altersschwerpunkt in der Gruppe der über 45- und unter 66-jährigen.



**Abb. 2:** Prozentuale Altersverteilung in Jahren [a] bei Erstanamnese ( $n = 94$ )

#### **4.1.2. Anamnestisch erfasste Vorerkrankungen**

Bei 83/ 94 Patienten konnten aus der Eingangsuntersuchung der Krankenakte Informationen zu Allgemeinerkrankungen gewonnen werden. 13 Patienten (15,7 %) gaben an gesund zu sein. 20 (24,1 %) litten unter Herz-/ Kreislaufkrankungen, 13 (15,7 %) gaben Stoffwechselstörungen und zwei (2,4 %) Atemwegserkrankungen an. Ein Patient (1,2 %) war HIV-positiv, einer (1,2 %) hatte einen Lupus erythematodes und einer (1,2 %) war an Multipler Sklerose erkrankt. Die restlichen Untersuchten nannten sonstige nicht weiter spezifizierte Erkrankungen. Zu Erkrankungen aus dem Formenkreis der atopischen Diathese befragt, gaben 22/ 92 (23,9 %) Patienten an, unter Heuschnupfen und zwölf (13,0 %) unter allergischem Asthma zu leiden. Acht der Befragten (8,7 %) waren bereits an einem atopischen Ekzem erkrankt.

Insgesamt gaben 23 von 83 Patienten (27,7 %) an, unter anderen allergischen Erkrankungen zu leiden. Acht der 83 Patienten (9,6 %) berichteten Beschwerden auf Nahrungsmittel, fünf (6,0 %) auf Hausstaub, vier (4,8 %) auf Pollen und weitere vier sowohl auf Katzen-, Milben- wie auch auf Pollenallergene. Drei Patienten (3,6 %) reagierten allergisch auf zahnärztliche Werkstoffe und zwei (2,4 %) auf Naturlatex. Bei je einem Patienten (1,2 %) bestand eine Allergie gegen Penicillin bzw. Konservierungsstoffe.

#### **4.1.3. Bestehende regelmäßige Medikation**

Bei zwei von 94 (2,1 %) Patienten fehlten diesbezügliche Angaben. 31/ 92 Patienten (33,7 %) nahmen keine, 61/ 92 (66,3 %) regelmäßig Medikamente ein. Davon standen acht Patienten (8,7 %) zum Zeitpunkt der Unverträglichkeitsreaktion unter einer  $\beta$ -Blocker-, vier (4,3 %) unter einer ACE-Hemmer-Medikation. Sieben Befragte (7,6 %) nahmen Calcium-Kanalblocker ein. Vier Patienten (4,3 %) erhielten Antidepressiva, vier (4,3 %) Kortikoidpräparate, drei (3,2 %) Benzodiazepine und drei (3,2 %) Antihistaminika. Mehrfachnennungen waren möglich, weitere Medikamente wurden nicht näher spezifiziert.

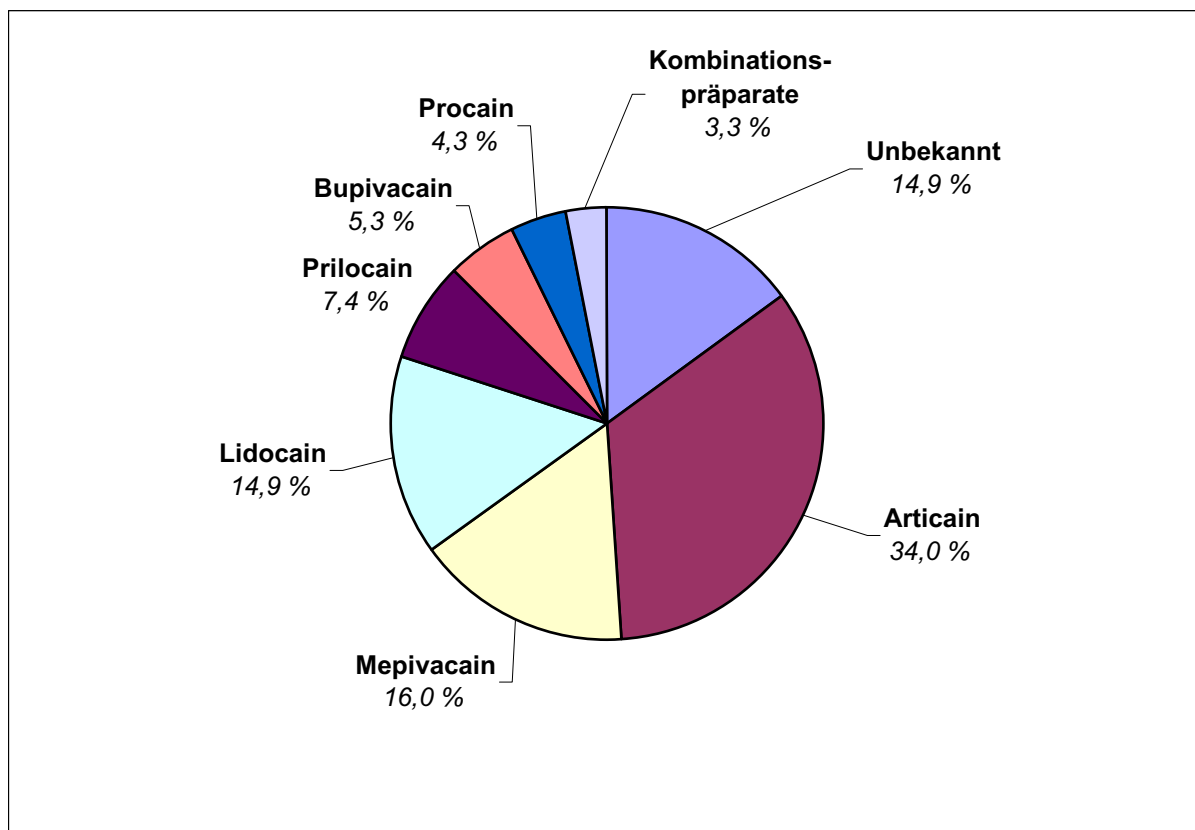
### **4.2. Unverträglichkeitsreaktionen**

#### **4.2.1. Wirk- und Hilfsstoffe von Lokalanästhetika**

Elf von 94 Patienten (11,7 %) reagierten in der Vorgeschichte nach der ersten Verabreichung zu einem späteren Zeitpunkt auch auf ein zweites und drei von 94 Patienten (3,2 %) noch auf ein drittes LA mit Unverträglichkeitsreaktionen. Somit hatten 108 LA-Verabreichungen mit 112 Präparaten zu Reaktionen geführt. 15/ 94 Patienten (16,0 %) konnten die verdächtigen Präparate nicht benennen. Fünfmal erfolgte eine

zeitgleiche Applikation zweier LA und zwar Bupivacain mit Ropivacain, Bupivacain mit Lidocain, Legecain (= Kombinationspräparat aus Benzocain und Tetracain), Prilocain mit Mepivacain oder Prilocain mit Lidocain. Insgesamt waren bei 108 Unverträglichkeitsreaktionen 37 Injektionen bzw. andersartige Verabreichungen (38,1 %) mit Articain, 19 mit Mepivacain (19,6 %), 18 mit Lidocain (18,6 %), zehn mit Prilocain (10,3 %), sieben mit Bupivacain (7,2 %), vier mit Procain (4,1 %) und jeweils eine mit Ropivacain bzw. Legecain (1 %) erfolgt.

Wurden die Unverträglichkeitsreaktionen auf die Patienten bezogen, so war bei 14/ 94 Patienten (14,9 %) der Auslöser nicht ermittelbar. 32/ 94 Patienten hatten Reaktionen auf Articain (34,0 %), 15/ 94 auf Mepivacain (16,0 %), 14/ 94 auf Lidocain (14,9 %), sieben von 94 auf Prilocain (7,4 %), fünf von 94 auf Bupivacain (5,3 %), vier von 94 Procain (4,3 %) sowie Kombinationen aus: je einer von 94 auf Bupivacain mit Ropivacain (1,1 %) bzw. Bupivacain mit Lidocain (1,1 %) bzw. Legecain (1,1 %). *Abb. 3* zeigt die Häufigkeit der in der Anamnese für die erste Reaktion ermittelten verdächtigen LA.



**Abb. 3:** Häufigkeit der anamnestisch verdächtigen Wirkstoffe bei der ersten Unverträglichkeitsreaktion nach Lokalanästhetika-Verabreichung (n = 94)

Acht Patienten hatten noch von einer zweiten LA-Anwendung berichtet, die ebenfalls zu einer Unverträglichkeitsreaktion geführt hatte. Aus den Angaben der Patienten



war zu erschließen, dass offensichtlich versucht wurde, den bei der/ den früheren Unverträglichkeitsreaktion/ -en verdächtigen Auslöser zu vermeiden und andere Präparate zu verwenden. Drei Patienten hatten noch einen dritten Zwischenfall gegen ein LA bevor eine Diagnostik erfolgte: einem von drei Befragten war dabei der Wirkstoff unbekannt, je ein Patient hatte Reaktionen mit Articain bzw. mit Mepivacain. Somit entfielen auf 94 Patienten 108 Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit lokalanästhetischen Verabreichungen. Einzelheiten zeigen *Tab. 9a + 9b*.

**Tab. 9a:** LA-Kombinationen bei zwei Unverträglichkeitsreaktionen (n = 8)

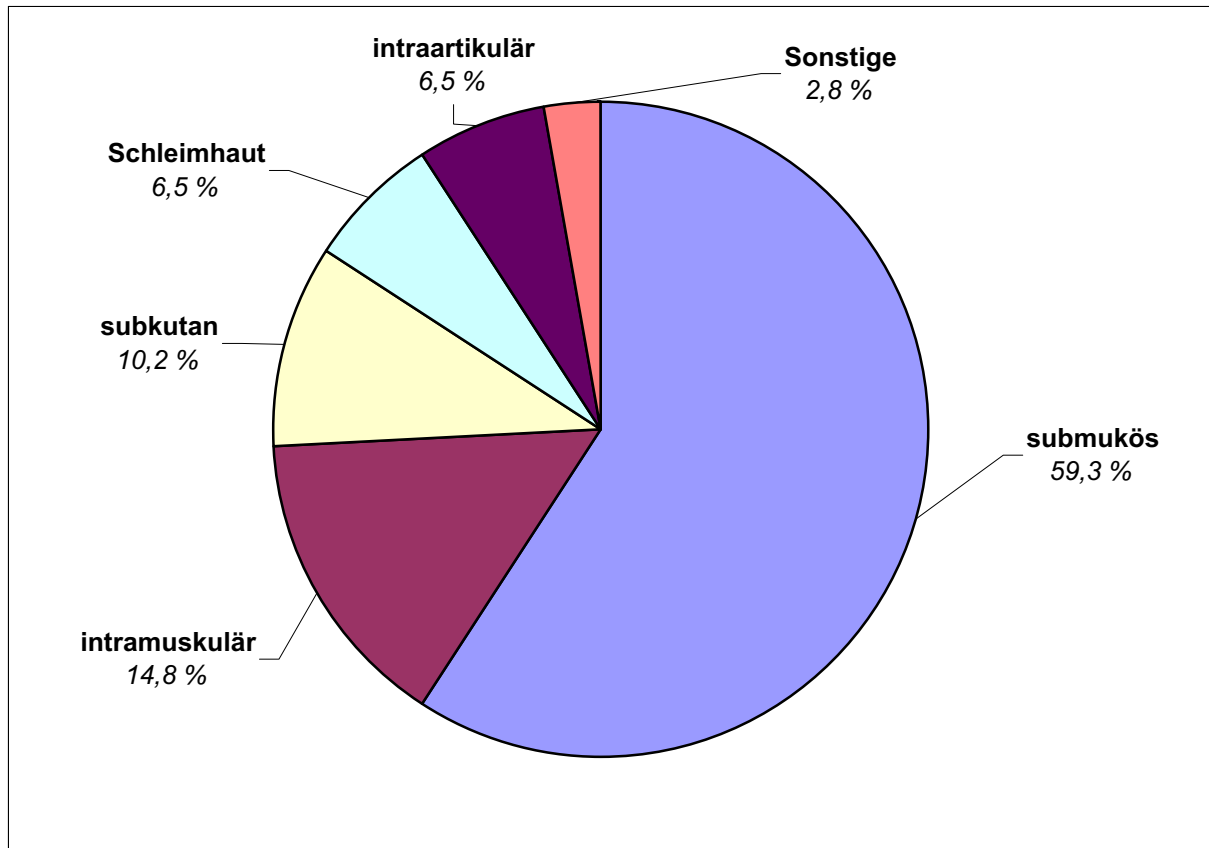
Patient	Erstes nicht vertragenes LA	Zweites nicht vertragenes LA
1	Articain	Mepivacain
2	Prilocain	Lidocain
3	Benzocain	Tetracain
4	Articain	Lidocain
5	Bupivacain	Articain
6	Lidocain	Mix: Prilocain mit Mepivacain
7	Lidocain	Articain
8	Mepivacain	Prilocain

**Tab. 9b:** LA-Kombinationen bei drei Unverträglichkeitsreaktionen (n = 3)

Patient	Erstes nicht vertragenes LA	Zweites nicht vertragenes LA	Drittes nicht vertragenes LA
1	Unbekannt	Prilocain	Articain
2	Lidocain	Articain	Mepivacain
3	Articain	Mepivacain	Unbekanntes Oberflächen-LA (Benzocain?)

#### 4.2.2. Applikationsart und -ort

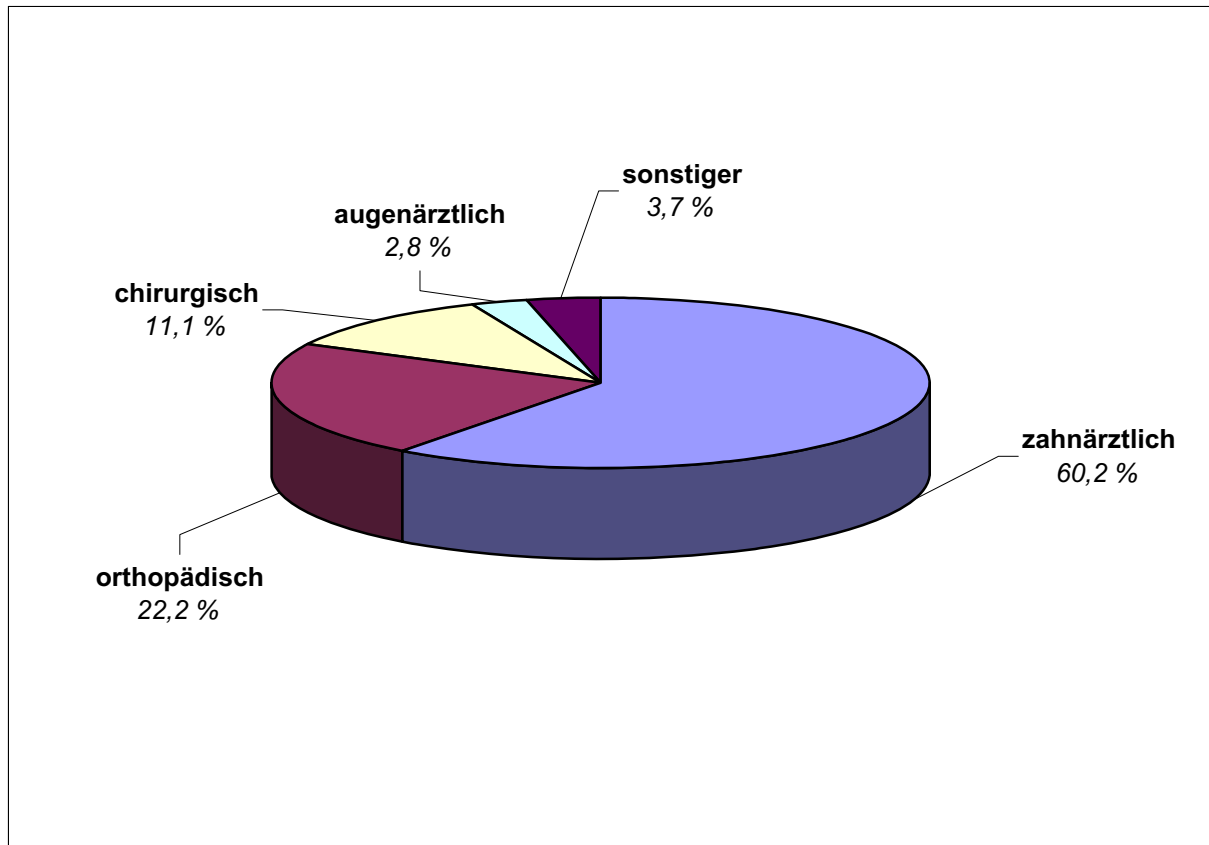
Die einzelnen Anwendungsformen der LA waren wie folgt: 64mal submukös (59,3 %), 16mal intramuskulär (14,8 %), elfmal subkutan (10,2 %), siebenmal auf der Schleimhaut (6,5 %) und siebenmal intraartikulär (6,5 %) sowie zu je einem Mal epidural, intravenös und bei einer Plexusanästhesie (jeweils 0,9 %). *Abb. 4* veranschaulicht die genaue Verteilung.



