

Verdenking op allergie voor een lokaal anestheticum

HOE VAAK WORDT ALLERGIE BEWEZEN?

Ron A. Tupker, Marloes Fransen en Esther J. van Zuuren

- DOEL** Onderzoeken hoe vaak allergie voor lokale anesthetica bewezen kon worden bij patiënten die verwezen waren met een verdenking hierop.
- OPZET** Retrospectieve multicentrische patiëntenserie.
- METHODE** Van 2 ziekenhuizen werden alle patiënten geselecteerd die in de periode 2004-2013 waren gezien wegens een mogelijke allergie voor lokale anesthetica. Hun dossiers werden geanalyseerd op het vermoedelijke type allergische reactie en op de allergietesten die waren uitgevoerd. Onderscheid werd gemaakt tussen huidpriktesten, intradermale testen, subcutane provocatietesten en epicutane testen (plakproeven).
- RESULTATEN** Er werden 53 patiënten geïncludeerd. Het vaakst waren klachten gemeld van duizeligheid ($n = 14$) en collaps ($n = 12$). Bij 25 patiënten waren zichtbare verschijnselen waargenomen in de vorm van urticaria, oedeem of roodheid, en bij 2 patiënten een tensiedaling. Met provocatietesten kon bij 4 patiënten een IgE-gemedieerde reactie aangetoond worden. Huidpriktesten en intradermale testen bleken een allergie niet te kunnen bevestigen. Bij 1 patiënt werd met epicutane testen een allergie van het vertraagde type vastgesteld.
- CONCLUSIE** IgE-gemedieerde allergische reacties en reacties van het vertraagde type op lokale anesthetica komen weinig voor. IgE-gemedieerde reacties kunnen worden aangetoond door provocatietesten. Voor het aantonen van een allergie van het vertraagde type worden plakproeven gebruikt.

Lokale verdovingen worden dagelijks toegediend door tandartsen en artsen in vele vakgebieden. Wereldwijd worden elke dag meer dan 5 miljoen injecties met een lokaal anestheticum gegeven.¹ Desondanks komen bijwerkingen maar zelden voor. Meestal gaat het daarbij om vasovagale reacties, en slechts zelden om een IgE-gemedieerde allergische reactie.²

Bij een reactie op een lokaal anestheticum zijn artsen en patiënten beducht voor een IgE-gemedieerde allergie vanwege de potentiële ernst van deze reacties. Het doel van allergietesten bij deze patiënten is het aantonen of uitsluiten van een IgE-gemedieerde reactie en het vinden van een veilig alternatief.

Veel patiënten worden naar de allergoloog of dermatoloog verwezen met de vraag of zij allergisch zijn voor lokale anesthetica, maar de incidentie van een bewezen allergie daarvoor is erg laag volgens de huidige literatuur. Van patiënten die met deze vraag waren verwezen onderzochten wij retrospectief in 2 klinieken hoe vaak een allergie voor lokale anesthetica bewezen kon worden. Tevens geven wij in dit artikel een overzicht van de huidige stand van zaken van de diagnostiek, en aanwijzingen voor de dagelijkse praktijk.

St. Antonius Ziekenhuis, afd. Dermatologie, Nieuwegein.

Dr. R.A. Tupker, dermatoloog; drs. M. Fransen, anios dermatologie (thans: aios dermatologie, MUMC, Maastricht).

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Huidziekten, Leiden.

Drs. E.J. van Zuuren, dermatoloog.

Contactpersoon: dr. R.A. Tupker (r.tupker@planet.nl).

TABEL 1 Anamnestic geregistreerde objectieve en subjectieve reacties op lokale anesthesie die aanleiding waren voor diagnostisch onderzoek naar allergie

klacht	aantal keer gemeld*
objectief	
daling bloeddruk	2
daling ademhalingsfrequentie	3
collaps	12
slaperig, geeuwen	2
spraakveranderingen	2
trekkingen	1
zweten	5
braken	1
urticaria over gehele lichaam	1
roodheid over gehele lichaam	6
roodheid en jeuk bij insteekopening	8
oedeem bij insteekopening	13
rood en gezwollen gelaat	5
rood gelaat	2
roodheid en zwelling van de borst	1
jeukende huiduitslag	1
subjectief	
tintelingen mond en/of lippen	6
zwart voor de ogen	2
zwaar gevoel extremiteiten	2
visusstoornissen	2
slikklachten	3
duizeligheid	14
misselijkheid	5
koortsig gevoel	2
pijn op de borst	3
palpataties	10
hoofdpijn	1
jeuk zonder huidafwijkingen	2
uitstralende pijn	4
benauwdheid	9

* Van 53 patiënten werden gegevens geanalyseerd. Per patiënt kunnen meerdere klachten geregistreerd zijn. Het totaal aantal objectieve en subjectieve reacties is daardoor hoger dan het aantal geïncludeerde patiënten.

