

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190656

Systemisk toksicitet ved lokalanalgetika

Karl Sebastian Johansson¹, Lotte Christine Groth Høgberg², Mikkel Bring Christensen¹, Tonny Studsgaard Petersen¹, Kim Dalhoff¹ & Søren Bøgevig¹

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V11190656

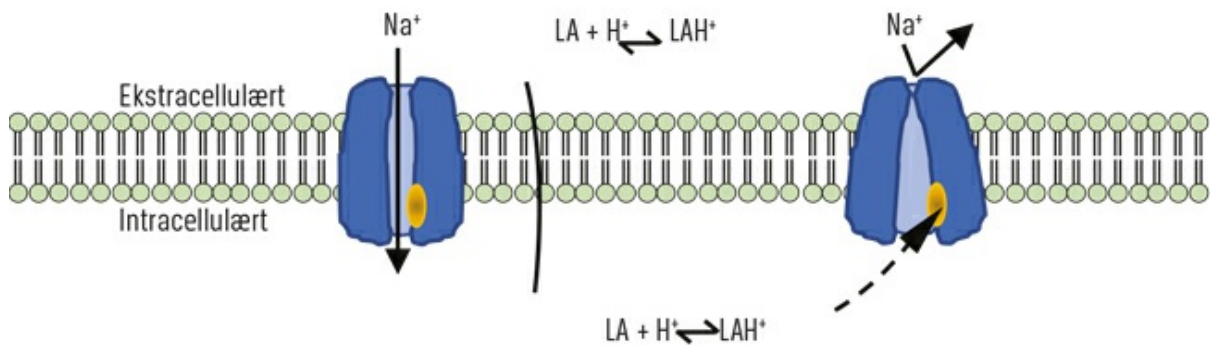
HOVEDBUDSKABER

- Forgiftning med lokalanalgetika giver typisk symptomer i centralnervesystemet og i værste fald hjertestop.
- Genoprettelse af kredsløbet er grundprincippet i behandlingen.
- Effekten af intravenøst givet lipidemulsion er tvivlsom, og andre behandlingsmodaliteter – herunder langvarig genoplivning – bør prioriteres.

Lokalanalgetika (LA) er udbredt som smertelindrende behandling og gives til hundredvis af patienter dagligt på og uden for hospitalerne i Danmark. Selvom lægemidlernes akutte toksiske virkninger har været kendt længe, kan de være svære at erkende i den kliniske situation [1]. I en amerikansk opgørelse fra 2017 var incidensen af systemisk toksicitet 3-9 pr. 10.000 nerveblokader, men hvor hyppigt tilstanden forekommer på danske hospitaler, vides ikke [2, 3]. I de seneste år er der publiceret flere større studier om emnet, og der har været international debat om den rette behandling – herunder anvendelse af intravenøst givet lipidemulsion (ILE). I denne artikel gennemgås systemisk toksicitet af LA, og hvordan den kan forebygges og behandles, herunder hvorvidt ILE bør være en del af behandlingen.

LA virker intracellulært ved en reversibel hæmning af den spændingsafhængige Na⁺-kanal, hvilket forhindrer aktionspotentialers udbredelse (Figur 1). I den kliniske hverdag bruges denne effekt primært til at blokere nerveledningen i smertefibre, men alle celler med spændingsafhængige natriumkanaler kan påvirkes [4].

FIGUR 1 / Skematisk fremstilling af påvirkning på den spændingsafhængige Na⁺-kanal. Den ikkeioniserede form af et lokalanalgetikum kan passere over cellemembranen og på ioniseret form binde sig til den intracellulære del af den spændingsafhængige Na⁺-kanal (α4-subunit) og herved inaktivere denne.



LA/LAH⁺ = lokalanalgetika på ikkeioniseret/ioniseret form.

SYMPTOMER VED SYSTEMISK TOKSICITET

Når LA redistribueres via kredsløbet, optages det i bl.a. hjernen og hjertet, som påvirkes, idet der her er en høj tilstedeværelse af spændingsafhængige Na⁺-kanaler. Ved stigende koncentrationer af LA i blodet kan der derfor optræde symptomer, som stammer fra disse organsystemer. Symptomerne – som bør opfattes som systemisk toksicitet/forgiftning – kan ses hurtigt ved f.eks. intravasal injektion (fra sekunder til få minutter) og infiltrationsanalgesi (fra få minutter til en time) eller langsommere ved depotinjektioner i f.eks. et knæ eller ved kontinuerlig infusion i et smertekateter (timer til døgn) [2]. I kliniske forsøg er symptomerne koncentrationsafhængige, idet symptomer fra centralnervesystemet (CNS) forekommer ved lavere koncentrationer, og de kardielle symptomer først ses ved højere koncentrationer [5]. I den kliniske situation debuterer patienterne således hyppigst med CNS-symptomer (43%), men debut med kardiovaskulære symptomer (24%) eller en kombination af kardiovaskulære symptomer og CNS-symptomer (33%) er også observeret [6].