**Abb. 4:** Applikationsart bei unverträglichen Lokalanästhetika-Verabreichungen (n = 108)

#### 4.2.3. Geplanter Eingriff nach Lokalanästhetika-Verabreichung

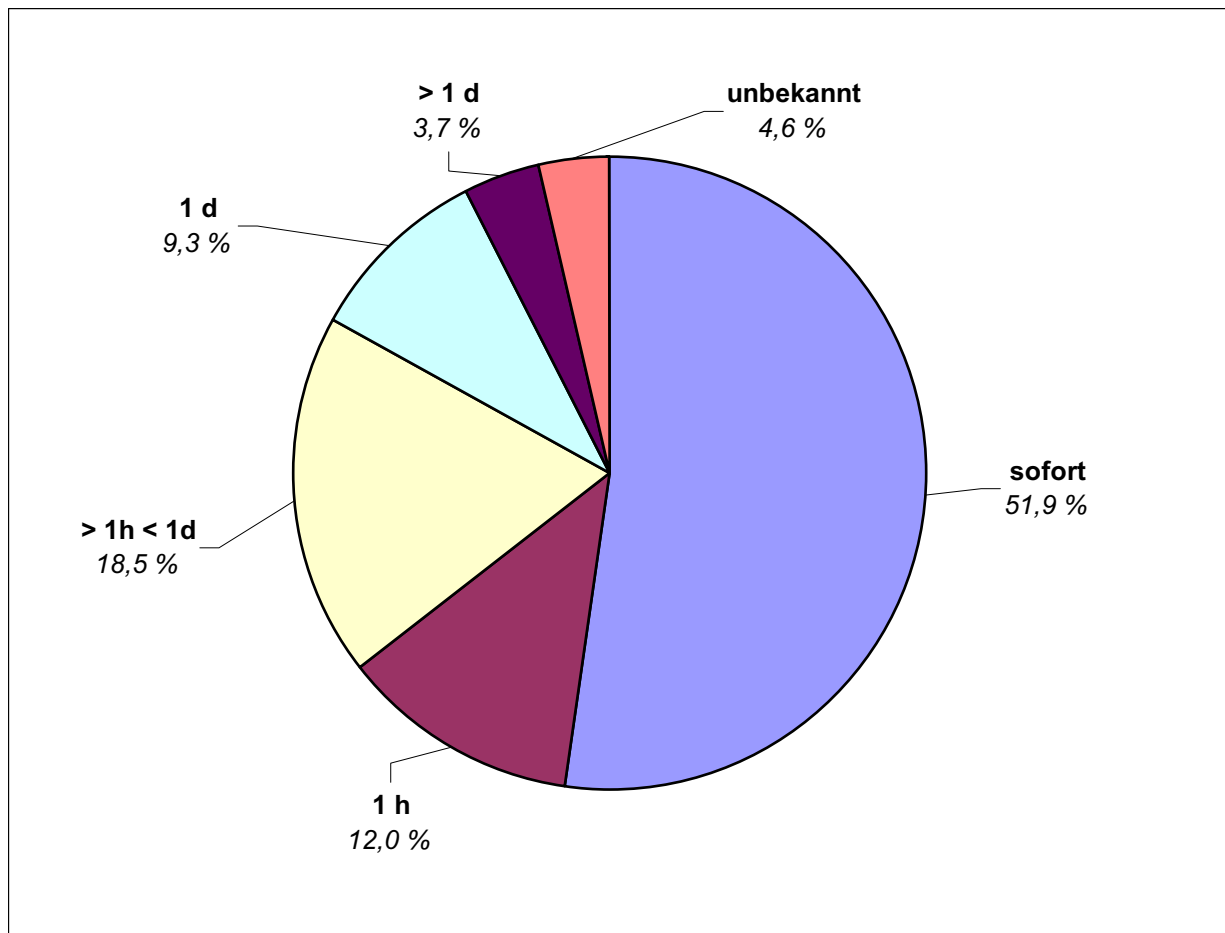
Der Einsatz der LA war 65mal bei einem zahnärztlichen Eingriff (60,2 %), 24mal im Rahmen einer orthopädischen Behandlung (22,2 %), 12mal im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs (11,1 %), dreimal bei augenärztlichen (2,8 %) und jeweils einmal bei proktologischen bzw. urologischen (0,9 %) sowie zweimal gastro-enterologischen Eingriffen bzw. Behandlungen (1,8 %) begründet. Eine Übersicht zeigt *Abb. 5*.



**Abb. 5:** Geplanter Eingriff nach Lokalanästhetika-Verabreichung (n = 108)

#### 4.2.4. Latenzzeit zwischen Lokalanästhetika-Anwendung und Beginn von Unverträglichkeitssymptomen

Die ersten Symptome einer Unverträglichkeitsreaktion nach der Applikation traten bei 56/ 108 Verabreichungen sofort bzw. innerhalb von Minuten (51,9 %), bei 13 nach einer Stunde (12,0 %), bei 20 nach mehreren Stunden (18,5 %), bei zehn Anwendungen nach einem Tag (9,3 %) und bei vier später (3,7 %) auf. In der Vorgeschichte von fünf Patienten (4,6 %) fehlte die Angabe zur Latenzzeit, siehe *Abb. 6*.



**Abb. 6:** Latenzzeit zwischen Lokalanästhetika-Anwendung und Beginn von Unverträglichkeitssymptomen in Stunden [h] bzw. Tagen [d], (n = 108)

#### 4.2.5. Symptome

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf 108 Überempfindlichkeitsreaktionen bei 94 Patienten.

##### 4.2.5.1. Haut- und Bindehautsymptome

Bei insgesamt 47/ 108 Reaktionen traten Haut- und Bindehautsymptome auf (43,5 %). 8/ 108 Verabreichungen (7,4 %) führten zu einer Urtikaria. Ein Exanthem zeigte sich bei 19/ 108 Anwendungen (17,6 %). Drei von 108 Verabreichungen (2,8 %) führten zu einer Rhinoconjunctivitis. 24mal trat bei 108 LA-Gaben (22,2 %) ein Quincke-Ödem auf.

##### 4.2.5.2. Sonstige Symptome

Am häufigsten traten unspezifische Reaktionen (45,3 %) eher psychischen oder vaso-vagalen Ursprungs auf: ungefähr ein Fünftel der Patienten (23,1 %) berichtete Symptome wie Hyperventilation, Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Schwächegefühl oder Benommenheit. Annähernd so viele Patienten (22,2 %) hatten Reaktionen

wie Schweißausbruch, Kopfschmerzen oder Hitze- und Kältegefühl auf. Herz-Kreislauf-Beschwerden (42,6 %) in Form von Tachykardien, Schwindel sowie Atemnot (25,9 %) traten vermehrt auf. Gastro-intestinale Symptome (23,1 %) gingen zum Teil mit Übelkeit und Erbrechen einher. Einige Patienten berichteten über sensorische Störungen (5,5 %) in Form von Ausfällen oder Störungen einzelner Empfindungen wie Hypästhesie, Schleimhautbrennen, Sehstörungen oder Stimmverlust. Bei 20 Reaktionen (18,5 %) verloren die Patienten das Bewusstsein, davon erfolgte bei drei Patienten (2,8 %) eine notärztliche Behandlung. In *Tab. 10* sind die Symptome in Bezug auf die 1., 2. oder 3. LA-Gabe dargestellt.

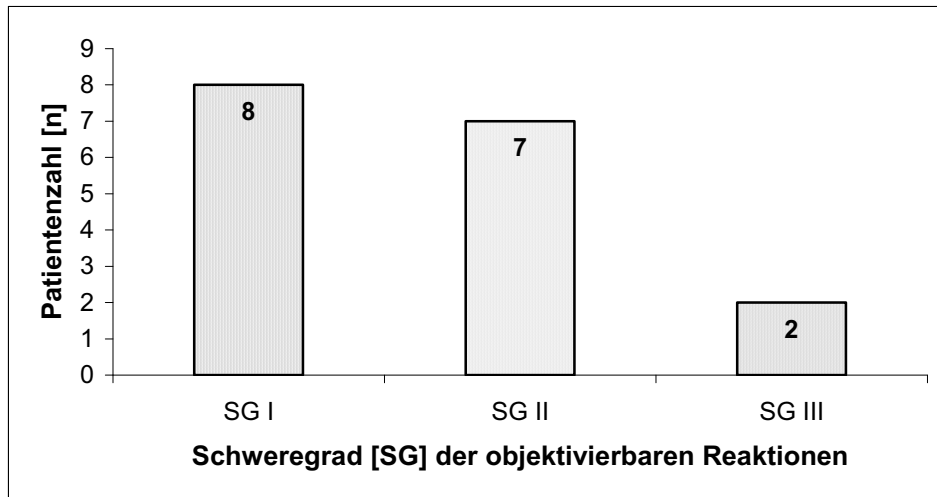
**Tab. 10:** *Sonstige Symptome (Mehrfachnennungen möglich)*

	<b>Absolut</b>	<b>%</b>	<b>1. LA-Gabe</b>	<b>2. LA-Gabe</b>	<b>3. LA-Gabe</b>
<b>Anzahl Fälle</b>	108	100	94	11	3
Respiratorisch	28	25,9	24	3	1
Kardio-vaskulär	46	42,6	40	5	1
Gastro-intestinal	25	23,1	19	5	1
Psychisch	49	45,3	39	6	4
Sensorisch	6	5,5	6	0	0
Bewusstlosigkeit	20	18,5	18	2	0
Atem-/Herz-Kreislauf-Versagen	3	2,8	2	1	0

#### **4.2.6. Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen**

##### **4.2.6.1. Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen mit Zeichen einer Hautbeteiligung**

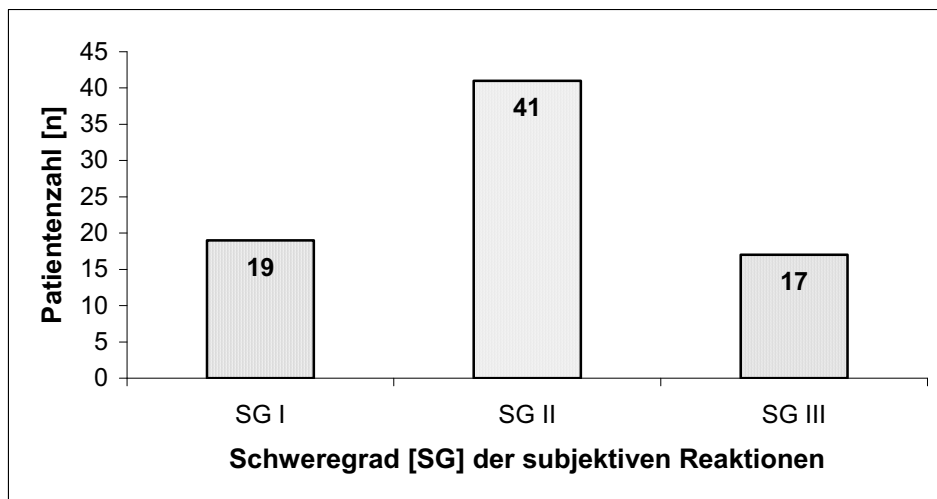
17/ 94 Patienten (18,1 %) schilderten anamnestisch objektivierbare Symptome mit Hautveränderungen nach lokalanästhetischen Verabreichungen. Wie die Schweregradverteilung in *Abb. 7* zeigt, hatten acht Patienten (8,5 %) leichte (SG I) und sieben (7,4 %) mittelschwere (SG II) Reaktionen. Bei zwei Untersuchten (2,2 %) waren schwere Reaktionen eingetreten, die eine notärztliche Behandlung nötig machten.



**Abb. 7:** Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeits-Reaktionen mit Zeichen einer Hautbeteiligung

#### 4.2.6.2. Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen ohne Hautbeteiligung

77/ 94 Patienten (81,9 %) zeigten, wie *Abb. 8* verdeutlicht, Symptome ohne Beteiligung der Haut. 19/ 77 Patienten (24,7 %) hatten leichte (SG I), 41/ 77 (53,2 %) mittelschwere (SG II) und 17/ 77 (22,1 %) schwere Reaktionen (SG III). Einer von 77 Patienten (1,2 %) gab an, notärztlich behandelt worden zu sein.



**Abb. 8:** Schweregrad anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen ohne Hautbeteiligung

#### **4.2.7. Therapie der Unverträglichkeitsreaktionen**

57/ 108 (52,8 %) Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht therapiert. 33 mal (30,1 %) erfolgte eine Versorgung durch den behandelnden Arzt. Fünfmal (4,6 %) war eine Behandlung durch einen Notarzt vorgenommen worden, zehnmal (9,3 %) wurde im Krankenhaus therapiert, davon waren vier Patienten bereits stationär und hatten die Unverträglichkeitsreaktion im Rahmen eines Eingriffes erlitten. Zu drei Zwischenfällen gab es keine Angaben zur Art der therapeutischen Maßnahmen.

#### **4.2.8. Ähnliche Symptome ohne Medikamentenexposition**

27/ 94 Patienten (28,7 %) hatten ein- oder mehrmals ähnliche Symptome wie bei der anamnestischen Reaktion auf LA auch ohne Medikamentenexposition entwickelt. Bei drei von 94 Befragten (3,2 %) fehlten diesbezügliche Informationen.

#### **4.2.9. Anamnestische Verträglichkeit bei erneuter Gabe**

13/ 94 (13,8 %) Patienten erhielten später erneut das LA, bei dessen Anwendung sie früher eine Unverträglichkeitsreaktion entwickelt hatten: Zwei der 13 Befragten (15,4 %) vertrugen es bei späterer Gabe, neun von 13 (69,2 %) jedoch nicht. Bei zwei von 13 Patienten (15,4 %) fehlten Angaben zur Verträglichkeit.

### **4.3. Ergebnisse der allergologischen Tests**

#### **4.3.1. Prick- und Intrakutantestreaktionen gegen Lokalanästhetika und ihre Zusätze**

Alle 94 Patienten wurden einem Pricktest unterzogen. Bei 72/ 94 Untersuchten (76,6 %) erfolgte eine Spätablesung nach zwei Tagen. Ein Intrakutantest wurde bei 86/ 94 Patienten (91,5 %) durchgeführt. Bei 58/ 86 (67,4 %) erfolgte eine Spätablesung dieses Tests nach zwei Tagen.

Insgesamt reagierten gemäß den Ablesekriterien neun von 94 Patienten (9,6 %) auch auf 0,9 %-iges NaCl, drei im Prick- und sechs im Intrakutantest, bei diesen Patienten wurden die positiven Testreaktionen gegen andere Substanzen nicht verwendet. 13/ 94 Patienten (13,8 %) hatten positive Pricktestreaktionen auf LA und sieben von 94 (7,4 %) auf Additiva sowie 24 von 86 (27,9 %) positive Intrakutantestreaktionen auf Wirkstoffe und sechs von 86 (7,0 %) auf Zusätze. Einzelheiten gibt die nachfolgende *Tab. 11* wieder.

**Tab. 11: Positive Hauttestergebnisse**

**A. Pricktest**

Handelsname/ Wirk- + Hilfsstoffe	Sofortreaktion ( n = 94)	Spätreaktion ( n = 72)	Gesamt ( n = 94)
<b>1. Novocain® 1%</b> <i>Procain + Chlorobutanol</i>	2	1	3
<b>2. Carbostesin® 0,25%</b> <i>Bupivacain</i>	2	1	3
<b>3. Meaverin® 3%</b> <i>Mepivacain</i>	3	1	4
<b>4. Ultracain® 1%</b> <i>Articain + Methyl-4-hydroxybenzoat</i>	1	0	1
<b>5. Xylocain® 1%</b> <i>Lidocain + Methyl-4-hydroxybenzoat</i>	0	1	1
<b>6. Xylonest® 1%</b> <i>Prilocain</i>	0	1	1
<b>Additiva:</b>			
Chlorobutanol 0,4%	1	1	2
Methyl-4-hydroxybenzoat 1 mol/l	1	1	2
Natriumdisulfit 0,5 mol/l	2	1	3

**B. Intrakutantest**

Handelsname/ Wirk- + Hilfsstoffe	Sofortreaktion ( n = 86)	Spätreaktion ( n = 58)	Gesamt ( n = 86)
<b>1. Novocain® 1 %</b> <i>Procain + Chlorobutanol</i>	14	0	14
<b>2. Carbostesin® 0,25 %</b> <i>Bupivacain</i>	3	0	3
<b>3. Meaverin® 3 %</b> <i>Mepivacain</i>	0	2	2
<b>4. Ultracain® 1 %</b> <i>Articain + Methyl-4-hydroxybenzoat</i>	1	0	1
<b>5. Xylocain® 1 %</b> <i>Lidocain + Methyl-4-hydroxybenzoat</i>	1	0	1
<b>6. Xylonest® 1 %</b> <i>Prilocain</i>	3	0	3
<b>Additiva:</b>			
Chlorobutanol 0,4 %	3	0	3
Methyl-4-hydroxybenzoat 1 mol/ l	2	0	2
Natriumdisulfit 0,5 mol/ l	1	0	1

**4.3.2. Pricktestreaktionen gegen Aeroallergene**

Hauttests auf verbreitete Aeroallergene wie Gräserpollen, Katzenepithelien und Hausstaubmilben lieferten die in *Tab. 12* gezeigten Ergebnisse. Insgesamt sieben Patienten reagierten auf alle drei Extrakte.

**Tab. 12: Positive Hauttestreaktionen auf Aeroallergene**

Aeroallergene	Gräserpollen ( n = 71)	Katzenepithelien ( n = 71)	Hausstaubmilben ( n = 92)
<b>N</b>	16	18	16
<b>%</b>	22,5	25,4	17,4



### 4.3.3. Pricktestreaktionen gegen Naturlatex

75/ 94 Patienten (79,8 %) wurden mit einer oder mehreren Naturlatexzubereitungen getestet. Die dabei ermittelten Ergebnisse verdeutlicht *Tab. 13*.

**Tab. 13:** Hauttestergebnisse auf Naturlatex

<b>Naturlatexprodukt</b> (getestete Patienten)	<b>Positiver Pricktest</b> (n / %)
<b>Naturlatexmilch</b> (n = 65) <i>Fa. Hartmann</i>	10 / 15,4
<b>Naturlatexmilch</b> (n = 30) <i>Fa. Regent</i>	7 / 23,3
<b>Naturlatexmilch</b> (n = 11) <i>Bencard 1%</i>	1 / 9,1
<b>Naturlatexmilch</b> (n = 21) <i>Bencard 3%</i>	3 / 14,3
<b>Naturlatexmilch</b> (n = 3) <i>Bencard 5%</i>	1 / 33,3

### 4.3.4. Atopische Diathese

Bei 2/ 94 Patienten (2,1 %) fehlten eigene Angaben zu Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. 28/ 94 Patienten (29,8 %) hatten einen positiven Hauttest auf verbreitete Aeroallergen. Von den 92 Befragten litten 22 unter Heuschnupfen (23,9 %), zwölf hatten allergisches Asthma (13,0 %) und acht ein atopisches Ekzem (8,7 %). Insgesamt hatten 58/ 94 Patienten (51 %) eine atopische Diathese.

### 4.3.5. Sensibilisierung und Allergie vom Soforttyp gegen Naturlatex

Drei von 94 Patienten (3,2 %) gaben anamnestisch Symptome einer Naturlatexallergie an, die sich bei zwei von drei Patienten in der weiteren Diagnostik bestätigte. Sieben der 94 Untersuchten (7,4 %) waren nicht zu Naturlatex befragt worden. 75/ 94 Patienten (79,8 %) erhielten einen Pricktest mit mindestens einem Naturlatex-Standardpräparat. Dabei hatten 15 Patienten (20 %) mit positivem Ergebnis auf eine oder mehrere Standardlösungen reagiert. Zwölf von 94 Patienten (12,8 %) wurden mit Naturlatex provoziert: vier Patienten (4,3 %) zeigten dabei eine Unverträglichkeitsreaktion. Bei acht von 94 Patienten wurde ausschließlich, bei 31/ 94 zusätzlich zu Pricktestungen, eine Bestimmung Naturlatex-spezifische IgE-Antikörper vorgenommen. Davon waren, wie in *Tab. 14* zu ersehen ist, bei acht von 39 Getesteten (20,5 %) spezifische IgE-Antikörper nachweisbar. Zusammenfassend wurden mittels Pricktest, RAST und Provokation bei zwölf von 83 Patienten (14,5 %) eine Sensibilisierung (NLS) und bei 6/ 83 Patienten (7,2 %) eine Allergie (NLA) vom Soforttyp gegen Naturlatex diagnostiziert.