MATERIAAL EN METHODE

PATIËNTESELECTIE

In het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein werden patiënten voor de periode 2004-2011 retrospectief getraceerd met de diagnose-behandelcombinatie(DBC)-code. Selectie vond plaats op de diagnose 'allergie' en behande-

ling 'dagbehandeling'. Hieruit werden door beoordeling van de dossiers patiënten geselecteerd die getest waren op allergie voor lokale anesthetica.

In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werd van alle patiënten die in de periode 2008-2013 het allergiesprekeuur hadden bezocht, retrospectief nagegaan of zij verwezen waren naar aanleiding van een reactie op een lokaal anestheticum; hiervoor werden alle allergiedossiers in het elektronisch patiëntdossier (EPD: Mirador van 2008 tot mei 2011 en daarna EZIS tot eind 2013) beoordeeld.

Dermatologen van beide centra beoordeelden aan de hand van de gegevens uit de verwijzingen het risico op een allergische reactie bij een volgende verdoving. Als dat risico zo groot was dat de dermatologen uitsluiting van een allergie billijk achtten, werden diagnostische testen verricht. De symptomen die deze patiënten vertoonden in reactie op lokale anesthesie waren zeer divers (tabel 1).

De volgende patiëntgegevens werden genoteerd: geslacht, leeftijd, atopie-status, jaar van de reactie, het betreffende lokale anestheticum, symptomen van de reactie, jaar van diagnostiek, uitgevoerde diagnostische testen en testuitslagen.

DIAGNOSTIEK

Van alle patiënten werd op basis van de anamnese en de klinische gegevens individueel bepaald welk type allergische reactie zij mogelijk vertoond hadden en voor welke testen zij in aanmerking kwamen om een eventuele allergie te bevestigen. Een IgE-gemedieerde reactie kan worden aangetoond met huidpriktesten, intradermale testen en provocatietesten. Bij een reactie van het vertraagde type komen epicutane testen (plakproeven) in aanmerking.

Uitvoering van de testen Huidpriktesten werden uitgevoerd op de volaire zijde van de onderarmen. De test is positief als er na 15 min een kwaddel van ≥ 3 mm diameter zichtbaar is.³ Bij intradermale testen werd 0,05 ml intradermaal geïnjecteerd volgens oplopende concentraties, in een verdunningsreeks van 1:10.000-1:1000-1:100 of onverdund.⁴ Provocatietesten bestonden uit subcutane injecties van 0,5-1,0 ml onverdund lokaal anestheticum in de volaire zijden van de onderarmen.⁴ De epicutane testen werden uitgevoerd volgens Europese richtlijnen.⁵ Naast de Europese standaardreeks werd een lokaal-anestheticumreeks getest. In het LUMC werden epicutane testen met lokale anesthetica vaak routinematig uitgevoerd, ook als de symptomen wezen op een IgE-gemedieerde reactie, om een reactie van het vertraagde type uit te sluiten of aan te tonen. Reacties werden afgelezen na 48 en 72 h en gegradeerd volgens de richtlijn.⁵

TABEL 2 Kenmerken van 4 patiënten die een positieve reactie vertoonden op een subcutane provocatietest met een lokaal anestheticum

kenmerk	patiënt			
	A	B	C	D
leeftijd in jaren	58	20	18	12
geslacht	♀	♀	♂	♂
anestheticum*	lidocaïne	lidocaïne	articaïne	articaïne
klinische reactie	roodheid, jeuk en oedeem bij insteekopening	tensiedaling roodheid verspreid over het lichaam tintelingen rond mond en lippen	slaperigheid roodheid, jeuk en oedeem bij insteekopening	roodheid, jeuk en oedeem bij insteekopening
huidpriktest	niet uitgevoerd	niet uitgevoerd	niet uitgevoerd	niet uitgevoerd
reactie op intradermale test	negatief	negatief	negatief	negatief
reactie op subcutane provocatie				
lidocaïne	negatief	niet getest	negatief	negatief
prilocaine	lokaal niet-jeukende vlakke kwaddel; benauwd gevoel; tintelingen voeten	negatief	negatief	niet getest
articaïne	urticariële eruptie beide onderarmen strekzijde	lokale roodheid, gepaard gaand met tintelingen van de lippen, hoofdpijn en misselijkheid	lokale roodheid	lokale urticariële plaque

* Vermeld is het middel waarop de patiënt een reactie vertoonde die aanleiding was voor een verdenking op allergie.