CNS-påvirkningen sker pga. hæmning af inhibitoriske signalveje i hjernen, hvilket medfører en øget kortikal aktivitet. I kliniske forsøg beskrives generne som et kontinuum, der begynder med periorale paræstesier efterfulgt af svimmelhed samt syns- og høreforstyrrelser (tinnitus) [5]. Objektive tegn ses først ved højere koncentrationer og er karakteriseret af varierende grader af neuromuskulære symptomer såsom konfusion, påvirket tale, muskelsammentrækninger, tremor, nystagmus, bevidstløshed og til sidst generaliserede kramper [7].

I hjertemuskelcellerne vil udtalt blokade af spændingsafhængige Na⁺-kanaler, der normalt driver depolariseringen, føre til hypotension pga. nedsat kontraktilitet samt ledningsforstyrrelser med risiko for asystoli [5-8]. Typiske tilhørende ekg-forandringer er bradykardi, takykardi, breddeøget QRS-kompleks og forlænget QT-interval [5-8].



Pleuradrænanlæggelse. Interkostale injektioner med større mængder lokalanalgetika er hyppigt beskrevet som årsag til systemisk toksicitet.

KLINISKE TILSTANDE, DER KAN FORVEKLES MED SYSTEMISK TOKSICITET

Ved anvendelse af LA kan der til tider ses udtalte bivirkninger [7, 9]. Ved neuroaksiale blokader, f.eks. epidural- eller spinalblokade, er hypotension en almindelig bivirkning, som kan forveksles med systemisk toksicitet og omvendt [9]. Allergiske type 1-reaktioner over for LA af amidtypen er ekstremt sjældne, og anafylaksi er kun beskrevet i enkelte kasuistikker, men symptomerne kan ligeledes forveksles med systemisk toksicitet [10, 11]. Behandlingen af anafylaksi følger vanlige retningslinjer og omtales ikke yderligere her.

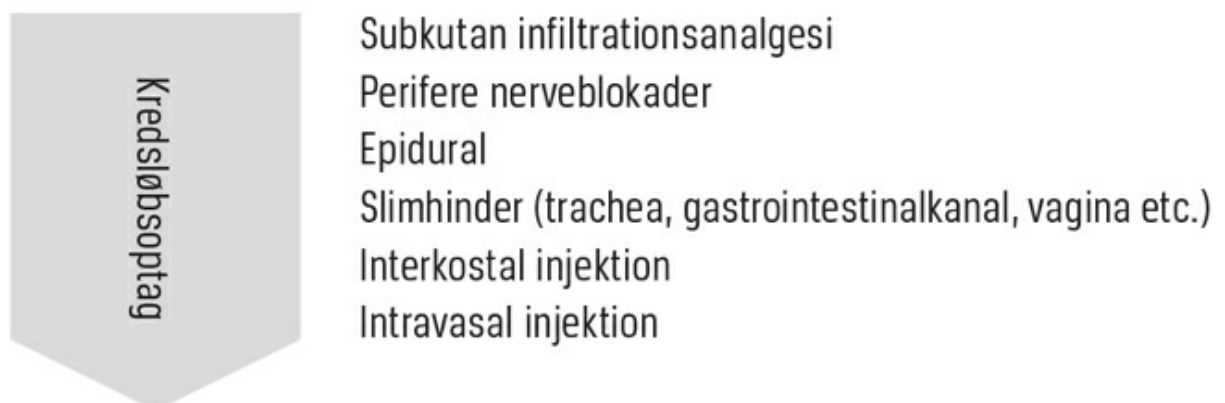
FOREBYGGELSE AF SYSTEMISK TOKSICITET

Risikoen for forgiftning kan minimeres ved at beregne maksimal dosis korrekt, fraktionere dosis, kombinere med vasokonstriktor (der forsinket udvaskningen/optagelsen) samt undgå intravasal injektion ved at aspirere inden injektion og injicere ultralydvejledt, hvor det er muligt [3, 12]. Ved brug af større doser LA anbefales anlæggelse af en intravenøs adgang, monitorering af vitalparametre samt adgang til assisteret ventilation og medicin til krampebehandling.