**Tab. 14:** RAST Naturlatex, CAP-Klassen

CAP-Klasse	Häufigkeit	%
0	31	79,5
≥1	8	20,5
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

#### **4.3.6. Epikutantestergebnisse**

Im Rahmen der Hauttestungen wurden bei einem Teil der 94 Patienten durch Epikutantests weitere Unverträglichkeiten diagnostiziert. In den Krankenakten fanden sich nur Eintragungen bei positiven Testergebnissen, so dass die Gesamtzahl der tatsächlich getesteten Personen nicht ermittelt werden konnte. Insgesamt hatten 22 Patienten eine Kontaktsensibilisierung gegen eines oder mehrere Kontaktallergene: neun Patienten gegen Perubalsam, fünf gegen Nickel, weitere fünf gegen Formaldehyd, zwei gegen Kobalt und einer gegen Palladium.

#### **4.3.7. Subkutane Provokationstestung**

Bei allen 94 Patienten wurde mindestens einer, bei manchen mehrere subkutane Provokationstests mit einem LA durchgeführt. Insgesamt erfolgten 150 Provokationstests. Davon wurden 129 Präparate (86,0 %) für den individuellen Patienten als vertragen und 21 (14 %) als nicht vertragen beurteilt. Dabei traten bei drei von 150 Tests (2 %) mit Articain oder Mepivacain objektivierbare Hautreaktionen auf. Bei 18 Tests (12 %) traten subjektive Symptome auf, diese Substanzen wurden als nicht vertragen eingestuft. 60/ 94 (63,8 %) Personen vertrugen in der Ausweichtestung eine, 33/ 94 (35,1 %) zwei und einer von 94 Patienten (1,1 %) drei Substanzen. Einzelheiten dieser Testergebnisse finden sich in nachfolgender Darstellung in *Tab. 15*.

**Tab. 15:** Ergebnisse der subkutanen Provokationstestung (n = 150)

LA: Handelsname/ Wirk- + Hilfsstoffe	Patienten (n/ %)	als vertragen beurteilt (n/ %)	als nicht vertragen beurteilt (n/ %)
1. Meaverin® 3 % Mepivacain	61/ 40,7	54/ 88,5	7/ 11,5
2. Xylonest® 1 % Prilocain	31/ 20,7	29/ 93,5	2/ 6,5
3. Ultracain® 2 % Articain + Na-Disulfit + Epinephrin	38/ 25,3	28/ 73,7	10/ 26,3
4. Xylocain® 1 % Lidocain + Na-Disulfit + Epinephrin	12/ 8	12/ 100	0/ 0
5. Carbostesin® 0,25 % Bupivacain	7/ 4,7	5/ 71,4	2/ 28,6
6. Novocain® 1 % Procain	1/ 0,7	1/ 100	0/ 0

#### 4.3.8. Subkutane Provokationstestung mit dem als Auslöser verdächtigen Lokalanästhetikum

Mit dem vermuteten Auslöser wurden insgesamt 28/ 94 Patienten (29,8 %) getestet. Es traten viermal Symptome (14,3 %) auf, die in allen Fällen nicht objektivierbar waren. Einzelheiten zeigt Tab. 16.

**Tab. 16:** Unverträglichkeitsreaktionen in der Provokation mit dem Auslöser (n = 28)

LA : Handelsname  Wirk- + Hilfsstoffe	Meaverin® 3%  Mepivacain	Ultracain® 2%  Articain + Na- Disulfit + Epine- phrin	Xylonest® 1%  Prilocain	Carbostesin® 0,25%  Bupivacain	Xylocain® 1%  Lidocain + Na- Disulfit + Epineph- rin
Ohne Symptome vertragen (n)	6	11	1	4	1
Objektivierbare Symptome (n)	0	0	0	0	0
Symptome ohne Hautreaktion (n)	1	1	1	0	1
Ingesamt provoziert (n)	7	12	2	4	2

#### 4.3.9. Reverse Placeboprovokation

Sechs von 94 Patienten (6,4 %) erhielten eine reverse Placeboprovokation, zwei mit Mepivacain, drei mit Prilocain und einer mit Bupivacain. Bei einer Patientin kam es nach Reaktionen auf Meaverin® 3 %, Carbostesin® 0,25 % und Placebo zu Symptomen der Unverträglichkeit. Auch auf die erklärte Gabe von Placebo konnte bei ihr

erst nach Prämedikation mit Tavor® 0,5 Prilocain als Ausweichpräparat identifiziert werden, das als vertragen eingestuft wurde. Alle anderen Patienten vertrugen die Provokation problemlos.

#### **4.3.10. Weitere zusätzliche Testungen**

Bei jeweils einer Patientin von 94 (1,1 %) wurde oral mit Natriumbenzoat bzw. zum Ausschluss einer Adrenalinunverträglichkeit ein Präparat mit Suprarenin-Zusatz (Ultracain® 2 %), da spezielle Testzubereitungen nicht verfügbar waren, provoziert. Beide Tests verliefen reaktionslos.

#### **4.3.11. Alternative Auslöser bei schwerer Unverträglichkeitsreaktion**

Bei zwei von 94 Patienten (2,1 %), die mit Bewusstlosigkeit im Zusammenhang mit einer Maßnahme reagierten, bei der auch eine Lokalanästhesie erfolgte, konnten jeweils ein anderer Arzneistoff, einmal ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einmal Tetracyclin als Auslöser identifiziert werden. Eine weitere Patientin mit schwerer Unverträglichkeitsreaktion nach LA erhielt neben der Lokalanästhesie verschiedene als Auslöser in Betracht kommende unbekannte Medikamente im Rahmen eines operativen Eingriffs.

#### **4.4. Schweregrad der Reaktionen bei Provokation**

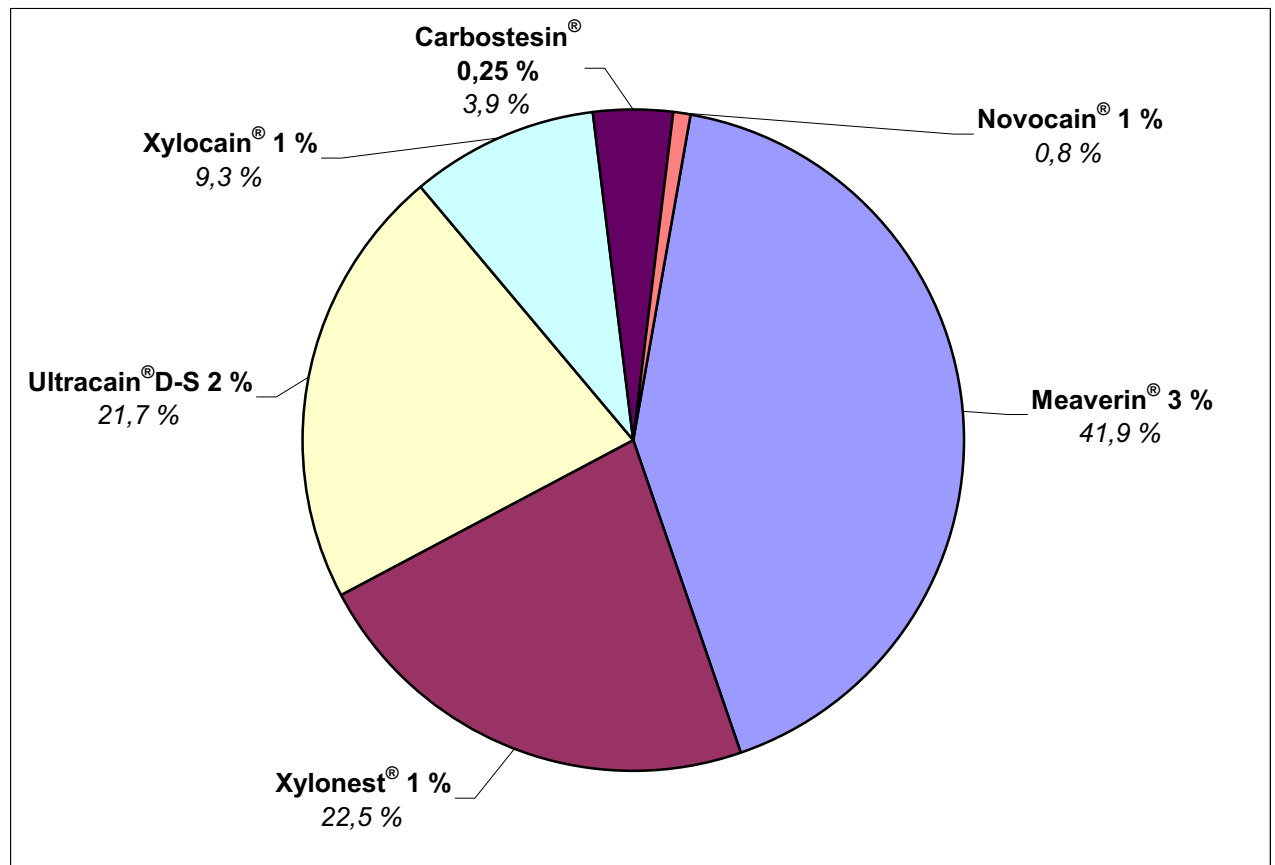
In der Provokationstestung traten insgesamt bei zwei von 150 Tests (1,3 %) objektiverbare Hautveränderungen mit leichten Reaktionen auf. Mit subjektiven Symptomen reagierten insgesamt 28 Patienten bei 30 Testungen (18,6 %). Die genaue Verteilung in Bezug auf die getesteten Präparate geht aus *Tab. 17* hervor.

**Tab. 17: Schweregrad der Reaktionen bei Provokation**

(n = 150)	Patienten (n)			
LA: Handelsname	Meaverin® 3%	Ultracain® 4%	Xylonest® 1%	Carbostesin® 0,25%
Wirk- + Hilfsstoffe	Mepivacain	Articain + Na- Disulfit + Epine- phrin	Prilocain	Bupivacain
<b>Provoziert</b>	61	38	31	6
<b>Objektivier- bare Sym- ptome</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
SG-O I	1	1	0	0
SG-O II	0	0	0	0
SG-O III	0	0	0	0
<b>Subjektive Symptome</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
SG-S I	9	2	3	3
SG-S II	2	6	2	1
SG-S III	0	0	0	0
<b>Ohne Symptome Vertragen</b>	<b>49</b>	<b>29</b>	<b>26</b>	<b>2</b>
SG-O = Schweregrad objektivierbarer Reaktionen, SG-S = Schweregrad subjektiver Reaktionen				

#### 4.5. Abschließend zur künftigen Anwendung empfohlene Ausweichpräparate

Zusammenfassend mit Anamnese und sonstigen Testbefunden wurden von den 28 Präparaten, bei deren Testung die Patienten subjektive Symptome abgegeben hatten, diese in neun Fällen als vertragen beurteilt. Somit galten 129 von 150 Tests (86 %) als vertragen. Wie Abb. 9 zeigt wurden bei 54/ 129 Tests Meaverin® 3 % (*Mepivacain*), bei 29/ 129 Xylonest® 1 % (*Prilocain*), bei 28/ 129 Ultracain D-S® 2 % (*Articain + Methyl-4-hydroxybenzoat*), bei 12/ 129 Xylocain® 1 % (*Lidocain + Methyl-4-hydroxybenzoat*), bei 5/ 129 Carbostesin® 0,25 % (*Bupivacain*) und bei 1/ 129 Novocain® 1 % (*Procain*) als Ausweichpräparate ermittelt.



**Abb. 9:** Abschließend als vertragen beurteilte Ausweichpräparate ( $n = 129$ ) bei 94 Patienten

#### 4.6. Korrelationen anamnestischer Befunde

Zwischen Personen mit und ohne atopische Diathese zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der ursprünglichen Unverträglichkeitsreaktion. Patienten, die LA mit Vasokonstriktoren erhielten, unterschieden sich bezüglich der Häufigkeit von Herz-Kreislaufreaktionen nicht von Patienten, die adrenalinfreie Zubereitungen bekamen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Schwere der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion und der Anwendung von  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern.

#### 4.7. Bezug zwischen den nicht vertragenen und vertragenen Wirkstoffen

Es wurde bei 16 Patienten, die eine Reaktion bei subkutaner Provokation hatten, untersucht, ob bei den nicht vertragenen und den als vertragen getesteten Wirkstoffen ein Reaktionsmuster ableitbar ist. Einzelheiten zeigt *Tab. 18*.

**Tab. 18:** Bezug zwischen den nicht vertragenen und vertragenen Wirkstoffen

Patient Nr.	Anamnestisch nicht Vertragen	Bei subkutaner Provokation nicht vertragen	Als vertragen ermittelter Wirkstoff
1	Unbekannt	Mepivacain	Prilocain
2	Unbekannt	Articain	Mepivacain + Articain (rev. Placebotest)
3	Unbekannt	Prilocain	Mepivacain + Articain
4	Articain	Articain	Mepivacain
5	Articain	Articain	Mepivacain + Prilocain
6	Bupivacain	Mepivacain	Prilocain
7	Lidocain	Mepivacain	Articain
8	Lidocain	Articain	Articain (rev. Placebotest)
9	Lidocain	Articain	Mepivacain
10	Lidocain	Articain	Mepivacain + Prilocain
11	Lidocain + Prilocain	Articain	Bupivacain
12	Mepivacain	Mepivacain	Lidocain
13	Mepivacain	Articain	Prilocain
14	Mepivacain	Articain	Bupivacain
15	Mepivacain	Bupivacain	Prilocain + Articain (anamnestisch)
16	Mepivacain	Bupivacain	Prilocain

#### 4.7.1. Schweregrad der anamnestischen Reaktion mit Hautbeteiligung in Bezug zu späteren Reaktionen

Bei allen elf Patienten, die in der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion mit objektivierbaren Symptomen, einer davon sogar mit Schock, reagiert hatten, konnte abschließend ein verträgliches Ausweichpräparat ermittelt werden, wie *Tab. 19* zeigt, teilweise unter Auftreten von subjektiven Unverträglichkeitssymptomen wie Übelkeit und Tachykardien. Zwei von elf Patienten, die eine Ausweichtestung mit Articain erhielten, reagierten mit objektivierbaren Erythemen schwerer als in der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion, bei der sie mit Juckreiz und Schwindel reagiert hatten. Bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten sie keine erneute therapeutische LA-Verabreichung erhalten. Bei fünf von elf Patienten waren im Vergleich die bei der Testung aufgetretenen Reaktionen gleich schwer wie in der anamnestisch aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen. Bei vier von elf Patienten waren die nach der Provokationstestung aufgetretenen Symptome milder als in den anamnestisch aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen. Ein Patient, der in der anamnestischen Reaktion Hautreaktionen nach Bupivacain aufwies, zeigte nach der Provokation mit Mepivacain ähnliche Symptome. Deshalb wurde mit dem vermeintlich auslösenden Wirkstoff Bupivacain getestet, der vertragen wurde. Diese Verträglichkeit war auch in der erneuten therapeutischen Anwendung reproduzierbar.

**Tab. 19:** Schweregrad der anamnestischen Reaktion und bei späteren LA-Anwendungen

Verdächtiger Auslöser	Anamnestische Unverträglichkeitsreaktion	Provokationstestung nicht vertragener Wirkstoff	Unverträglichkeitsreaktion bei Provokationstestung	Provokationstestung vertragener Wirkstoff	Unverträglichkeitsreaktion bei erneuter Anwendung
Articain	SG-S II	1. Articain 2. Mepivacain	1. SG-S II 2. SG-S I	1. Articain 2. Mepivacain	Keine erneute Anwendung
Lidocain	SG-S II	1. Articain 2. Mepivacain	1. SG-S I 2. SG-S I	1. Articain 2. Mepivacain	Articain / SG-S I
Unbekannt	SG-S II	Articain	SG-S II	Articain	Keine erneute Anwendung
Lidocain	SG-S I	Articain	<b>SG-O I</b>	<b>Mepivacain</b>	Keine erneute Anwendung
Mepivacain	SG-S II	Articain	<b>SG-O I</b>	<b>Prilocain</b>	Keine erneute Anwendung
1. Prilocain 2. Articain	SG-S II	Prilocain	SG-S II	Prilocain	VERTRAGEN
Unbekannt	SG-S III	Mepivacain	SG-S II	Mepivacain	VERTRAGEN
Mepivacain	SG-S II	1. Prilocain 2. Bupivacain	1. SG-S II 2. SG-S I	1. Prilocain 2. Bupivacain	Prilocain / SG-S I
Bupivacain	<b>SG-O I</b>	1. Mepivacain 2. Bupivacain	1. <b>SG-O I</b> 2. SG-S II	<b>Prilocain</b> mit Prämedikation	Articain 4 % mit Epinephrin VERTRAGEN
1. Lidocain 2. Articain	1. SG-S II 2. <b>SG-O IV</b>	Articain	SG-S II	Articain	VERTRAGEN
1. Mepivacain 2. Prilocain	1. SG-O II 2. <b>SG-O I</b>	Articain	SG-S II	Articain	VERTRAGEN

SG-O = Schweregrad objektivierbarer Reaktionen, SG-S = Schweregrad subjektiver Reaktionen

#### 4.8. Fragebogen zur späteren Anwendung und Verträglichkeit von Lokalanästhetika-Ausweichpräparaten

Von 150 Patienten, die einen Fragebogen (s. Anhang, V.) erhielten, konnten 94 Antworten ausgewertet werden.

##### 4.8.1. Therapeutische Anwendung von Lokalanästhetika nach abgeschlossener Diagnostik

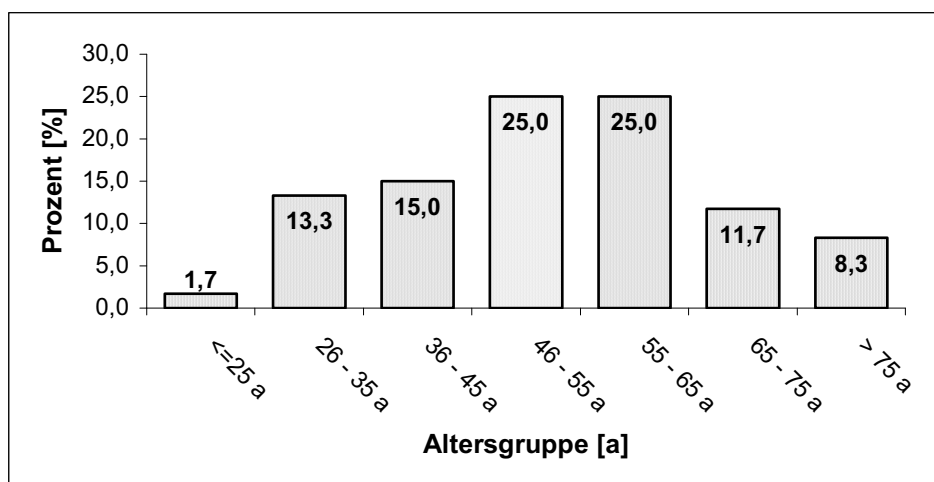
60/ 94 Befragten (63,8 %) erhielten nach abgeschlossener Testung erneut ein LA. 27 Patienten (28,7 %) hatten seit der Diagnostik keinen erneuten Bedarf an LA. Sieben von 94 Patienten (7,4 %) gaben an, dass sie aus Angst vor weiteren Reaktionen eine erneute Behandlung mit LA nicht mehr hatten vornehmen lassen, obwohl eine medizinische Indikation bestanden hätte. Einer dieser Patienten hatte bei der Ausweichtestung einmal eine Unverträglichkeitsreaktion entwickelt.