RESULTATEN

PATIËNTEN

In totaal werden 53 patiënten geselecteerd bij wie allergietesten met een lokaal anestheticum waren uitgevoerd. Van deze patiënten waren 22 afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis en 31 uit het LUMC. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 42 jaar (uitersten: 9-86). De meerderheid bestond uit vrouwen (n = 41). Volgens de gegevens uit de patiëntendossiers waren de meeste reacties opgetreden na gebruik van lidocaïne (24 reacties) en articaïne (20 reacties).

De meest voorkomende reacties op lokale anesthetica waren een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid en collaps (zie tabel 1). Bij 6 patiënten was er een combinatie van deze symptomen, en 2 patiënten hadden een tensiedaling. Zichtbare afwijkingen zoals urticaria, oedeem en roodheid werden 36 keer gerapporteerd bij 25 patiënten.

DIAGNOSTIEK

Bij 30 patiënten waren huidpriktesten uitgevoerd. Er waren 3 positieve reacties, namelijk op levobupivacaïne, lidocaïne en prilocaïne, waarvan 2 bij dezelfde patiënt. Bij deze patiënten waren vervolgens intradermale testen

en subcutane provocatietesten uitgevoerd, die negatief bleken te zijn.

Bij 49 patiënten waren intradermale testen met de verdunningsreeks uitgevoerd. Bij 25 van deze 49 patiënten was het middel onverdund getest. Er waren 2 patiënten met een positieve testuitslag (beide op articaïne) bij onverdund testen.

Subcutane provocatietesten waren uitgevoerd bij 32 patiënten, van wie er 4 een positieve reactie vertoonden (tabel 2). Bij deze 4 patiënten waren reacties op lidocaïne of articaïne de reden voor een allergietest. Bij patiënt A was die reactie een jeukende, rode zwelling aan handen en voeten 15 min na injectie van lidocaïne. Bij patiënt B werd een alternatief lokaal anestheticum getest na een anamnestiche IgE-gemedieerde reactie op lidocaïne. Patiënt C werd verwezen vanwege geeuwen, slaperigheid en een jeukende, rode zwelling ter plaatse van de verdoving met articaïne. Patiënt D had een jeukende, rode zwelling ter plaatse van de verdoving met articaïne voorafgaand aan een dermatologische ingreep.

Epicutane testen waren uitgevoerd bij 27 patiënten. Bij deze 27 patiënten waren lokale anesthetica getest en bij 6 patiënten was tevens de Europese standaardreeks toege-

past. 1 patiënt had een positieve reactie (graad 1+) op articaïne. Uit de geraadpleegde gegevens bleek dat deze patiënt 1 dag na verdoving met articaïne door een kaakchirurg een rode uitslag in het gelaat en op de romp had gehad.

BESCHOUWING

Allergie voor lokale anesthetica is lastig te diagnosticeren omdat er diverse reacties mogelijk zijn, gebaseerd op verschillende mechanismen: IgE-gemedieerde allergische reacties, allergische reacties van het vertraagde type, toxische reacties en 'pseudo-allergische' reacties.¹ Een tweede probleem is dat deze reacties een grote mate van overlap in de symptomen vertonen (tabel 3).

IGE-GEMEDIEERDE REACTIE

In de huidige studie werden urticaria, oedeem of roodheid 36 keer gerapporteerd bij 25 patiënten (zie tabel 1). Hoewel deze verschijnselen kunnen passen bij een IgE-gemedieerde reactie, kon een dergelijke reactie maar bij 4 patiënten aangetoond worden met subcutane provocatietesten (zie tabel 2).