Maksimal dosis

Risikoen for forgiftning er ud over dosis afhængig af faktorer, der påvirker den systemiske LA-koncentration, herunder hastighed af indgift, proteinbinding, fedtopløselighed, ionisering samt injektionsstedet og lægemidlets diffusion herfra (Figur 2). Disse faktorer vanskeliggør prædiktionen af, hvor stor en dosis, der vil kunne udløse forgiftningssymptomer hos det enkelte individ [7, 9]. Yderligere skal man ved kombination af forskellige LA forvente en additiv virkning på den toksiske effekt. De anbefalede maksimaldoser i litteraturen er ikke entydige og bør kun være vejledende (f.eks. bupivacain 2-4 mg/kg, lidocain 4-7 mg/kg eller ropivacain 2-4 mg/kg) [7, 9, 13]. Patienttype, applikationssted, brug af vasokonstriktor og andre faktorer, der påvirker redistributionshastigheden, skal altid medregnes. Risikopatienter er ældre, neonatale, gravide og underernærede patienter samt patienter med hjertesvigt og/eller leversygdom. De typiske risikoscenarier inkluderer stor dosis (høj enkeltdosis, høj infusionshastighed, høj kumuleret dosis ved multiple doser f.eks. hvor både anæstesipersonale og kirurg administrerer lokalanalgetika), bedøvelse i svælg (spray), accidentielle intravaskulære injektioner, specielt i hoved-hals-regionen, hvor der hurtigt opnås høje koncentrationer i CNS, blinde/anatomisk landemærke-teknikker, f.eks. anlæggelse af pleuradræn og femoralis- eller pudendusblok.

FIGUR 2 / Diffusion fra injektionsstedet til systemkredsløbet. Diffusionshastigheden er stærkt afhængig af vævets vaskulariseringsgrad med store intra- og interindividuelle forskelle, men kan som regel nedsættes ved kombination med vasokonstriktor (f.eks. adrenalin).



BEHANDLING

Behandling af systemisk LA-toksicitet bør fokusere på hurtigt at få genoprettet kredsløbet, som ud over at sikre oxygenisering af vigtige væv også øger fordelingen af lægemidlet bl.a. til leveren, hvor det kan metaboliseres [8]. Patienter med lettere forgiftningssymptomer, f.eks. periorale prikkende paræstesier og svimmelhed, har sjældent behov for anden behandling end standsning af den igangværende eksponering (dvs. infusionen stoppes og topikal behandling på slimhinder/hud vaskes væk afhængigt af administrationsvej), og regelmæssig vurdering af vitalparametre og kontinuerlig kardiell monitorering indtil symptomerne er aftaget [2]. Ved sværere forgiftninger med både kardiovaskulær påvirkning og CNS-påvirkning er der ofte behov for overvågning og organspecifik behandling (se nedenfor) på et intensivafsnit, og observationstiden vil afhænge af bl.a. dosis, administrationsvej og lægemiddel [2].