##### 4.8.2. Alter und Geschlecht

Der jüngste Patient der 60 war 22, der älteste 81 Jahre alt (durchschnittliches Alter 53,5 Jahre; Standardabweichung  $\pm$  14,7 Jahre). Davon waren elf Männer (18,3 %)



und 49 Frauen (81,7 %). Die Altersverteilung zeigt *Abb. 10*. Sie lag im Schwerpunkt bei den über 45- und den unter 66-jährigen.



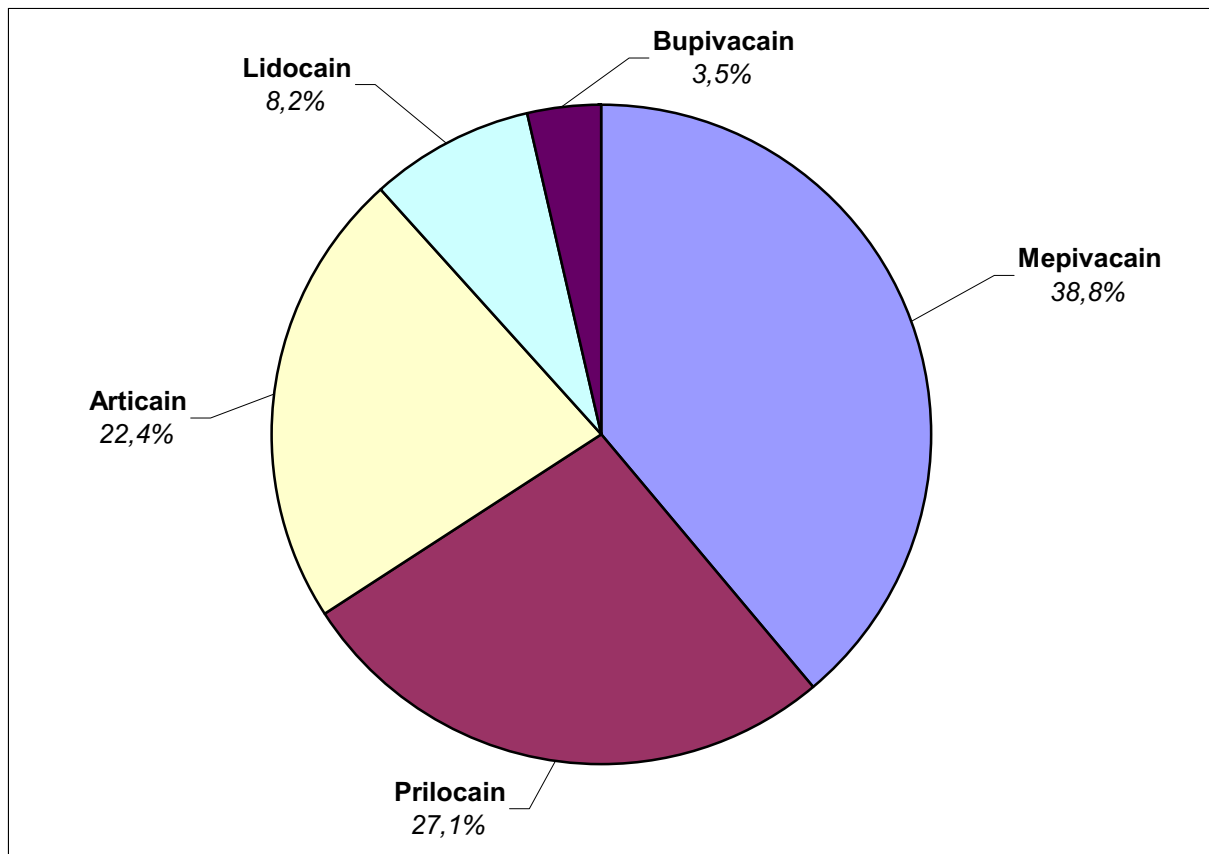
**Abb. 10:** Prozentuale Altersverteilung bei therapeutischer Anwendung von Lokalanästhetika ( $n = 60$ )

#### 4.8.3. Als vertragen ermittelte Ausweichpräparate

Bei 36 der 60 Patienten (60 %) war im Rahmen der Diagnostik nur ein als vertragen beurteiltes LA ermittelt worden. 23/ 60 Patienten (38,3 %) hatten zwei und einer von 60 (1,7 %) drei LA im Ausweichtest vertragen.

#### 4.8.4. Therapeutisch angewendete Lokalanästhetika

Aufgrund fehlender Dokumentation von Seiten der behandelnden Ärzte und Zahnärzte konnte trotz telefonischer Nachfrage das tatsächlich verwendete LA nur bei solchen Patienten ermittelt werden, deren Allergiepasse nur ein vertragenes Ausweichpräparat als empfohlenes Präparat nannte. Bei der Nennung mehrerer Ausweichpräparate konnte das tatsächlich verwendete Präparat nur dann identifiziert werden, wenn es zu einer Unverträglichkeitsreaktion geführt hatte. *Abb. 11* zeigt die 85 Präparate, die den 60 reexponierten Patienten nach Abschluss der Eingangsuntersuchung zur weiteren Anwendung empfohlen worden waren.



**Abb. 11:** Therapeutisch angewendete Lokalanästhetika (n = 60)

Bei Patienten, die eine Empfehlung für mehrere Ausweichpräparate in ihrem Allergiepass besaßen, konnten trotz persönlicher Nachfrage aufgrund fehlender Dokumentation nur selten die tatsächlich bei der erneuten Lokalanästhesie verabreichten Präparate von Patient und/ oder Behandler eruiert werden: Bei 14/ 60 Patienten (23,3 %) fanden erneute therapeutische LA-Verabreichungen nach allergologischer Diagnostik achtmal ausschließlich mit ungetesteten und sechsmal mit ungetesteten als auch mit getesteten LA Anwendung. Welche Wirkstoffe als vertragen im Allergiepass vermerkt und welche in der späteren therapeutischen Anwendung verträglich waren, geht aus *Tab. 20* hervor.

**Tab. 20:** Im Test und bei therapeutischer Anwendung vertragene Lokalanästhetika (n = 55)

Im Allergiepass empfohlenes LA (n)	Empfohlenes LA verabreicht	Unbekanntes LA verabreicht (vermutlich wie empfohlen)	Ausschließlich ungetestete LA verabreicht	Empfohlene + weitere ungetestete LA verabreicht
1. Mepivacain (31)	13mal	17mal	Lidocain (n = 1) Articain (n = 1)	+ Articain (n = 1); + Prilocain + Articain (n = 1); + Bupivacain + Lidocain (n = 1); + Lidocain (n = 1)
2. Articain (17)	7mal	10mal	2 x Articain, entgegen Empfehlung mit Na-Disulfit + Epinephrin	-
3. Prilocain (18)	5mal	13mal	4 x Articain	+ Mepivacain + Articain (n = 1)
4. Bupivacain (3)	einmal	zweimal	-	-
5. Lidocain (7)	zweimal	5mal	-	+ Mepivacain (n = 1)

#### 4.8.4.1. Vergleich der Schweregrade der Reaktion von Provokation und Reexposition bei Patienten mit anamnestisch objektivierbarem Schweregrad

17/ 94 Patienten (18 %) hatten objektivierbare Reaktionen in der Anamnese gezeigt. In der allergologischen Ausweichtestung konnten acht dieser 17 Patienten erfolgreich mit dem zuvor verdächtigen LA provoziert werden. Zwei von 17 Patienten vertrugen das zuvor verdächtige LA auch in der Provokationstestung nicht. Die in der Provokationstestung vertragenen LA und die bei erneuter therapeutischer Verabreichung verwendeten LA - sofern bekannt - wurden in *Tab. 21* zusammengefasst.

**Tab. 21: Patienten mit anamnestisch verdächtiger Wirkung** in Bezug auf später vertragene u. nicht vertragene Wirkstoffe (n=17)

Geschlecht / Alter (Jahren)	Anamnestisch verdächtiger Wirkstoff	Schweregrad der anamnestischen Reaktion	Bei Ausweichtesten nicht vertragene Substanzen / Schweregrad (SG) der Reaktion	Bei Ausweichtesten vertragenen Substanzen	Bei erneuter Verabreichung vertragener Wirkstoffe	Naturlatex Unverträglichkeit
w/63	Mepivacain	I	0	1. Mepivacain 2. Articain 3. Prilocain	1. Articain 2. Prilocain	0
w/58	Lidocain	Reanimation	0	1. Mepivacain 2. Articain	Mepivacain oder Articain, genaues LA unbekannt	NLA
w/53	1. Prilocain 2. Lidocain	II SG-S II	0	Mepivacain	Mepivacain	0
w/54	Lidocain	I	0	1. Mepivacain 2. Prilocain 3. Lidocain	Mepivacain, Prilocain oder Lidocain, genaues LA unbekannt	NLA
w/33	Bupivacain	II	0	Bupivacain	-	NLS
w/64	Mepivacain	II	0	1. Prilocain 2. Mepivacain	Articain	-
w/62	Prilocain	I	0	Mepivacain	-	NLS
w/24	Articain	II	0	1. Mepivacain 2. Articain	-	NLS
w/79	Articain	I	0	1. Mepivacain 2. Prilocain	Mepivacain oder Articain, genaues LA unbekannt!	0
m/24	Unbekannt	I	0	Prilocain	Mepivacain	0
w/62	Lidocain	II	0	Lidocain	-	0
w/57	Procain	II	0	Procain	-	0
w/49	Bupivacain	II	1. Mepivacain / SG-S I 2. Bupivacain / SG-S I	Prilocain	Articain	-
w/47	Mepivacain	I	0	Mepivacain	-	0
w/47	1. Articain, 2. Lidocain	II SG-S II	Articain / SG-S II	1. Mepivacain 2. Prilocain	1. Mepivacain 2. Prilocain	0
w/72	Procain	II	0	Mepivacain	0	0
w/57	1. Mepivacain 2. Prilocain	I II	Articain / SG-S II	Bupivacain	0	0

**Legende:** + = Ja | 0 = Nein | - = nicht gemacht bzw. unbekannt, NLS = Sensibilisierung, NLA = Allergie; SG-S = Schweregrad subjektiver Reaktionen

#### **4.8.5. Patienten mit neuerlichen Unverträglichkeitsreaktionen nach abgeschlossener Diagnostik**

Fünf von 60 Patienten (8,3 %) zeigten bei Anwendung von LA nach abgeschlossener allergologischer Diagnostik erneut Unverträglichkeitsreaktionen. Bei allen Patienten war die Reaktion im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung aufgetreten. *Tab. 22* stellt die verabreichten Wirkstoffe und damit einhergehende Symptome dar. Der zeitliche Ablauf der Unverträglichkeit zwischen der zur Diagnostik führenden Reaktion und der nach erneuter therapeutischer Anwendung aufgetretenen Unverträglichkeit war unterschiedlich: Zwei von fünf Patienten zeigten erst nach Stunden nach der erneuten Verabreichung von LA Reaktionen, während sie in der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion Sofortsymptome hatten. Ein Patient entwickelte seine Reaktionen jeweils nach einem identischen Ablauf. Er hatte sowohl sofort nach der anamnestischen Verabreichung als auch sofort nach erneuter therapeutischer Anwendung Symptome gezeigt. Ein weiterer Patient hatte laut Anamnese eine Unverträglichkeitsreaktion nach zwei bis drei Stunden während eine solche nach erneuter Verabreichung nach einer Stunde auftrat. Ein anderer Patient hatte in der anamnestischen Reaktion nach Tagen Symptome, während er nach erneuter Verabreichung eines Lokalanästhetikums nach ein bis zwei Stunden reagierte.

#### **4.8.6 Verträglichkeit erneuter therapeutischer Lokalanästhesie bei Patienten mit anamnestischer Unverträglichkeitsreaktion auf diagnostisch gesicherte alternative Auslöser**

Fünf von sechs Patienten, bei denen in der diagnostischen Unverträglichkeitsreaktion eine Allergie auf Naturlatex als gesicherter Auslöser ermittelt worden war, hatten keinen weiteren Bedarf für eine erneute Lokalanästhesie. Die sechste Patientin erhielt nach Abschluss der Diagnostik das empfohlene LA und vertrug dies problemlos. Beide Patienten, die in der Vorgeschichte ursächlich mit einer allergischen Reaktion auf Antibiotika reagiert hatten, haben die erneute Verabreichung getesteter LA reaktionslos vertragen.

Tab. 22: Patienten mit Unverträglichkeitsreaktion bei erneuter therapeutischer Anwendung (n = 5)

Anamnestischer Auslöser (Wirkstoff) Indikation	Vertragenes Ausweichpräparat (Wirkstoff)	Therapeutisch angewendetes Präparat (Wirkstoff) Indikation	Schweregrad der anamnestischen Erstreaktion Symptome	Schweregrad der Reaktion bei therapeutischer Anwendung Symptome	Naturlatex-Unverträglichkeit
<b>Xylestesin® (Lidocain)</b> <b>Zahnärztlich</b>	<b>Ultracain® D-S (Articain)</b>	<b>Ultracain® D-S (Articain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>SSG II</b> Atemnot, Nausea	<b>SSG I</b> Nausea	Nein
<b>Scandicain® 1% (Mepivacain)/</b> <b>Chirurgisch</b>	<b>1. Xylonest® 1 % (Prilocain)</b> <b>2. Ultracain® D-S (Articain)</b>	<b>Xylonest® (Prilocain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>SSG II</b> Herz-, Kreislaufreaktion, Kopfschmerzen	<b>SSG I</b> Kopfschmerzen	Nein
<b>Ultracain D-S forte® (Articain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>Meaverin® 3 % (Mepivacain)</b>	<b>Lidocain® 1% (Lidocain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>SSG I</b> Atemnot	<b>SSG III</b> Atemnot, Globusgefühl, Bewusstlosigkeit	Nein
<b>Ultracain D-S forte® (Articain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>Ultracain® 2 % (Articain, ohne Zusätze)</b>	<b>Ultracain® D-S (Articain, adrenalin-sulfithaltig)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>SSG I</b> Herz-, Kreislaufreaktion	<b>SSG I</b> Tachykardie	NLS
<b>1. Lidobject® (Lidocain)</b> <b>2. Scandcain® / Xylonest® (Mepivacain/ Prilocain)</b> <b>orthopädisch-chirurgisch</b>	<b>Meaverin® 3 % (Mepivacain)</b>	<b>Ultracain® D-S forte (Articain)</b> <b>zahnärztlich</b>	<b>SSG II</b> Herz-, Kreislaufreaktion, Übelkeit	<b>SSG II</b> Tachykardie, Globusgefühl, Unwohlsein, Kreislaufschwäche	Nein

**OSG:** objektivierbarer Schweregrad, **SSG:** subjektiver Schweregrad, **NLS:** Naturlatex-Sensibilisierung

**Darreichungsformen von Ultracain®:**

- Ultracain® 1 %/ 2 %/ 4 % (10/ 20/ 40 mg Articain ohne Zusätze)
- Ultracain® D-S = 4 %-ig (40 mg Articain) + 1 :200.000 Epinephrin + Na-Disulfid
- Ultracain® D-S forte = wie II. + 1 :100.000 Epinephrin + Na-Disulfid

#### **4.8.6.1. Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen**

Bei der therapeutischen Verabreichung von LA nach erfolgtem Ausweichtest traten bei keinem der fünf Patienten objektivierbare Hautreaktionen auf. Die Reaktionen waren je zweimal leicht (I) und mittelschwer (II) und einmal schwer (III).

#### **4.8.6.2. Früherer Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen**

Zur früheren, zur Testung veranlassenden Reaktion hatten zwei von fünf Patienten das Auftreten von Hautsymptomen berichtet. Nach erfolgter allergologischer Testung und bei erneuter Injektion eines LA bei ihnen traten ausschließlich Symptome ohne zusätzliche Hautreaktion auf. Zwei von fünf Patienten entwickelten nach der erneuten LA-Verabreichung gleich schwere identische Symptome wie vor allergologischer Testung. Einer von fünf Patienten reagierte bei erneuter LA-Gabe schwerer als ursprünglich, er wurde bewusstlos. Zwei von fünf Patienten hatten leichtere Symptome berichtet als vor allergologischer Testung, wobei eine Patientin sowohl bei der ursprünglichen Reaktion als auch bei erneuter LA-Verabreichung Kopfschmerzen als Leitsymptom angab.

#### **4.8.6.3. Therapie**

Es erfolgte eine ärztliche Behandlung bei einer Patientin, die bewusstlos wurde. Die zur allergologischen Diagnostik veranlassende Unverträglichkeitsreaktion dieser Patientin bestand aus mittelschweren (II) Symptomen, die ebenfalls ärztlich therapiert wurden. Alle anderen Patienten benötigten bei der Unverträglichkeitsreaktion nach allergologischer Testung keine weitere Behandlung.

#### **4.9. Gründe für die Anwendung anderer anstelle der als verträglich ermittelten Lokalanästhetika**

Patienten waren befragt worden, ob die empfohlenen ausgetesteten verträglichen Präparate oder weitere zur Anwendung kamen. Insgesamt 13/ 60 Patienten (22 %), die erneut eine Lokalanästhesie erhielten, bekamen andere zuvor nicht ausgetestete LA verabreicht. Zwölf von diesen Patienten wurden zahnärztlich, einer chirurgisch behandelt. Bei einer der Patienten war ein Naturlatexsensibilisierung diagnostiziert worden. Drei von 13 Patienten (23,1 %) hatten ihren Pass nicht vorgezeigt. Bei zwei Patienten (15,4 %) ignorierten die Behandler, einmal ein Zahnarzt und einmal ein Chirurg, den vorgelegten Pass. Bei drei weiteren Patienten (23,1 %) verwendeten die sie behandelnden Zahnärzte jeweils ein anderes LA, da die Injektion des empfohle-

nen LA (Mepivacain) nicht zu einer ausreichenden Anästhesie geführt hatte. Fünf Patienten (38,5 %) erhielten andere LA, weil die empfohlenen LA nicht vorrätig waren. Insgesamt haben drei der 13 Patienten (23,1 %), denen andere LA verabreicht wurden, mit Unverträglichkeitssymptomen reagiert. Unter diesen befand sich eine Patientin, die das gleiche LA erhielt, welches als ursprünglicher Auslöser der anamnestisch ermittelten Unverträglichkeitsreaktion verdächtigt worden war. Bei dieser Patientin war zudem im Rahmen der allergologischen Diagnostik eine Sensibilisierung auf Naturlatex festgestellt worden. Die zahnärztliche Behandlung, bei der die erneute Unverträglichkeitsreaktion auftrat, wurde laut den Angaben der Patientin mit latexfreien Handschuhen durchgeführt. *Tab. 23* fasst die Gründe der Verabreichung ungetesteter Wirkstoffe bei erneuter Lokalanästhesie zusammen.