Overeenkomstige data zijn te vinden in de literatuur. Bij een studie met 177 patiënten kon slechts bij 2 patiënten een IgE-gemedieerde allergie bevestigd worden met subcutane provocatie; de uitslag van huidpriktesten en intradermale testen was negatief.⁶ Negatieve huidpriktesten en intradermale testen werden ook gevonden in een andere studie onder 135 patiënten. Subcutane provocatie kon slechts bij 1 van de 135 patiënten de klachten reproduceren.⁷

De incidentie van IgE-gemedieerde reacties op lokale

TABEL 3 Symptomatologie van de typen reacties die kunnen optreden na toediening van lokale anesthetica

reactietype	interval tussen toediening en symptomen	objectieve verschijnselen	subjectieve verschijnselen
IgE-gemedieerde reactie	meestal \leq 1 h, soms tot 6 h na toediening	urticaria angio-oedeem dyspneu braken tachycardie aritmie collaps hypotensie shock	warmte-gevoel misselijkheid duizeligheid hoofdpijn
vertraagd-type-reactie	1-48 h	lokale roodheid of oedeem (soms ook buiten de injectieplaats)	jeuk
toxische reactie	meestal \leq 1 h	spraakstoornissen convulsies lethargie hypotensie lage adem- of hartfrequentie aritmie tremoren epileptiforme aanval	tintelingen van lippen, tong of mond metaalsmaak duizeligheid oorsuizen misselijkheid visuele en auditieve verstoringen
pseudo-allergische reactie	meestal \leq 1 h	urticaria angio-oedeem bleekheid hyperventilatie dyspneu braken hyperhidrosis tachycardie aritmie vasovagale collaps	warmte-gevoel misselijkheid duizeligheid hoofdpijn transpireren

anesthetica wordt geschat op minder dan 1% van alle gerapporteerde reacties.² Er zijn geen specifieke IgE-testen beschikbaar voor lokale anesthetica.

De huidtests die wij in de methode-sectie beschreven, zijn gebaseerd op oude literatuur.^{4,6} Het is niet uit te sluiten dat de intradermale testen in onze populatie fout-negatieve en fout-positieve uitslagen hebben gegeven. Recente richtlijnen adviseren om geen intradermale testen uit te voeren, omdat de additionele bijdrage aan de diagnostiek gering is en de procedure nogal pijnlijk kan zijn.^{2,8}

Alle richtlijnen adviseren om onafhankelijk van de uitslag van huidpriktesten of intradermale testen subcutane provocaties te verrichten.^{2,8,9} Wanneer er dan inderdaad een positieve reactie gevonden wordt, is het belangrijk om vervolgens een provocatie te verrichten met een alternatief lokaal anestheticum, met het oog op een toekomstige behandeling bij de patiënt.^{2,8,9}

Bij 3 van de 4 patiënten in ons onderzoek met een positieve testuitslag was de provocatietest uitgevoerd met het verdachte anestheticum (zie tabel 2). Bij 2 patiënten kon de allergie bevestigd worden, bij de 3e patiënt bleken juist de andere lokale anesthetica een positieve reactie uit te lokken. Hoewel de provocatietest als gouden standaard wordt gezien, sluit een negatieve uitkomst een allergie niet geheel uit.¹⁰ Hoewel bovengenoemde gegevens de indruk wekken dat alleen zichtbare huidreacties voorspellend zijn voor allergie, is het belangrijk te beseffen dat afwezigheid van zichtbare reacties als urticaria, roodheid en oedeem een IgE-gemedieerde allergie geenszins uitsluit.¹¹

REACTIES VAN HET VERTRAAGDE TYPE

Bij 1 patiënt werd middels epicutane testen een reactie van het vertraagde type aangetoond. Vertraagd-type-reacties vertonen meestal een ander tijdsbeloop (optreden tussen 1 en 48 h na toediening) en een ander klachtenpatroon dan IgE-gemedieerde reacties (zie tabel 3).^{8,12} Waarschijnlijk is ook dit type reactie zeldzaam.¹³

TOXISCHE REACTIE

Naast de IgE-gemedieerde en het vertraagde type allergische reacties kan er sprake zijn van een toxische reactie, als het lokale anestheticum in een te hoge dosis of intravasculair is toegediend.¹⁴ Het gaat daarbij om niet-zichtbare reacties (zie tabel 3). Deze reacties worden vooral gezien bij regionale anesthesie. Maatregelen die het risico hierop zo veel mogelijk beperken zijn onder meer een zo klein mogelijke hoeveelheid anestheticum toedienen, gecombineerd met epinefrine, en aspireren alvorens te injecteren.¹⁴

- **IgE-gemedieerde allergische reacties na toediening van een lokaal anestheticum zijn uitermate zeldzaam en worden gekenmerkt door objectiveerbare verschijnselen.**
- **Subcutane provocatietesten zijn de gouden standaard voor het aantonen van IgE-gemedieerde reacties.**
- **Bij een verdenking op allergische reacties van het vertraagde type gebruikt men epicutane allergietesten.**
- **Reacties op lokale anesthetica zijn vaak het gevolg van pseudo-allergische reacties.**
- **Bij een pseudo-allergische reactie volstaat het in de meeste gevallen om de patiënt gerust te stellen en uitleg te geven.**

PSEUDO-ALLERGISCHE REACTIES

Het pathofysiologische mechanisme van pseudo-allergische reacties is divers en niet geheel opgehelderd.¹ Tot de groep van de 'pseudo-allergische reacties' behoren onder meer vasovagale reacties.¹ Bij een pseudo-allergische reactie kan men met de provocatietest de door de patiënt beschreven klachten oproepen. Psychomotorische of vasovagale reacties zijn uit te sluiten door de patiënt geblindeerd ('single-blinded') te testen en een placebo toe te voegen aan de middelen van de testreeks, zodat subjectieve klachten beter geïnterpreteerd kunnen worden.¹¹

BEPERKINGEN VAN DIT ONDERZOEK

Een belangrijke beperking van dit onderzoek is de retrospectieve opzet. Het doel van het onderzoek was om in te schatten bij welk deel van de patiënten die verwezen werden in verband met verdenking op allergie inderdaad een allergie aangetoond kon worden. De retrospectieve opzet kan geresulteerd hebben in percentages bewezen allergie die niet overeenkomen met de werkelijke situatie. Een bijkomend nadeel zou kunnen zijn dat de registratiesystemen in de 2 deelnemende centra verschillend waren. In Nieuwegein werden patiënten geselecteerd op basis van de DBC, terwijl in Leiden elektronische dossiers werden geselecteerd op het criterium 'allergie lokaal anestheticum'. Bij beide registratiesystemen kan er sprake zijn van foutieve opslag, met het risico van onderrapportage.

Een ander potentieel probleem is de wijze waarop de dermatologen besloten om bij een bepaalde patiënt tot diagnostiek over te gaan. In beide centra werden patiënten gezien op verzoek van de verwijzer om een IgE-gemedieerde allergie uit te sluiten dan wel aan te tonen. Bij ongeveer de helft van de patiënten ging het om objectiveerbare klachten passend bij allergie, zoals roodheid, zwelling en tensiedaling, maar bij de andere helft was

vooral sprake van subjectieve verschijnselen, zoals benauwdheid en duizeligheid.

Zoals gezegd hoeven IgE-gemedieerde reacties niet perse met zichtbare symptomen gepaard te gaan, wat het onderscheid tussen enerzijds een IgE-gemedieerde reactie en anderzijds een pseudo-allergische reactie sterk bemoeilijkt. De indicatie tot het uitvoeren van provocatietesten werd vooral bepaald door de ingeschatte kans op een IgE-gemedieerde reactie. Een prospectief cohort-onderzoek waarbij vooraf strikte selectiecriteria worden vastgesteld zal waarschijnlijk een betere afspiegeling

geven van het percentage patiënten bij wie een allergie daadwerkelijk aangetoond kan worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 23 april 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7556

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7556**

LITERATUUR

- 1 Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic reactions to local anaesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:190-200.
- 2 Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108:903-11.
- 3 Mailing H-J. Methods of skin testing. *Allergy*. 1993;48(Suppl. 14):55-6.
- 4 Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Drug allergy. Uppsala: Pharmacia & Upjohn; 1999. p. 8-10.
- 5 De Groot AC. Richtlijnen voor het verrichten van epicutaan allergologisch onderzoek in de perifere dermatologische praktijk. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 1996;6:8-15.
- 6 Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:933-7.
- 7 Harboe T, Guttormsen AB, Aarebrot S, Irgens A, Florvaag E. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:536-42.
- 8 Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
- 9 Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-12.
- 10 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-63.
- 11 Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:442-53.
- 12 Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1--drug allergy/hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63:616-9.
- 13 Klein CE, Gall H. Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis*. 1991;25:45-8.
- 14 Walsh A, Walsh S. Local anaesthesia and the dermatologist. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:337-43.