Ein Arzt äußerte die Auffassung, dass allergische Reaktionen auf LA-Wirkstoffe generell ausgeschlossen seien und führte als Begründung an, es seien in den von ihm verwendeten Betäubungsmitteln keine Konservierungsstoffe enthalten.

Ein wichtiger Nebenbefund dieser Nachuntersuchung war, dass es insbesondere von Seiten der angesprochenen Zahnärzte keine ausreichende Dokumentation in der Patientenakte über Wirkstoffwahl oder Applikationsmenge von LA gab. Es waren dort nach eigenen Angaben in der Regel nur ein oder zwei Standardpräparate vorrätig, deren individueller Einsatz nicht schriftlich vermerkt wurde.

**Tab. 23:** Gründe für die Verabreichung ungetesteter Wirkstoffe bei erneuter Lokalanästhesie

Gründe (n = 13)	n	Vermuteter Auslöser	Als vertragen ermittelter Wirkstoff laut Allergiepass	Wirkstoff der tatsächlich verwendeten LA	Vertragen?
<b>Pass nicht Vorgezeigt</b>	3	Unbekannt	Mepivacain	Articain	Ja
		Unbekannt	Mepivacain	Articain	Ja
		Mepivacain	Prilocain	Articain	ja
<b>Pass ignoriert</b>	2	Articain (sulfithaltig)	Articain (sulfitfrei)	Articain (sulfithaltig)	<b>nein</b>
		Unbekannt	Prilocain	Mepivacain	ja
<b>Betäubung Wirkungslos</b>	3	Articain	Mepivacain	Articain	ja
		Articain	Lidocain, Mepivacain	Bupivacain	ja
		Articain	Mepivacain	Articain	ja
<b>Präparat nicht vorrätig</b>	5	Articain	Mepivacain	Lidocain	<b>nein</b>
		Mepivacain	Prilocain	Articain	ja
		Unbekannt	Prilocain	Mepivacain	ja
		Lidocain, Mepivacain + Prilocain	Mepivacain	Articain	<b>nein</b>
		Bupivacain	Prilocain	Articain	ja



## 5. Diskussion

### *Patienten*

Die vorliegende Nachuntersuchung hatte zum Ziel, alle anamnestischen Daten und Befunde, die im Rahmen der Diagnostik einer Lokalanästhetika(LA)-Unverträglichkeit erhoben wurden, zusammenzufassen. Besonders kam es darauf an, zu ermitteln, ob die Verträglichkeit von in Ausweichtestungen ermittelten LA bei späteren lokal-anästhetischen Anwendungen erhalten blieb. Dies wurde mittels eines Fragebogens überprüft. Im Juli 2000 wurden dazu 150 Patienten angeschrieben, von denen 94 Patienten, davon 16 % Männer und 84 % Frauen, in die weitere Auswertung einbezogen werden konnten.

Die Geschlechterverteilung in der Vorgeschichte mit einem sehr hohen weiblichen Anteil von 5:1 entspricht dem vergleichbarer Studien [32, 78, 107]. Offenbar suchen Frauen bei Beschwerden eher einen Arzt auf [57]. Weiter scheinen Frauen im Vergleich zu Männern auch häufiger Arzneimittel-Unverträglichkeitsreaktionen zu entwickeln [109]. Es ist unklar, ob dies daran liegt, dass bei Frauen häufiger Arzneistoffe angewendet werden oder ob bei ihnen eventuell die Metabolisierung von Arzneistoffen gestört ist.

Die Analyse der Altersgruppen zeigte eine Häufung von über 35-jährigen Patienten, die meisten betroffenen Patienten waren älter als 50 Jahre. Dies hängt vermutlich mit einer häufigeren Exposition von LA in zunehmendem Alter zusammen. Weiter steigt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in höherem Alter [109, 111] und andererseits scheint die Intensität der Symptome bei diesen Reaktionen im Alter durch bestehende Grundkrankheiten stärker zu sein [47, 65]. Hinzu kommt, dass ältere Patienten häufiger andere Arzneistoffe anwenden und bei mehreren zeitgleich angewendeten Medikamenten die Wahrscheinlichkeit von pharmakologischen Interaktionen steigt.

Die Betrachtung von möglichen Risikofaktoren - zum Beispiel höheres Lebensalter und eine damit verbunden zunehmende Multimorbidität und Mehrfachmedikation [11, 109] sowie Interferenzen zwischen verschiedenen Medikamenten - ergibt, dass in dieser Untersuchung nur ungefähr etwa einer von sechs Patienten in bezug auf Allgemeinerkrankungen keine Auffälligkeiten zeigte. Die meisten, der hier untersuchten Patienten, hatten mindestens eine Grunderkrankung. Häufig waren Herz-Kreislaufkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie, die ein Viertel der Patienten

betrafen, oder Asthma bronchiale, das für bestimmte pharmakologisch-toxische Unverträglichkeitsreaktionen eine Prädisposition darstellen kann [99].

25 Prozent der Untersuchten hatten andere allergische Erkrankungen in der Vorgeschichte, allen voran Soforttyp-Allergien gegen Aeroallergene. Die Prävalenz der atopischen Diathese ist in dem untersuchten Patientengut mit 51% im Vergleich zur Normalbevölkerung sehr hoch. Untersuchungen im süddeutschen Raum an Beschäftigten des Gesundheitswesens [77] sowie eine drei Jahreskontrolle zur Sicherheit von Mepivacain bei 198 Patienten [5] zeigen allerdings ähnliche Häufigkeiten von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, während andere Veröffentlichungen von durchschnittlich 30 Prozent der Allgemeinbevölkerung mit atopischer Veranlagung ausgehen [11, 78].

Ein Zusammenhang zwischen Unverträglichkeitssymptomatik nach Lokalanästhesie und bestehender Medikation mit ACE-Hemmern oder  $\beta$ -Rezeptorenblockern wurde verschiedentlich beobachtet [109, 105, 61, 70, 86]. Vor allem sollen kardiale Effekte wie Bradykardie durch  $\beta$ -Blocker bei einer LA-Verabreichung verstärkt werden können [86]. Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne  $\beta$ -Blocker-Medikation hatten die hier untersuchten Patienten nicht häufiger eine Herz-Kreislauf-Symptomatik bei dem in der Vorgeschichte berichteten LA-Zwischenfall entwickelt als Patienten ohne solche Medikamente. Unverträglichkeitsreaktionen auf LA scheinen folglich vor allem mit dem weiblichen Geschlecht und einem höheren Lebensalter verknüpft zu sein [111, 32, 107].

### *Befunde und Diagnosen*

Die Beurteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf LA ist meist nicht einfach. Objektivierbar erscheinende Symptome werden zwar in der Befunderhebung von vielen Patienten geschildert, allerdings werden diese Reaktionen häufig von den Betroffenen anders wahrgenommen und interpretiert: auch psycho-vegetative Reaktionen gehen beispielsweise mit einem Flush des Gesichts einher, ohne dass ein allergischer Pathomechanismus zu Grunde liegt. In der allergologischen Diagnostik der hier untersuchten Patienten konnten keine objektivierbaren Belege für das Vorliegen einer Ig-E-vermittelten Unverträglichkeitsreaktion gegen Lokalanästhetika gefunden werden. Die meisten Patienten hatten subjektive Symptome, Hauttests konnten keine allergischen Mechanismen als mögliche Ursache bestätigen. So schilderten in der Vorgeschichte mehr als die Hälfte der Patienten sofort nach zahnärztlichen Injektionen Unverträglichkeitsreaktionen. Dieser Ablauf spricht nicht für eine allergische

Soforttyp-Reaktion, bei der zwischen Allergenexposition und Reaktion zumindest wenige Minuten liegen. Soforttyp-Reaktionen auf Arzneimittel sollen bei positiver Anamnese bezüglich atopischem Ekzem häufiger auftreten [45, 109], was allerdings kontrovers diskutiert wird [11]. Nach anderen Autoren scheinen Patienten mit atopischer Disposition im Falle von Zwischenfällen im Zusammenhang mit Arzneimitteln eine stärkere Reaktionssymptomatik zu zeigen [1, 47, 95]. Bei den hier untersuchten Patienten fand sich keine Bestätigung dieser Annahmen. Da eine echte Allergie auf LA nur sehr selten diagnostiziert wird, sind nicht genügend Patienten verfügbar, dass das Vorliegen einer Atopie als Risikofaktor für diese Form der Unverträglichkeit untersucht werden könnte.

Vier Patienten zeigten Zeichen einer Überdosierung, die sich in Krämpfen äußerte, die typisch für toxische Reaktionen sind.

Nur etwa zwanzig Prozent der einhergehenden Symptome wurden aufgrund der Patientenangaben als mögliche objektivierbare anaphylaktische Reaktionen mit Hautsymptomen eingestuft. Die meisten Reaktionen verliefen leicht bis mittelschwer, so dass sie auch in der Regel keiner weiteren Therapie zugeführt werden mussten. Hier überwogen unspezifische Symptome wie Schwindel, Schwächegefühl, Atemnot und erhöhte Herzfrequenz. Über ein Viertel aller Patienten berichtete, dass der Unverträglichkeitsreaktion ähnliche Symptome teils mehrfach auch ohne Medikamentenexposition aufgetreten waren. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich wahrscheinlich nicht um spezifische Reaktionen, sondern um einen nicht allergischen Pathomechanismus handelte.

Allerdings waren zirka ein Fünftel schwere Unverträglichkeitsreaktionen mit zum Teil ernstesten Symptomen wie Bewusstlosigkeit und Kreislaufdysregulation (Schock), die notärztlich und/ oder stationär versorgt wurden. Bei keinem dieser Patienten konnte LA als Auslöser diagnostiziert werden, zumeist waren im Rahmen größerer Behandlungen, Eingriffe oder Operationen verschiedene Medikamente verabreicht worden. Allergische Reaktionen vom Soforttyp gegen LA gelten in der Literatur als extrem selten [9, 21, 25, 28, 32]. Da die Reaktionen bei LA-Unverträglichkeit meist nicht objektivierbar sind, gelten anaphylaktische Reaktionen als unwahrscheinlich. Aber auch hier ist zur Einschätzung des Schweregrades der Reaktion die Anamnese so bedeutsam. Zur Abschätzung der Schwere gehört wesentlich auch die Angabe des Patienten, ob die Symptome spontan abklingen, ob eine ärztliche Behandlung erfolgte oder ob sogar eine stationäre/ intensiv-medizinische Behandlung erforderlich war.

Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte eine spontane Remission der Beschwerden, ohne dass weitere Therapiemaßnahmen erforderlich gewesen wären, was zumindest zeigt, dass die überwiegende Mehrzahl der LA-Unverträglichkeitsreaktionen nicht schwer war. Bei einem Drittel aller Patienten wurden Therapiemaßnahmen infolge der Unverträglichkeitsreaktion eingeleitet, davon bei jedem siebten der Betroffenen notärztlich. Wenn die Behandlung in einer Klinik erfolgte, war die Unverträglichkeitsreaktion in der Regel während eines dort durchgeführten Eingriffs aufgetreten.

Ob schweren Unverträglichkeitsreaktionen ohne Hautsymptome auch hyper- oder hypotensive Störungen zugrunde lagen, konnte in dieser Untersuchung retrospektiv nicht geklärt werden. Eine Abhängigkeit von der Stärke des Vasokonstriktorgehaltes der verwendeten LA konnte in Hinblick auf die Schwere beobachteter Herz-Kreislaufreaktionen nicht festgestellt werden. Bei angstbelastenden Eingriffen spielt vor allem das hierbei ausgeschüttete, endogene Adrenalin eine große Rolle [66, 82]. Selbst bei versehentlich intravasaler Applikation einer adrenalinhaltigen Zubereitung bei einer zahnärztlichen Anästhesie werden nicht annähernd so hohe Konzentrationen erreicht, wie sie für eine Systemwirkung in Form einer Hypertension erforderlich sind [80, 98]. Zu diskutieren sind hier synergistische Effekte, die zu einer Potenzierung adrenerger Wirkungen führen sollen [34].

In neueren Untersuchungen wird das Vorliegen einer IgE-vermittelten Anaphylaxie, also einer Allergie vom Soforttyp bestritten [32, 68, 78, 111]. Trotz schwerer Reaktionen erfolgte bei vielen der untersuchten Patienten eine Besserung des Zustandes ohne weitere Therapie. Diejenigen, die das anamnestisch nicht vertragene LA zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt erhielten, vertrugen es meist erneut nicht. Allerdings schließt eine leichte, spontan abklingende Reaktion keineswegs aus, dass es sich um eine IgE-vermittelte Reaktion gehandelt haben könnte.

Eine kontrollierte Querschnittstudie [27], die zwei Patientengruppen - eine Kontrollgruppe mit nachgewiesener Insektengiftallergie und eine andere mit einer LA-Unverträglichkeit - bezüglich des emotionalen Befindens, der körperlichen Beschwerden und der Arzt-Patient-Beziehung untersuchte, zeigte, dass Patienten mit LA-Unverträglichkeit ein Somatisierungssyndrom aufwiesen. Diese Patienten hatten mehr gastro-intestinale Symptome und vegetative Beschwerden und gaben in der Vorgeschichte subjektiv häufiger an, unter Allergien zu leiden, als die Vergleichsgruppe. Dabei beurteilte weniger als die Hälfte aller Patienten mit LA-Unverträglichkeit ihre ärztliche Versorgung als gut. Im dort untersuchten Kollektiv

(n = 40) befanden sich überwiegend Frauen (92,5 %) während das Verhältnis in der Kontrollgruppe nahezu ausgewogen war. Vergleichbare andere Untersuchungen mit großen Patientenkollektiven ohne objektivierbare Unverträglichkeitsreaktionen nach Provokationstestungen mit LA zeigten ebenfalls meist psycho-vegetative, seltener pharmakologisch vermittelte Mechanismen als Ursache [3, 5, 10, 12, 16, 21, 32, 48, 59, 72, 78, 107, 111].

Echte allergische Zwischenfälle nach submuköser oder subkutaner LA-Injektion sind, wenn überhaupt, nur in Fallberichten dokumentiert und sollen zwischen 0,1 und 1 % aller Reaktionen betreffen [9, 23, 24, 32, 82, 108]. Lokalanästhesien werden im Vergleich zu Vollnarkosen als wesentlich sicherer eingeschätzt [67, 80]. Die Letalität der LA liegt ungefähr nur bei eins zu einer Milliarde.

Der Mehrzahl der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktionen scheint kein immunologischer Pathomechanismus zu Grunde zu liegen, da keine klinisch eindeutige Hautsymptomatik anaphylaktoider Reaktionen belegt werden konnte. Somit handelt es sich vermutlich um pseudo-allergische Formen der Überempfindlichkeit.

#### *Prick- und Intrakutantests*

Prick- und Intrakutantests mit Lokalanästhetika waren nicht weiterführend. Wenige positive Testergebnisse zeigten sich gegen Hilfsstoffe von LA, allen voran Natriumdisulfit im Prick- und Chlorobutanol im Intrakutantest. In einem Fall konnte eine Sulfidunverträglichkeit diagnostiziert werden, die auch Auslöser der LA-Unverträglichkeit zu sein schien. Als alternativer Auslöser wird häufig Sulfid diskutiert, ist aber nur selten tatsächlich ursächlich [22, 29]. Laut Simon [99] ist die Sulfidmenge zu gering und erreicht nicht eine reaktionsauslösende Schwellendosis [68]. Sulfidreaktionen sind daher eher als pseudo-allergisch einzustufen.

Nur viermal wurden im Pricktest Reaktionen durch Mepivacain ausgelöst. Dieser Wirkstoff war jedoch nie verdächtiger Auslöser bei den betreffenden Patienten, Provokationen mit anderen Amid-LA verliefen unauffällig. Im Intrakutantest wurde zwar bei ungefähr jedem sechsten Patienten eine Reaktion durch Procain hervorgerufen. Offensichtlich waren diese wie mehrfach beschrieben [16, 21, 72, 78, 111] wohl eher falsch-positive Ergebnisse durch den pH-Wert. Die Ergebnisse der Hauttests mit Standardreihen decken sich mit denen ähnlicher Studien [12, 32, 107, 111]. In Pricktests zeigten sich dort zwar einige positive Reaktionen für Meaverin<sup>®</sup> 1 %, Novocain<sup>®</sup> 1 % und Carbostesin<sup>®</sup> 1 %. Allerdings zeigten auch dabei die Befunde keine

Reaktion gegen das anamnestisch verdächtige Präparat oder waren trotz leerer Anamnese positiv. Vor allem das Esterpräparat Novocain® 1 % führte beim Intrakutantest gelegentlich zu Reaktionen im Hauttest [91]. Die Ursache für diese Reaktivität liegt vermutlich an einer unspezifischen durch Procain induzierten Histaminfreisetzung [32].

Die eingeschränkte Aussagekraft von Prick- und Intrakutantests zur Identifizierung ursächlicher LA wird inzwischen in vielen Veröffentlichungen bestätigt [2, 10, 21, 48, 83, 93]. Pricktests verlaufen zumeist negativ, Intrakutantests zeigen häufig positive Ergebnisse auch bei unauffälligen Kontrollpersonen [82, 91]. Giovannitti und Bennett [36] sprechen von bis zu 40 % falsch-positiven Testergebnissen. Gründe für falsch-positive und falsch-negative Testergebnisse zeigt *Tab. 24*.

**Tab. 24:** Gründe für falsch-positive/-negative Hauttestergebnisse nach Simon [101]

**1. falsch – positiv:**

- zu hohe bzw. irritative Testkonzentration
- Testung im Bereich einer aktiven Dermatose
- *Urticaria factitia*
- Testung von Substanzen, die zu Mediatorfreisetzung führen; nicht IgE-vermittelte (z.B. Codein, Aminoglykoside)

**2. falsch – negativ:**

- Immunsuppression (Glukokortikosteroidaufnahme über dem Methylprednisolon-Äquivalent, Antihistaminika, vorherige UV-Exposition)
- Inkomplettes Allergen (Hapten > Molekulargewicht der LA: 220 bis 288 D)
- niedrige Allergenkonzentration
- unterschiedliche Mastzellreaktivität im Gewebe (z.B.: Unterschied Mukosa – Haut)

Polley [74] meint, dass mit dem Pricktest hochgradig empfindliche Patienten erfasst werden können. Germishuys [34] empfiehlt, dass der Intrakutantest vorgeschaltet werden soll, da die geringe zugeführte Menge das Risiko einer bedeutsamen Unverträglichkeitsreaktion minimiert und so einen gewissen Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen bietet. Hauttestungen sind vor allem aus forensischen Gründen notwendig. Schließlich fordern andere Autoren neben Hauttestreihen und der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum weitere zuverlässigere Untersuchungsverfahren wie den LTT (Lymphozyten-Transformations-Test) zur Ermittlung der T-Zell-Sensibilisierung [7, 73]. Diese Analysen sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch immer nicht ausreichend standardisiert.

Bei einigen Patienten, die in dieser Nachuntersuchung untersucht wurden, ist bereits aufgrund der Vorgeschichte ein psycho-vegetativer Reaktionsmechanismus mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, da diese in den Provokationstests auch auf

Placebopräparate reagiert hatten. Allerdings lässt sich daraus nicht zweifelsfrei nachweisen, dass auch die anamnestiche Unverträglichkeitsreaktion bei diesen Patienten sicher psycho-vegetativen Ursprungs war. Eine vormals erlebte bedrohliche Reaktion kann durchaus zu einer angstbehafteten Testsituation führen und pseudo-allergische oder sogar anaphylaktoide Symptome auslösen.

### *Provokationstests*

Nur 2 %, nämlich drei der insgesamt 150 Provokationstests mit Ausweichpräparaten, erbrachten Hautreaktionen fernab vom Injektionsort und zwar einmal bei der Testung mit Mepivacain, nach der die Patientin mit Gesichtsröte und Herz-Kreislaufbeschwerden reagierte. Diese Patientin hatte sowohl in Prick- als auch Intrakutantests auf verschiedene Wirkstoffe, jedoch auch auf Placebo ähnlich reagiert. Nach einer reversen Placebotestung konnte schließlich doch erfolgreich Mepivacain als verträglich ermittelt werden. Nach Aufklärung verweigerte sie eine spätere Reexposition mit Meaverin® 1 % problemlos. Somit scheint hier ein psycho-vegetativer Mechanismus gesichert. Bei zwei weiteren Patienten kam es bei Provokation mit Articain zu Hautrötungen fernab des Injektionsortes, einer zeigte zudem sofortige Herz-Kreislaufreaktionen. Die Reaktionen waren jeweils nicht schwer, eine eindeutige pathogenetische Zuordnung ist schwer, aufgrund des standardisierten Vorgehens kann eine toxische Reaktion aber sicher ausgeschlossen werden.

In ähnlichen Studien von Astarita [5], Bircher [12] und Rader [78] traten bei 1 %, bei Nettis [72] 0,5 % und bei Berkun [10] und Macy [60] bei 0,4 % der Provokationstests mit LA objektivierbare Reaktionen auf. Subjektive Unverträglichkeitsreaktionen machten in der vorliegenden Arbeit 12 % der während Provokationstests beobachteter Reaktionen aus; hierfür werden als entsprechende Häufigkeit bei Rader 22,4 % [78], bei Bircher 8,5 % [12], bei Polley 8,3 % [74], bei Berkun 4,2 % [10] und bei Nettis 2 % [74] angegeben.

Zwar sind auch in dieser Untersuchung objektive Symptome im Rahmen der Provokation aufgetreten, diese sind aber kein sicherer Beweis für eine Anaphylaxie. Symptome wie Flush, Tachykardie, Blutdrucksteigerung oder -abfall können ebenso bei psycho-vegetativen wie bei anaphylaktischen Reaktionen auftreten und sind durchaus objektivierbar [10, 25, 42, 60].

### *Alternative Auslöser*

Neben den LA und deren Hilfsstoffe müssen alle der Lokalanästhesie zeitnahen Expositionen (Medikamente, Desinfizientien, Materialien des medizinischen Bedarfs wie Naturlatex) als mögliche alternative Auslöser der Unverträglichkeitsreaktion geprüft werden. Bei Patienten, die schwere Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der LA-Anwendung hatten, wurden konkurrierende Auslöser wie Medikamente (Penicillin, Tetrazyklin) und Naturlatex ermittelt. Welcher Anteil bei diesen anaphylaktoiden Reaktionen zusätzlich den LA zugeschrieben werden kann, bleibt ungewiss. Bei zwanzig Prozent der untersuchten Patienten konnte eine Sensibilisierung (NLS) und bei zirka sieben Prozent eine Allergie gegen Naturlatex (NLA) diagnostiziert werden. Eine NLA kommt stets als Auslöser eines mit anaphylaktischen Symptomen verbundenen Zwischenfalls im Rahmen einer medizinischen Maßnahme in Betracht [88, 114]. Lebensbedrohliche Reaktionen aufgrund einer NLA wurden fast ausnahmslos bei medizinischer Versorgung beobachtet. In dieser Arbeit wurde in einem Fall einer sehr schweren Reaktion, die Wiederbelebensmaßnahmen erforderlich machte, eine NLA als Ursache ermittelt. Aufgrund fehlender (zahn-)ärztlicher Dokumentation konnte nicht festgestellt werden, ob bei der Behandlung Naturlatex(NL)-freie oder NL-haltige Handschuhe verwendet wurden. Es kann allerdings mit Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass es sich bei den verwendeten Handschuhen um NL-haltige medizinische Einmalhandschuhe gehandelt hatte.

### *Vertragene und nicht vertragene Wirkstoffe*

In dieser Untersuchung ergab sich, dass die meisten Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit zahnärztlichen Maßnahmen und dort wiederum vor allem durch Injektionen von Articain auftreten. Zwar wird der Grund für eine LA-Anwendung in keiner der publizierten Studien explizit genannt, aufgrund der hohen Zahl von Articain-Gaben bei Bircher [12] mit 36,3 % lässt sich aber bei dem Hauptanwendungsgebiet von Articain schlussfolgern, dass diese Reaktionen meist bei zahnärztlicher Behandlung auftraten. Bei einer Umfrage unter 620 Zahnärzten wurde für Zwischenfälle im Rahmen der Behandlung meist die Lokalanästhesie mit 28 % angegeben, bei der überwiegend Articain 4 % verwendet wurde [46]. Zahnmedizinische Behandlungen gelten mit und ohne Anästhesie als besonders stress- und angstauslösend [82]. Die Auslösung psycho-vegetativer Symptome, die auch in der hier durchgeführten Nachuntersuchung der häufigste Grund einer Unverträglichkeitsreak-



tion war, durch eine hochgradig angst- und stressbelastete Situation, liegt nahe. Somit wurde zwar in der vorliegenden Arbeit häufig Articain als im Zusammenhang mit der Unverträglichkeitsreaktion angewendetes Präparat ermittelt. Aber es ist nicht davon auszugehen, dass von Articain selbst ein besonderes Risiko ausgeht, sondern Articain ist als „Auslöser“ nur Indikator für den vermutlich eigentlich ursächlichen Grund, nämlich die für den Patienten angstbesetzte zahnärztliche Behandlung. Weder Haut- noch Provokationstests konnten eindeutig eine wirkstoffbezogene Unverträglichkeit belegen. Articain-Zubereitungen (u.a. Ultracain®) gelten vor allem wegen ihres Metabolismus als zuverlässige und äußerst verträgliche LA und zählen in Deutschland zu den am häufigsten eingesetzten Standard-LA in der Zahnheilkunde [32, 43, 44, 52, 94], während im angelsächsischen Raum Lidocain [41] als Standardpräparat verwendet wird. So finden sich denn auch dort häufiger Reaktionen auf diesen Wirkstoff [45]. Unklar bleibt, ob ein Teil der Sofortreaktionen gegen Articainhaltige LA Ausdruck einer Adrenalinüberempfindlichkeit oder etwaiger kurzzeitiger Überdosierung durch akzidentelle unbemerkte intravasale Injektionen ist [102, 116]. Die sinnvollste Maßnahme zur Ermittlung eines geeigneten Ausweichpräparates scheint nach wie vor die Provokation mit einem dem Auslöser strukturell möglichst entfernten Präparat zu sein [20, 32, 54].

Während also ein Drittel aller LA-Zwischenfälle nach Articain-Anwendung auftrat, entfielen jeweils weitere 15 Prozent der Unverträglichkeitsreaktionen auf Mepivacain oder Lidocain. Mehr als die Hälfte aller Reaktionen trat nach submukösen zahnärztlichen Injektionen, ein Fünftel nach intramuskulärer oder intraartikulärer Verabreichung während orthopädischer Maßnahmen auf. Bei allen Patienten, die hier untersucht wurden, konnte mindestens ein verträgliches Ausweichpräparat ermittelt werden. Eine Provokation mit dem anamnestisch die Unverträglichkeitsreaktion auslösenden LA verlief bei allen 28 Patienten ohne objektivierbare Befunde. Vier dieser Patienten berichteten leichte Symptome ohne Hautreaktion, die als unspezifisch und am ehesten psycho-vegetativ bewertet wurden.

Am häufigsten wurde in der subkutanen Provokationstestung die Verträglichkeit von Meaverin® (61mal) getestet, dabei trat neben vegetativen Symptomen bei fast jedem fünften Patienten, nur einmal eine objektivierbare Hautreaktion ohne weitere Symptome auf. Am zweithäufigsten mit 38 Tests wurde die Verträglichkeit von Ultracain® untersucht, auch hier gab es zwar ähnliche Ergebnisse wie mit Meaverin® aber auch nur eine objektivierbare Hautreaktion ohne weitere Komplikationen. Fast ebenso

häufig wurde Xylonest<sup>®</sup> (31mal) getestet und immer völlig problemlos vertragen. Xylocain<sup>®</sup>, Carbostesin<sup>®</sup> und Novocain<sup>®</sup> wurden dann als Ausweichpräparate zum Test ausgewählt, wenn die Standardpräparate bei der Provokation nicht vertragen worden waren oder diese die verdächtigen Auslöser waren.

Vermutlich spielt für die unproblematische Testung mit Xylonest<sup>®</sup> die pharmakologische Verstoffwechselung (kurze Halbwertszeit und Wirkdauer) eine wesentliche Rolle. Bircher [12] fand bei 18,2 % der Patienten eine Unverträglichkeit, während Rader [78] immerhin bei 21,1 % der Patienten Reaktionen bei Provokation mit Lidocain feststellte.

Das standardisierte Testverfahren zur Ermittlung verträglicher Ausweichpräparate durch Provokationstestung stellt eine geeignete Methode dar, die Sicherheit für spätere Anwendungen bietet [10, 12, 28, 32, 36, 59, 72, 78, 111]. Neben den Testungen sollte auch der psychische Einfluss berücksichtigt werden, da viele und besonders zahnärztliche Patienten während der Lokalanästhesie psychisch stark belastet sind. Bei Hauttestungen fehlt die angstbelastete Umgebung [42]. Zudem erfolgt die Injektion subkutan am Oberarm während beispielsweise vor zahnärztlichen Behandlungen LA submukös verabreicht werden. Somit ist die Provokationssituation von den ursprünglichen Umgebungsumständen situativ verschieden. Ob sich dies auf die Zuverlässigkeit der Testungen auswirkt, kann nicht ausgeschlossen werden. Diskutiert für das Auslösen einer Sofortreaktion vom Typ I werden Verbindungen zwischen Nerven- und Immunsystem, einer Art Pavlov'scher Konditionierung [42]. Eine Lösung zum Absenken des Angstniveaus wäre eine Placebomedikation vor jeder Provokation.

#### *Verträglichkeit der ermittelten Ausweichpräparate bei späterer therapeutischer Anwendung*

In der vorliegenden Arbeit wurde die weitere Verträglichkeit der im Rahmen von Provokationstests ermittelten Ausweichpräparate bei 94 von 150 Patienten (62,7 %) ausgewertet. Fast zwei Drittel (63,8 %) dieser 94 Patienten erhielten nach der Identifikation eines geeigneten Ausweichpräparates erneut LA. Die in den Provokationstests ermittelten, als vertragen eingestuftten Präparate erwiesen sich als sehr zuverlässig in Bezug auf ihre spätere Verträglichkeit bei therapeutischer Reexposition. Nur wenige Patienten lehnten aus Angst vor weiteren Reaktionen eine erneute Applikation ab. Selbst Patienten, die eine schwere Unverträglichkeitsreaktion erlitten hat-

ten, konnten problemlos mit einem LA behandelt werden. Hier kommt der Beachtung von Wirkstoff-Empfehlungen, wie sie dem den Patienten als Abschluss der Diagnostik ausgehändigten Allergiepass zu entnehmen ist, eine entscheidende Bedeutung zu. Ein ähnliches diagnostisches Vorgehen wird auch in vergleichbaren großen Untersuchungen [32, 111] beschrieben und empfohlen. Auch diese Ergebnisse belegen die Zuverlässigkeit und den therapeutischen Nutzen von gezielten Provokationstestungen bei Patienten mit Verdacht auf LA-Unverträglichkeit.

Die vorliegende Nachuntersuchung zeigt, dass keiner der nachbefragten Patienten mit einer wesentlichen Reaktion auf lokalanästhetische Wirkstoffe reagierte. Alle aufgetretenen Reaktionen (Kopfschmerzen, Herz-Kreislaufreaktionen und Schwindel) waren nicht objektivierbar, eher unspezifisch und bedurften keiner weiteren Therapie. Einschränkend ist zu sagen, dass bei fünf der Reexponierten erneut Symptome auftraten. Davon wurde jedoch bei drei Patienten den im Allergiepass dokumentierten Empfehlungen zum zu meidenden und zum empfohlenen Lokalanästhetikum nicht Folge geleistet. So kam es insgesamt in zwei von 60 Fällen zu Unverträglichkeitsreaktionen, obwohl die in der Testsituation verwendeten und als vertragen eingestuft Ausweichpräparate verwendet wurden. Die Patienten berichteten von verzögert aufgetretenen Reaktionen, die einmal eine gleich starke und einmal eine stärkere unspezifische Symptomatik zeigten als die ursprünglich zur Diagnostik veranlassende Unverträglichkeitsreaktion. Sehr wahrscheinlich handelt es sich nicht um allergische, sondern um Intoleranz- oder pseudo-allergische Reaktionen. Möglicherweise wurden bei beiden Patienten größere LA-Mengen als die in der Provokation getestete Dosis von 4 ml verabreicht. Da eine Patientin eine Zubereitung mit einer höheren Adrenalin-Konzentration (4 %- statt 2 %-iges Ultracain®) erhielt, sind die aufgetretenen Schwindelsymptome möglicherweise auf den höheren Vasokonstriktorgehalt zurückzuführen. Die zweite Patientin zeigte mit dem zuvor als vertragen getesteten Präparat eine ähnliche, aber abgeschwächte, nicht objektivierbare Symptomatik wie sie sie anamnestisch auf ein strukturell völlig anderes Anästhetikum entwickelt hatte. Hier liegt deshalb der Verdacht einer psycho-vegetativen Symptomatik nahe.

Fünf von sechs Patienten, bei denen in der eingehenden Diagnostik nachweislich eine allergische Reaktion auf Naturlatex als Auslöser der Unverträglichkeitsreaktion nachgewiesen wurde, hatten keinen weiteren Bedarf für erneute therapeutische Lokalanästhesie. Eine dieser sechs Patienten erhielt nachfolgend problemlos das

empfohlene Ausweichpräparat. Ebenso konnten die zwei Patienten, die in der Vorgeschichte allergisch auf Antibiotika reagiert hatten, erfolgreich mit Lokalanästhetika behandelt werden.

Es gibt nur wenige Nachuntersuchungen zur Sicherheit der weiteren Anwendung von in Provokationstestungen als verträglich beurteilten LA. Eine dieser Arbeit vergleichbare Vorgehensweise findet sich in mehreren Studien [3, 12, 74, 78, 111], wobei Wasserfallen [111] nur 28, Bircher [12] 70, Polley [74] 77 und Rader [78] sogar 142 Patienten nachbefragen konnten. Der prozentuale Anteil der Verträglichkeit bei erneuter therapeutischer Lokalanästhesie betrug bei Amsler [3] 94,5 %, allerdings wurde nur Lidocain untersucht; bei Bircher [12] 75 %, bei Polley [74] 94,6 %, bei Rader [78] 85 % und bei Wasserfallen [111] 89,5 %. In dieser Untersuchung vertrugen unter genauer Beachtung der Allergiepassempfehlung 55 von 57 Patienten (96,5 %) eine erneute therapeutische LA-Verabreichung. Reaktionen traten, außer bei einer Patientin - und hier nur in milder nicht objektivierbarer Form - bei den Patienten auf, deren Allergiepassempfehlung von den behandelnden Ärzten bzw. Zahnärzten ignoriert wurde. Der Anteil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit 62,7 % war im Vergleich zu anderen ähnlichen Untersuchungen mit 38 % [3] bis 60 % [6] hoch. Man muss dabei berücksichtigen, dass in der Regel nur interessierte und mit Fragebögen vertraute Patienten antworteten. Somit handelte es sich bei den Rückmeldungen dieser Nachuntersuchung bereits um ein ausgewähltes Kollektiv.

Wichtige Nebenbefunde zu Unverträglichkeitsreaktionen nach abgeschlossener Diagnostik lieferte eine Nachforschung bei den behandelnden Ärzten. Diese erbrachte, dass insbesondere von Seiten der angesprochenen Zahnärzte keine ausreichende Dokumentation in der Patientenakte über Wirkstoffwahl oder Applikationsmenge von LA vorgenommen worden war. Es waren dort nach Angaben der befragten Ärzte in der Regel nur ein oder zwei Standardpräparate in der Praxis verfügbar, deren Einsatz beim individuellen Patienten nicht schriftlich dokumentiert wurde.

Zudem wurde deutlich, dass, obwohl Patienten einen Allergiepass vorgelegt hatten, in einigen Fällen - und zwar stets durch Zahnärzte - die Empfehlungen missachtet und andere, nicht getestete Präparate verwendet wurden. Sie teilten den betroffenen Patienten mit, dass die Ausweichpräparate nicht vorrätig seien und sie mit dem von ihnen stets verwendeten LA bisher keine Probleme gehabt hätten. Meist wurde danach ein Articain-haltiges Präparat verabreicht.

In den Vergleichstudien gibt es ähnliche Rückmeldungen zur Beachtung der Allergiepass-Empfehlungen: allein die Patienten von Wasserfallen [111] erhielten nur die zuvor als verträglich getesteten LA. Bircher [12] berichtete dagegen von 8,3 % Verabreichungen eines nicht durch Tests als verträglich ermittelten LA, bei Rader [78] betrug der Anteil zuvor nicht getesteter LA 11 %, bei 14,1 % Verabreichungen war das LA unbekannt. Ebenso fand Polley [74], dass bei 41,5 % der Patienten unbekannte LA gegeben worden waren. In dieser Untersuchung führte überwiegend die Nichtbeachtung des Allergiepassempfehlung durch die behandelnden Ärzte und selten mangelnde Compliance der Patienten, meist durch Vergessen des Passes, zur Verabreichung nicht getesteter LA.

In drei Fällen traten Unverträglichkeitserscheinungen durch Nichtbeachten der Empfehlungen auf, zwei Patientinnen erhielten dadurch ein nicht getestetes Präparat. In einem dritten Fall fand der Hinweis zur Verwendung Sulfit-freier Präparate keine Beachtung und führte zu einer erneuten Unverträglichkeitsreaktion nach Applikation eines zwar als verträglich getesteten aber Sulfit-haltigen LA. In zwei weiteren Fällen führte die strikte Befolgung der Allergiepass-Empfehlungen zu einer chirurgischen Versorgung ohne Anästhesie, da die jeweils empfohlenen gebräuchlichen Mepivacain-Präparate beim Arzt jeweils nicht vorrätig waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das hier untersuchte Testverfahren sehr gut geeignet ist, weitere schwere Unverträglichkeitsreaktionen bei Patienten mit der Anamnese einer LA-Unverträglichkeit zu vermeiden. Aus den verwendeten lokal-anästhetischen Präparaten lässt sich direkt keine spezielle Gefährlichkeit nachweisen. Es ist zu empfehlen, dass künftig in der Diagnostik der LA-Überempfindlichkeit nach Möglichkeit zwei oder auch mehr verträgliche LA ermittelt werden. Damit kann für weiterbehandelnde Ärzte die Auswahl möglicher Präparate erweitert werden, wodurch das Risiko für den Patienten, in einer Notfallsituation ein nicht verträgliches LA zu erhalten oder ohne LA behandelt zu werden, sinkt. Darüber hinaus leistet die allergologische Diagnostik der LA-Unverträglichkeit bei Patienten mit psycho-vegetativen Reaktionen einen großen Beitrag zur Angstminderung, in dem sie dem Betroffenen die Verträglichkeit durch die Provokationstestung demonstriert. Um eine komplikationslose Lokalanästhesie bei Patienten mit früherer Überempfindlichkeit gegen LA zu gewährleisten, ist die Beachtung der Empfehlungen, die in einem Allergiepass vorliegen, unabdingbar.

## 6. Zusammenfassung

Lokalanästhetika gelten als sichere und gut verträgliche Arzneimittel. Trotzdem werden immer wieder Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit örtlichen Betäubungen berichtet. Kausal betrachtet kann solchen Reaktionen ein allergischer Mechanismus zugrunde liegen, was selten der Fall ist; häufiger sind demgegenüber andere Reaktionsformen wie psycho-vegetative, toxische oder Intoleranzreaktionen. In vielen Fällen aber bleibt der Pathomechanismus unklar. Um bei betroffenen Patienten künftige Behandlungen unter örtlicher Betäubung durchführen zu können, ist eine allergologische Abklärung angezeigt, die neben einer diagnostischen Zuordnung der Unverträglichkeitsreaktion wesentlich die Ermittlung eines oder mehrerer verträglicher Ausweichpräparate zum Ziel hat.

Gerade weil die Mechanismen der Unverträglichkeitsreaktion oft ungeklärt bleiben, ist fraglich, ob ein in einer klinischen Testsituation als vertragen ermitteltes Präparat auch in der späteren therapeutischen Anwendung vertragen wird. Psycho-vegetative Reaktionen sind situationsabhängig, Intoleranzreaktionen beruhen auf dem pharmakologischen Mechanismus und könnten bei strukturell unterschiedlichen Substanzen auftreten. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung von Ergebnissen allergologischer Tests bei Patienten mit der Anamnese einer LA-Unverträglichkeit.

Von 150 Patienten, die sich im Zeitraum von 1995 bis 1998 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Abklärung einer Lokalanästhesie-Unverträglichkeit vorgestellt hatten, konnten 94 Patienten, davon 15 Männer und 79 Frauen, mit einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren in die nähere Auswertung einbezogen werden. Einschlusskriterium war, dass bei allen nachuntersuchten Patienten eine allergologische Diagnostik mit einer genauen Anamneseerhebung vorlag. Im Einzelnen handelte es sich dabei um Prick- und Intrakutantestungen mit einer Standardreihe gebräuchlicher Lokalanästhetika sowie übliche Hilfsstoffe, Naturlatex und eine subkutane Provokationstestung mit handelsüblichen Lokalanästhetika. Nach Abschluss der Untersuchung erhielten alle Befragten einen Allergiepass mit der Aufforderung, diesen unaufgefordert jedem Arzt, Zahnarzt oder Apotheker vorzulegen. Daraus gingen sowohl die zu meidenden Wirkstoffe und Hilfsstoffe hervor, als auch die für die weitere Verwendung empfohlenen Lokalanästhetika (Wirk- und Hilfsstoffe).

Die meisten Patienten hatten eine oder mehrere Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Injektionen im Rahmen eines zahnmedizinischen Eingriffs erlitten. Dabei wurde überwiegend Articain nicht vertragen. Die überwiegende Mehrheit hatte sofort nach der Lokalanästhesie mit leichten bis mittelschweren, zumeist subjektiven Symptomen reagiert. Einige Patienten hatten sehr schwere anaphylaktische Reaktionen bei operativen Eingriffen entwickelt; bei diesen waren andere Auslöser als Lokalanästhetika wahrscheinlich, da eine Exposition zu weiteren Stoffe (Antibiotika, Naturlatex) bestand, gegen die eine Allergie nachgewiesen werden konnte. Eine echte IgE-vermittelte Reaktion auf Lokalanästhetika konnte bei keinem Patienten bestätigt werden. Für jeden Patienten konnte zumindest ein verträgliches Ausweichpräparat identifiziert werden.

60 der 94 Patienten hatten nach Abschluss der Diagnostik erneut eine Lokalanästhesie erhalten und diese meist problemlos vertragen. Die wenigen dabei aufgetretenen Reaktionen waren unspezifisch und nicht schwer. 47 Patienten wurden stets die empfohlenen LA verabreicht. In 13 Fällen wurden ausschließlich oder neben den getesteten auch gelegentlich nicht getestete LA verabreicht. Insgesamt drei dieser 13 Patienten hatten erneut Beschwerden. Nur zwei Patienten entwickelten neuerliche Beschwerden nach therapeutischer Verabreichung zuvor als verträglich getesteter LA. Bei beiden traten unspezifische Symptome auf, die bezüglich ihrer Schwere wesentlich milder als in der Vorgeschichte waren. Somit handelte es sich hierbei am ehesten um einen psycho-vegetativen Mechanismus.

Einer der drei Patienten, die nicht empfohlene LA erhalten hatten, entwickelte eine schwere Unverträglichkeitsreaktion. Die beiden anderen Patienten schilderten erneut Herz-Kreislauf-Symptome. Bei einer Patientin handelte es sich dabei vermutlich um eine allergische Reaktion auf den Sulfitzusatz eines bereits zuvor als unverträglich ausgetesteten Präparates. Bei der anderen Patientin war eine Intoleranz oder Intoxikation wahrscheinlich Auslöser der Unverträglichkeit. Der Identifizierung verträglicher Ausweichpräparate kommt eine große Bedeutung zu. Die überwiegende Zahl der 60 Patienten (91,7 %) hatte bei späterer LA-Anwendung keine Unverträglichkeitsreaktion mehr gezeigt. Diejenigen Patienten, bei denen zuvor alternative Auslöser der Unverträglichkeitsreaktion wie Naturlatex und Antibiotika identifiziert worden waren und die eine erneute Lokalanästhesie erhalten hatten, vertrugen diese problemlos. Zusammenfassend ist von einer großen Verlässlichkeit des Ausweichtests mit LA auch für die klinische Praxis auszugehen. Bei fünf Patienten, die wieder Unverträg-

lichkeitsreaktionen hatten, waren diese in drei Fällen auf Arztfehler zurückzuführen. Sofern wieder Reaktionen (n = 5) auftraten, so waren diese in der Mehrzahl (4/ 5) nicht bedrohlich.

Diese Untersuchung zeigt, dass bei Lokalanästhetika-Unverträglichkeit für die weitere Versorgung dieser Patienten der Identifizierung geeigneter verträglicher Ausweichpräparate die größte Bedeutung zukommt. Die weitere Anwendung von im Provokationstest als verträglich identifizierter Lokalanästhetika ist sicher.



## 7. Anhang

### Formulare:

#### I. Fragebogen-gestützte Anamnese

1. Welches Medikament wurde verwendet?  
(*Präparat/ Zubereitung/ Inhaltsstoffe*)
2. Medikamentenexposition?  
(*wann; wie lange; Anwendung: z.B. oral, i.v., i.m., s.c.?*)
3. Gleichzeitig andere Medikamente?  
(*oder verdächtige Nahrungsmittel*)
4. Häufigkeit der Unverträglichkeitsreaktionen?
5. Intervall zwischen Exposition und Auftreten der Symptome?
6. Symptome?  
(*z.B. Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Quincke-Ödem [Schwellung, Lokalisation],  
Bewusstlosigkeit, Herz-/ Kreislaufsymptomatik, Atemnot*)
7. Sofortbehandlung/ Medikation?
8. Wurde das gleiche Medikament später nochmals verwendet?  
(*welches; wurde es vertragen?*)
9. Sind ähnliche Symptome auch ohne Medikamentenexposition aufgetreten?
10. Atopie Eigenanamnese/ Familienanamnese bzgl. Heuschnupfen, Asthma (*vor dem  
40. Lebensjahr*), atopisches Ekzem, andere Allergien?
11. Sonstige Erkrankungen?
12. Derzeitige Medikamenteneinnahme?  
(*z.B.  $\beta$ -Blocker*)

**II. Lokalanästhetika-Testung:  
Hauttestreihe mit LA, deren Hilfsstoffen und weiteren Allergenen**

**I. Verdächtiges Präparat?**

**II. Prick- und Intrakutanttest (Verdünnung 1:10)  
mit Ablesung nach 20 Minuten + zwei Tagen:**

**A. Getestete Lokalanästhetika-Zubereitungen**

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. Novocain <sup>®</sup> 1 %       | in Fl. (Procain + B.1.)  |
| 2. Carbostesin <sup>®</sup> 0,25 % | in Amp. (Bupivacain)     |
| 3. Meaverin <sup>®</sup> 3 %       | in Amp. (Mepivacain)     |
| 4. Ultracain <sup>®</sup> 1 %      | in Fl. (Articain + B.2.) |
| 5. Xylocain <sup>®</sup> 1 %       | in Fl. (Lidocain + B.2.) |
| 6. Xylonest <sup>®</sup> 1 %       | in Amp. (Prilocain)      |

**B. Konservierungsstoffe**

1. Chlorobutanol 0,4 %
2. Methyl-4-hydroxybenzoat 1 mol/ l (174,10 g/ l in H<sub>2</sub>O)
3. Natriumdisulfit 0,5 mol/ l (90,05 g/l in H<sub>2</sub>O)

**C. Weitere Allergene**

- |                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1. Gräserpollen                   | (Bencard)  |
| 2. Dermatophagoides pteronyssinus | (Bencard)  |
| 3. Katzenepithelien               | (Bencard)  |
| 4. Naturlatexmilch                | (Regent)   |
| 5. Naturlatexmilch                | (Hartmann) |
| 6. Naturlatextestlösung 3 %       | (Bencard)  |

**D. Kontrolle (negativ/ positiv)**

1. NaCl 0,9 %
2. Histamindihydrochlorid 0,1 %

**III. Subkutane Provokationstestung mit Lokalanästhetika (Wirk- + Hilfsstoffe)**

**I. Wirk- + Hilfsstoffe:**

1. Meaverin<sup>®</sup> 3 % in Amp. (Mepivacain ohne Zusätze)
2. Xylonest<sup>®</sup> 1 % in Amp. (Prilocain ohne Zusätze)
3. Ultracain D-S<sup>®</sup> in Amp. 1:200.000 (Articain, Natriumdisulfit, Epinephrin)
4. Xylocain<sup>®</sup> 2 % in Amp. (Lidocain, Natriumdisulfit, Epinephrin)
5. Weitere LA, wenn erforderlich

**II. Kontrolle:**

Physiologische Kochsalzlösung

**III. Parameter:**

1. Verabreichte Dosis (*in Schritten von 0,1 ml; 0,3 ml; 0,6 ml; 1,0 ml + 2,0 ml*)?
2. Uhrzeit?
3. Örtliche Reaktion?
4. Systemische Reaktion?
5. Anmerkungen?
6. Abschließende Beurteilung?
7. Datum der Ausstellung des Allergiepass?

**IV. Muster eines Allergiepasses** (faltbar: 1-3 = Vorderseite, 4-6 = Rückseite)

**LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
**Klinik und Poliklinik**

**für Dermatologie und Allergologie**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. G. Plewig  
Frauenlobstraße 9-11 · 80337 München  
Telefon (0 89) 51 60- 61 61

Folgende Stoffe können allergische Ekzeme oder Exantheme (Spättypreaktion) auslösen

Folgende Stoffe können Anlass zu akuten **lebensbedrohlichen** (anaphylaktoiden) Reaktionen geben

## Allergiepass

Name Musterfrau  
Vorname Erika  
Geboren am 01.01.1901

Procain<sup>1,2</sup>

Palladiumchlorid  
D0651Z

Anamnestisch (ca. 1968) kurzzeitige Bewußtlosigkeit nach Injektion von Novocain<sup>®</sup> (Wirkstoff: Procain-HCl, Zusätze: Chlorobutanol, NaCl, H<sub>2</sub>O)

Bitte führen Sie diesen Pass stets mit sich und zeigen Sie ihn unaufgefordert jedem behandelnden Arzt, Zahnarzt oder einem Apotheker. Die bei Ihnen festgestellte Überempfindlichkeit gegen die umseitig angegebenen Stoffe kann zur (eventuell lebensbedrohlichen) Erkrankung führen!

- 1) = Anamnestischer Verdacht  
2) = Hauttest oder Antikörpernachweis positiv  
3) = Gesichert durch Provokation

- 1 -

- 2 -

- 3 -

Diese Stoffe sind beispielsweise enthalten in

Palladiumchlorid

Vorkommen:

- Dieses Edelmetall wird verwendet
  - bei der Galvanisierung von Metallteilen
  - in Goldlegierungen und als Platinersatz, z.B. in der Zahntechnik
  - bei der Porzellanherstellung
  - in Modeschmuck
- Gruppenallergie:  
mit anderen Metallen wie Nickel, Kobalt, Chrom

- 4 -

Eventuelle Ausweichpräparate (ohne Gewähr!)

LA:

Reaktionslos vertragen wurde bei der subkutanen Provokationstestung:  
Xylonest<sup>®</sup> 1 % in Ampullen(enthalten Prilocain ohne Zusätze) in einer kumulativen Dosis von 4 ml.  
Meaverin<sup>®</sup> 3 % in Ampullen (enthalten Mepivacain ohne Zusätze) in einer kumulativen Dosis von 4 ml.

Datum 06.03.1998

Unterschrift  
des Arztes / Stempel

- 5 -

- 6 -

Eingeleitete Therapie

## Fragebogen

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

1. Haben Sie seit der **Allergietestung** in unserer Klinik örtliche Betäubungsmittel erhalten?

Ja, => **3., 4., 5., 6., 7.**

Nein, => **2. und 3.**

Weiß nicht, => **3., 4., 5., 6., 7.**

2. Wenn nein, warum nicht?

Kein Bedarf

Zwar wäre Bedarf gewesen, aber Angst vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen.

Sonstige Gründe und zwar folgende: \_\_\_\_\_

3. Sind zusätzlich gegen weitere Arzneimittel Unverträglichkeiten aufgetreten, die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung in unserer Klinik nicht bekannt waren?

Nein

Ja und zwar gegen: \_\_\_\_\_

**Da Sie Frage 1 mit *nein* beantwortet haben, entfällt die weitere Beantwortung. Bitte tragen Sie noch Ihre Telefonnummer ein, unter der wir Sie erreichen können. Vielen Dank!**

4. Bitte nennen Sie uns Einzelheiten über die verwendeten örtlichen Betäubungsmittel!

Es wurden immer die im Rahmen der Allergietests geprüften Betäubungsmittel verwendet.

Es wurden andere Betäubungsmittel verwendet und zwar folgende: \_\_\_\_\_

(Im Fall von Rückfragen nennen Sie uns bitte den behandelnden Arzt: \_\_\_\_\_)

5. Wie oft wurden die Betäubungsmittel verabreicht?

Einmal

Mehrmals (ca. 2-3mal)

Mehr als 3mal

6. Haben Sie die Betäubungsmittel vertragen?

Ja, problemlos vertragen.

**Die weitere Beantwortung entfällt. Bitte tragen Sie noch Ihre Telefonnummer ein, unter der wir Sie erreichen können. Vielen Dank!**

Nein, nicht vertragen, => **7.**

7. Bitte schildern Sie uns Einzelheiten über die Unverträglichkeitsreaktion(-en):

**Anwendungen:** 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**Verwendetes Präparat:**

1. Meaverin® 3 %:

2. Ultracain D-S®:

3. Xylonest® 1 %:

Folgendes Präparat:

4. ....:

5. ....:

**Datum der Anwendung (Monat/Jahr):**      ..../..... ..../..... ..../..... ..../..... ..../..... ..../.....

**Ort der Verabreichung:**

- Schleimhaut (Zahnarzt):

- Gelenk/Muskel (Orthopäde):

- Sonstiger:

**Eintreten der Beschwerden:**

Nach .....Min./Std./Tg.:      .....      .....      .....      .....      .....      .....

**Art der Beschwerden:**

- Juckreiz am ganzen Körper:

- Hautausschlag:

- Gesichtsschwellung:

- Kloßgefühl im Hals:

- Unwohlsein:

- Schwindel:

- Herzklopfen:

- Atemnot:

- Kreislaufschwäche:

- Bewusstlosigkeit (Dauer):

- Sonstige Beschwerden:

.....      .....      .....      .....      .....      .....  
.....      .....      .....      .....      .....      .....  
.....      .....      .....      .....      .....      .....

**Erfolgte ärztliche Behandlung**

Ja:

Nein:

**Erfolgte Klinikbehandlung?**

Ja:

Nein:

**Welcher Arzt, bzw. welche Klinik?**

.....      .....      .....      .....      .....      .....  
.....      .....      .....      .....      .....      .....

**Vielen Dank für Ihre Beantwortung! Im Fall von offenen Fragen würden wir Sie gerne anrufen. Bitte geben Sie Ihre Telefonnummer und die Zeit an, zu der Sie am besten zu erreichen sind.**

Telefonnummer: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Ort, Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 8. Literaturverzeichnis:

1. Adkinson N.F. (1984) Risk factors for drug allergy. *J. Allergy Clin.Immunol.*74: 567-572
2. Aldrete J.A., Johnson D.A. (1969) Allergy to local anesthetics. *JAMA* 207/2: 356–7
3. Amsler E., Flahault A., Mathelier-Fusade P., Aractingi S. (2004) Evaluation of rechallenge in patients with suspected lidocaine allergy. *Dermatology* 208/2: 109-111
4. Arnaud A., Philip-Joet F., Verloet D., Charpin D. (1987) Local anesthetic administration in patients supposed allergic. *J.Allergy Clin. Immunol.* 79: 239
5. Astarita C., Gargano D., Romano C., Cutajar M., Manguso F., Montanaro D., Napolitano A., Pezzuto F., Lo Schiavo M., Altucci P., Abbate G. (2001) Long-term absence of sensitization to mepivacaine as assessed by a diagnostic protocol including patch testing. *Clin Exp Allergy* 31 (11):1762-70
6. Asch D.A., Jedrzejewski K.M., Christakis N.A. (1997) Reponse rates to mail surveys published in medical journals. *J Clin Epidemiol* 50: 1129-1136
7. Babajews A.V. (1982) The Relationship between in Vivo and in Vitro Reactivity of Patients with a History of Allergy to Local Anaesthetics. *Br Dent J* 152: 385-387
8. Ball I.A. (1999) Allergic reactions to lignocaine. *Br Dent J* 186: 224-226
9. Baluga J.C., Casamayou R., Carozzi E., Lopez N., Anale R., Borges R., Alvarez E., Baez C., Cedres C., Guelfi C., Larrosa H., Sassi R., Polero Y. (2002) Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol (Madr)* 30 (1): 14-9
10. Berkun Y., Ben-Zvi A., Levy Y., Galili D., Shalit M. (2003) Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* Oct; 91 (4): 319-20
11. Bircher A.J. (1998) Atopie als Risikofaktor für Arzneimittelnebenwirkungen. *Allergologie* 21/7: 324-331
12. Bircher A.J., Stark M. (1998) Verträglichkeit der LA-Reexposition nach allergologischer Abklärung einer vermuteten LA-Intoleranz. *Allergologie* 21/9: 458-464
13. Breit S., Ruëff F., Przybilla B. (2001) „Deep impact“ contact allergy after subcutaneous injection of local anaesthetics. *Contact Dermatitis (Denmark)* 45(5): 296-7

14. Büch H.P., Rummel W. (1996) LA. In : Forth W et al.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studierende der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* (227 – 233). Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg.
15. Canfield D.W., Gage T.W. (1987) A Guideline to Local Anesthetic Allergy Testing. *Anesth Prog* 34: 157-163
16. Chandler M.J., Grammer L.C., Patterson R. (1987) Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. *J Allergy Clin Immunol* 79/6: 884-886
17. Chen A.H. (1998) Toxicity and Allergy to Local Anesthesia. *CDA Journal* 26/9: 683-692
18. Cuesta-Herranz J., de LA Heras M., Fernandez M., Lluch M., Figueredo E., Umpierrez A., Lahoz C. (1997) Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 99: 427-428
19. Curley R.K., Macfarlane A.W., King C.M. (1986) Contact Sensitivity to the Amide Anesthetics Lidocaine, Prilocaine, and Mepivacaine. *Arch Dermatol* 122: 924-926
20. De Corres L.F., Leanizbarrutia I. (1985) Dermatitis from lignocaine. *Contact Dermatitis* 12: 114-115
21. DeShazo R., Nelson H.S. (1979) An approach to the patient with a history of local anesthetic hypersensitivity: Experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 63: 387-394
22. Dooms-Goossens A., A.G. De Alam, H.Degreef, A. Kochuyt (1989) Local anaesthetic intolerance due to metabisulfite. *Contact Dermatitis* 20: 124-126.
23. Duque S., Fernandez L. (2004) Delayed-type hypersensitivity to amide local anesthetics. *Allergol Immunopathol*: 32(4): 233-4
24. El-Qutob D., Morales C., Pelaez A. (2005) Allergic reaction caused by articaine. *Allergol Immunopathol* 33 (2): 115-6
25. Eggleston S.T., Lush L.W. (1996) Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother* 30: 851-857
26. Evans R.I., Kim K., Mahr T.A. (1991) Current concepts in allergy: Drug reactions. *Curr Probl Pediatr* 21: 185
27. Faller H., Lippelt A., Nägele S., Klein C.E. (1999) Emotionales Befinden, körperliche Beschwerden und Arzt-Patient-Beziehung bei Patienten mit Lokalanästhetika-Unverträglichkeit: Finden sich Hinweise auf Somatisie-



rung? *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie* 47 (3): 316-332

28. Fisher M. McD., Bowey C.J. (1997) Alleged Allergy to Local Anaesthetics. *Anaesth Intens Care* 25: 611-614
29. Fisher A.A. (1989) Reactions to Injectable Local Anesthetics Part IV: Reactions to Sulfites in Local Anesthetics. *Contact Dermatitis* 44: 283-284
30. Fregert S., Tegner E., Thelin I. (1979) Contact allergy to lidocaine. *Contact Dermatitis* 5: 185-188
31. Gall H., Reichert U., Kaufmann R. (1992) Lokalanästhetika-Intoleranz auf Leitungsanästhesie mit Prilocain und Bupivacain. *Allergologie* 15/3: 89-91
32. Gall H., Kaufmann R., Kalveram C.M. (1996) Adverse reactions to local anesthetics: Analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 97: 933-937
33. Garcia J.C., Torre F., Sanchez M., Martin J.A., Canto G. (1997) Fixed drug eruption induced by lidocaine and patch testing. *Invest Allergol Clin Immunol* 7/2: 127-128
34. Germishuys P.J. (2001) Hyperresponders and adrenaline in local anaesthetic solutions. *SADJ* 56 (4):175-7
35. Germishuys P.J. (2004) Intradermal testing on patients with putative allergic reactions to local anaesthetics – analysis of 611 cases. *Current Allergy & Clinical Immunology Vol 17, No. 1*: 28-30
36. Giovannitti J.A., Bennett C.R. (1979) Assessment of allergy to local anesthetics. *J Am Dent Assoc* 98: 701-706
37. Glinert R.J., Zachary C.B. (1991) Local Anesthetic Allergy. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 491-496
38. Götz A., Stolz W., Vieluf D., Przybilla B., Landthaler M., Ring J. (1994) Rezidivierendes Quincke-Ödem und Urtikaria bei Überempfindlichkeit gegen Natriumbenzoat. *Allergo* 3/6: 307-312
39. Haas D. A. (2002) An Update on Local Anesthetics in Dentistry *J Can Dent Assoc* 68(9): 546-51
40. Hardwick N., King C.M. (1994) Contact allergy to lignocaine with crossreaction to bupivacaine. *Contact Dermatitis* 30: 245-246
41. Hawkins JM, Moore PA. (2002) Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am.* 46(4): 719-32
42. Hein U., Chantraine-Hess S., Worm M., Zuberbier T., Henz B.M. (1999) Evaluation of Systemic Provocation Tests in Patients with Suspected Al-

- lergic and Pseudoallergic Drug Reactions. *Acta Derm Venereol* 79: 139-142
43. Herrmann D. (1992) Bewertung des Allergierisikos gegenüber zahnärztlichen Medikamenten und Materialien. *ZWR* 101/5: 336-345
  44. Hidding J., Khoury F. (1991) Allgemeine Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie. *Dtsch Zahnärztl Z* 46: 834-836
  45. Hodgson T.A., Shirlaw P.J., Challacombe S.J. (1993) Skin testing after anaphylactoid reactions to dental local anesthetics. *Oral Surgery* 75/6: 706-711
  46. Hoffmann J., Alfter G., Mühlbach C., Schwenzer N. (1998) Zwischenfälle in der zahnärztlichen Praxis – Ergebnisse einer Umfrage in Baden-Württemberg. *Quintessenz* 49/1: 81-86
  47. Hoigné R., Schlumberger, Vervloet D., Zoppi M. (1993) Epidemiology of allergic drug reactions. In: Burr M., Hanson L., Shakib F.: Epidemiology of clinical allergy. *Monogr. Allergy* 31: 147-170
  48. Incaudo G., Schatz M., Patterson R., Rosenberg M., Yamamoto F., Hamburger R.N. (1978) Administration of local anesthetics to patients with a history of prior adverse reaction. *J Allergy Clin Immunol* 61: 339-345
  49. Jacobsen R.B., Borch J.E., Binslev-Jensen C. (2005) Hypersensitivity to local anaesthetics. *Allergy* 60 (2): 262-4
  50. Johnson W.T., DeStigter T. (1983) Hypersensitivity to procaine, tetracaine, mepivacaine, and methylparaben: report of a case. *J Am Dent Assoc* 106: 53-56
  51. Kennedy K.S., Cave R.H. (1986) Anaphylactic Reaction to Lidocaine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 671-673
  52. Kimmel K. (2001) Schmerzausschaltung keine routinemäßige Nebensache. *Zahnärztliche Mitteilungen* 3: 26
  53. Kleemann A., Engel J. (1999) *Pharmaceutical Substances*. Thieme Verlag, Stuttgart.
  54. Klein C.E., Gall H. (1991) Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 25: 45-48
  55. Kleinhans M., Böer A., Kaufmann R., Boehncke W.-H. (2004) Fixed drug eruption caused bei articaine. *Allergy* 59: 117
  56. Knoll-Köhler E., Knoll B. (2000) LA. In: Estler C-J : *Pharmakologie und Toxikologie* (179 –191). Schattauer Verlag, Stuttgart.

57. Kurth B.-M. (2004) Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme des deutschen Gesundheitswesens und mögliche Steuerungsmechanismen. *Robert Koch Institut Berlin*: <http://www.rki.de>
58. Kohase H., Umino M. (2004) Allergic reaction to epinephrine in 2 % lidocaine: two case reports. *Anesth Prog.* 51: 134-137
59. Macy E., Schatz M., Zeiger R.S. (2002) Immediate hypersensitivity to methylparaben causing false-positive results of local anesthetic skin testing or provocative dose testing. *Permanente J.* 6: 17-21
60. Macy E. (2003) Local anesthetic adverse reaction evaluations: the role of the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* Oct; 91 ( ): 319-20
61. Mathias B., Lasek R., Piper C. (1994) Allergische und pseudo-allergische Nebenwirkungen von ACE-Hemmern. *Allergologie* 17: 457-462
62. Maucher O.M., Rußwurm R. (1985) Pseudoallergische Reaktionen auf Arzneimittel. *Immun Infekt* 13: 185-192
63. McLure H.A., Rubin A.P. (2005) Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 71 (3): 59-74
64. Meechan J. (1998) How to avoid local anaesthetic toxicity. *Br Dent J* 184/7: 334-335
65. Merk H.F. (1993) Allergische Arzneimittelreaktionen der Haut. In: *Allergische und pseudoallergische Arzneimittelreaktionen*. Blackwell Wissenschaft, Berlin, S 1-18.
66. Milgrom P., Fiset L. (1986) Local anaesthetic adverse effects and other emergency problems in general dental practice. *Int Dent J* 36: 71-76
67. Monoret-Vautrin D.(1985) Les reactions adverses aux anesthésiques locaux. *Allergie Immunol* 17 : 365
68. Munoz-Bellido F.J., Bellido J., Juan J.L., Moyano J.C., Alvarez M. (1996) Adverse reaction to bupivacaine. *Allergy* 51: 515-518
69. Mutschler E., Schäfer-Korting M. (1996) Arzneimittelwirkungen. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
70. Naguib M., Magboul M.M.A., Samarkandi A.H., Attia M. (1998) Adverse Effects and Drug Interactions Associated with Local and Regional Anaesthesia. *Drug Safety* 18/4: 221-250
71. Nentwig G.-H. (2000) Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde. *CD-Rom*: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Thieme Verlag, Stuttgart.

72. Nettis E., Napoli G., Ferrannini A., Tursi A. (2001) The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91 (4): 402-5
73. Orasch C.E., Helbing A., Zanni M.P., Yawalkar N., Hari Y., Pichler W.J. (1999) T-cell reaction to local anaesthetics: relationship to angioedema and urticaria after subcutaneous application – patch testing and LTT in patients with adverse reaction to local anaesthetics. *Clin Exp Allergy* 29/11: 1549-1554
74. Polley S. (2003) Zur Relevanz von Prick-, Intrakutan- und Expositionstestungen von Lokalanästhetika: Ergebnisse bei 110 Patienten mit Verdacht auf Lokalanästhetika-Unverträglichkeit. *Dissertations-Kurzfassung aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*: <http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2003/3767/pdf/diss02-145.pdf>
75. Prieto A., Herrero T., Rubio M., Torneo P., Baeza M.L., Villosio A., Perez C., De Barrio M. (2005) Urticaria due to mepivacaine with tolerance to lidocaine and bupivacaine. *Allergy* 60 (2): 261-2
76. Przybilla B., Fuchs T., Ippen H., Kalveram K.J., Kapp A., Merk H.F., Ring J., Schauder S., Schmutzler W., Schöpf E., Schulz K.-H., Vieluf D., de Weck A.L. (1991) Empfehlungen für die Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergologie* 14/2: 58-60
77. Przybilla B., Ruëff F. (2000) Allergie und Atopie – eine Begriffsbestimmung. In: Moll I. : *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend* (113-115). Springer Verlag, Heidelberg
78. Rader S., Pfeuffer P., Raith P., Bröcker E.-B., Trautmann A. (2003) Diagnostik und Reexposition bei LA-Unverträglichkeit. *Allergologie* 26/10: 423-428
79. Rahn R., Jakobs W. (2001) Häufigkeit von Nebenwirkungen bei zahnärztlicher Lokalanästhesie. *Oralchir J* 1: 33
80. Rahn R. (2003) *Zahnärztliche Lokalanästhesie*. Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden.
81. Ring J. (1981) Ätiopathogenese pseudoallergischer (anaphylaktoider) Reaktionen. *Allergologie* 4/4: 174-183
82. Ring J. (1985) Pseudo-allergische Arzneimittelreaktionen: Überlegungen zur Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik am Beispiel von Röntgenkontrastmitteln und LA. *Allergologie* 8/8: 342-350
83. Ring J., Galosi A., Przybilla B. (1986) "Reverse placebo provocation" in the diagnosis of anaphylactoid reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 77: 225

84. Ring J. (1987) Diagnostik von Arzneimittel-bedingten Unverträglichkeitsreaktionen. *Hautarzt* 38: 16-22
85. Ring J. (1995) *Angewandte Allergologie*. MMV Medizin Verlag, München.
86. Reynolds F. (1987) Adverse effects of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 59: 78-95
87. Ruëff F., Przybilla B. (1997) Lokalanästhetika-Unverträglichkeit. *Allergologie* 20/8: 385-392
88. Ruëff F., Vieluf I. (2000) Naturlatexallergie. In: Bergmann K.-C.: *Praktische Allergologische Diagnostik* (276-287). Steinkopff Verlag, Darmstadt.
89. Ruëff F., Kick G., Przybilla B. (2000) Besondere Provokationstests mit Arzneistoffen. In: Bergmann K.-C.: *Praktische Allergologische Diagnostik* (148-154). Steinkopff Verlag, Darmstadt.
90. Rummel W. (1996) Desinfektionsmittel. In : Forth W. et al.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studierende der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* (782-787). Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg.
91. Ruzicka T., Gerstmeier M., Ring J. (1986) Lokalanästhetika-Allergie. *Z Hautkr* 62/6: 455-460
92. Sachs B., Merk H.F., Hertl M. (2000) Charakterisierung von T-Lymphozyten als diagnostisches Mittel bei allergischen Arzneimittelreaktionen. In: Moll I: *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*. Springer Verlag, Heidelberg.
93. Schatz M. (1984) Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 74/4: 606-616
94. Schug S.A., Ritchie J.E. (1999) Local anesthetics. In: Aronson J. K.: *Side effects of drugs annual* 22, 134-145. Elsevier, Amsterdam.
95. Schlumberger H.D. (1983) Pseudoallergische Reaktionen auf Arzneimittel. *Kliniker* 12: 586-601
96. Schwartz H.J., Sher T.H. (1985) Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 75/4: 525-527
97. Sidhu S.K., Shaw S., Wilkinson J.D. (1999) A 10-Year Retrospective Study on Benzocaine Allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermatitis* 10/2: 57-61
98. Sindel L.J., DeShazo R.D. (1991) Accidents Resulting from Local Anesthetics. *Clin Rev Allergy* 9: 379-395

99. Simon R.A., Green L., Stevenson D.D. (1982) The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population *J Allergy Clin Immunol* 69: 118
100. Simon R.A. (1984) Adverse reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol* 74/4: 623-630
101. Simon J.C., Pflieger, Martin S., Krüger A. Schöpf E. (2000) Hauttests und in vitro Tests bei allergischen Arzneimittelreaktionen. In: Moll I.: *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend* (150-153). Springer Verlag, Heidelberg.
102. Stoelting R.K. (1983) Allergic Reactions during Anaesthesia. *Anesth Analg* 62: 341-356
103. Schulz-Stubner S. (2004) Panic attacks and hyperventilation may mimic local anesthesia toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29 (6): 617-8
104. Thakur B.K., Murali M.R. (1995) EMLA cream-induced allergic contact dermatitis: a role for prilocaine as an immunogen. *J Allergy Clin Immunol* 95: 776-778
105. Toogood J.H. (1988) Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J allergy Clin. Immunol* 81: 1-5
106. Torres M.J. (1995) Fixed drug eruption induced by mepivacaine. *J Allergy Clin Immunol* 96: 130-131
107. Troise C., Voltini S., Minale P., Modena P., Negrini A.C. (1998) Management of patients at risk for adverse reactions to local anesthetics: Analysis of 386 cases. *Invest Allergol Clin Immunol* 8/3: 172-175
108. Verrill P.J. (1975) Adverse reactions to local anaesthetics and vasoconstrictor drugs. *Practitioner* 214: 380-387
109. Vieluf D. (2000) Arzneimittelreaktionen. In: Bergmann K.-C.: *Praktische Allergologische Diagnostik* (224-242). Steinkopff Verlag, Darmstadt.
110. Vigan M. (2001) Comment explorer un malade suspect d'être allergique à un anesthésique local? *Ann Dermatol Veneréol* 128: 292-9
111. Wasserfallen J.-B., Frei P.C. (1995) Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetics. *Allergy* 50: 162-165
112. Weber, T. (1997), *Memorix Zahnmedizin*, Chapman & Hall, London, UK
113. Weiss M.E. (1992) Drug allergy. *Clinical Allergy* 76/4: 857-882

114. Wildsmith A.W., Mason A., McKinnon R.P., Rae S.M. (1998) Alleged allergy to local anaesthetic drugs. *Br Dent J* 184/10: 507-510
115. Wilson A.W., Deacock S., Downie I.P., Zaki G. (2000) Allergy to local anaesthetic: the importance of a thorough investigation. *Br Dent J* 188/3: 120-122
116. Zink W., Graf B. M. (2003) Toxikologie der Lokalanästhetika, Pathomechanismen – Klinik – Therapie. *Anaesthesist* 52: 1102–1123

## 9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G. Plewig für die Möglichkeit, diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. B. Przybilla gilt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. F. Ruëff danke ich ganz herzlich für die ständige und freundliche Betreuung meiner Arbeit. Sie hat durch ihre richtungsweisenden Vorschläge und konstruktiven Anmerkungen das Entstehen der Arbeit außerordentlich unterstützt. Ihr unermüdliches Interesse am Gelingen der Dissertation war mir eine sehr große Hilfe.

Ich bedanke mich sehr bei Herrn Dr. Michael Wiseman aus dem Leibniz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Er hat mich in allen Fragen zur statistischen Auswertung der Daten mit SPSS beraten.

Die bereitwillige Unterstützung durch die Mitarbeiterinnen der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie hat diese vorliegende Arbeit erst möglich gemacht.