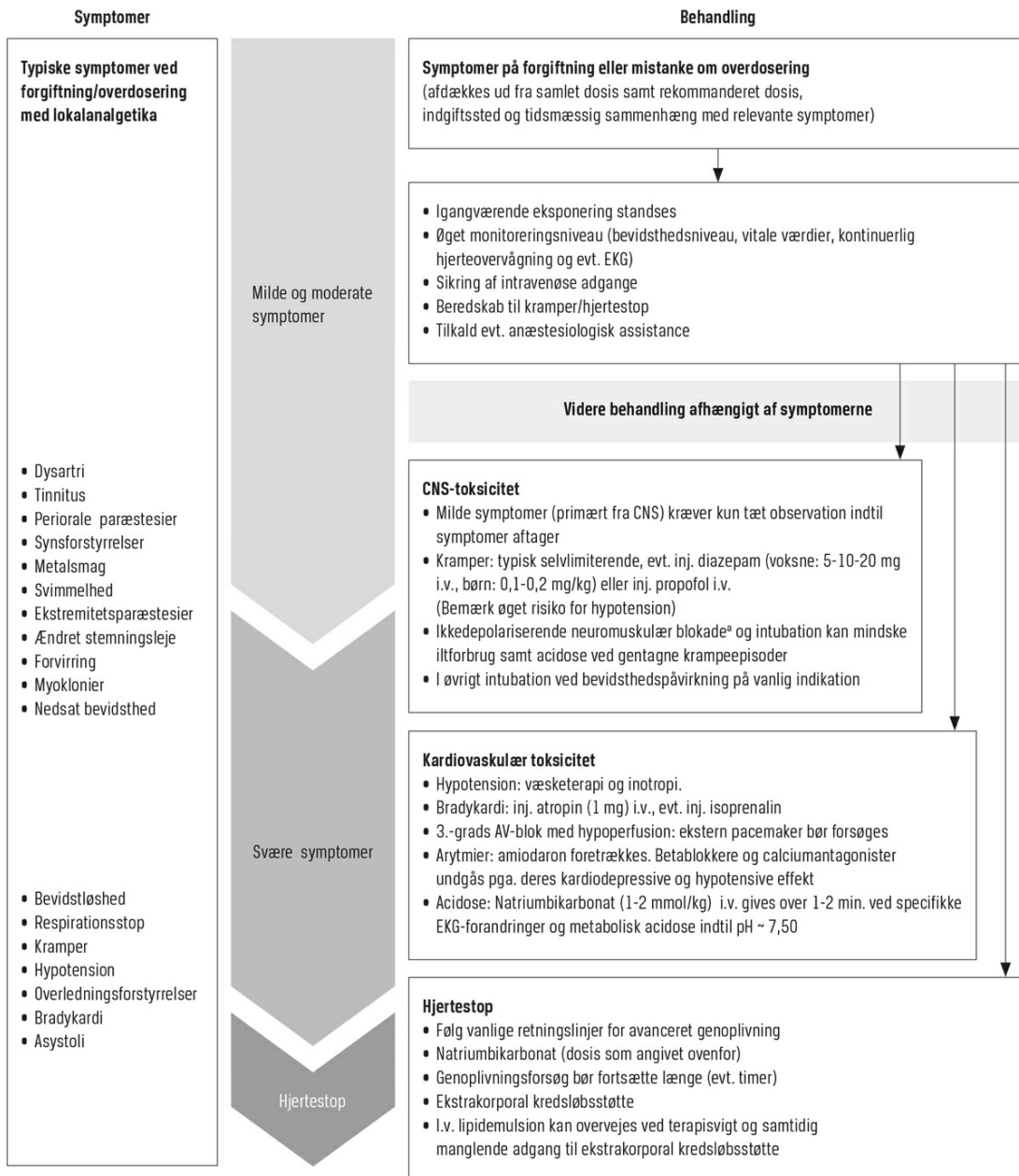
Centralnervesystem- og kardiotoxicitet

Kramper forårsaget af LA er oftest selvlimiterende, formentlig pga. hurtig redistribution. Da både respiratorisk og metabolisk acidose øger risikoen for CNS-toksicitet [14], bør kramper behandles hurtigt, hvorved cirkulatorisk kollaps og hjertestop muligvis kan undgås [7]. Førstevalg til behandlingen af kramperne er benzodiazepiner [2, 7]. Yderligere bør eventuel ledsagende hypoksi, hyperkapni, acidose og hyperkaliæmi korrigeres, da disse tilstande kan forværre de toksiske effekter, og tidlig behandling vil derfor ofte inkludere støttende/kontrolleret ventilation [14]. Natriumbikarbonat kan anvendes til behandling af kardielle symptomer, særligt hvis blokade af den kardielle spændingsafhængige Na⁺-kanal er understøttet af ekg-forandringer, hvor typisk breddeøgede QRS-komplekser ses. Den gavnlige effekt tilskrives primært en stigning i systemisk pH og i mindre grad en øgning af den ekstracellulære natriumkoncentration [15, 16]. Behandling med natriumbikarbonat kræver regelmæssig kontrol af pH og elektrolytniveau samt øget ventilation. Uddybende behandlingforslag er præsenteret i **Figur 3** [8, 9, 17, 18].

Hjertestop

Grundet det korte tidsinterval mellem eksponering og symptomdebut kan udtalt cirkulatorisk påvirkning eller hjertestop være det første tegn på forgiftning [2]. Hjerter-lunge-redning (HLR) bør straks finde sted og forsøges i lang tid (timer), da redistribution af lægemidlet væk fra de afficerede organer og sideløbende elimination kan tage lang tid. Natriumbikarbonat bør gives, og ved igangværende cirkulationssvigt bør ekstrakorporal kredsløbsstøtte indtænkes tidligt, da tilstanden som udgangspunkt er fuldt reversibel. Forsøg med at eliminere LA med hæmofiltration og -dialyse har minimal effekt og bør undlades i den akutte fase [19]. Hvis øvrige behandlingsmuligheder er afprøvet, og ekstrakorporal kredsløbsstøtte ikke er mulig, kan behandling med ILE overvejes.

FIGUR 3 / Forslag til behandling ved mistanke om systemisk toksicitet fra lokalanalgetika. Tilstandens sværhedsgrad afhænger af antallet af blokerede spændingsafhængige Na⁺-kanaler.



a) Suxamethon frarådes pga. risiko for hyperkalæmi og øget iltforbrug.
AV = atrioventrikulært; CNS = centralnervesystemet; i.v. = intravenøs.

Intravenøst givet lipidemulsion

For ca. 20 år siden blev det opdaget, at administration af ILE tilsyneladende nedsatte de systemiske toksiske effekter af bupivacain hos rotter [20], og kort efter blev der publiceret to kasuistikker, hvor ILE blev brugt i forbindelse med genoplivning af mennesker efter overdosering med LA [21, 22]. På denne baggrund fandt ILE i 2007 først vej til de britiske anæstesiologers vejledning for behandling af systemisk toksicitet ved LA og senere internationalt til forgiftninger med lipofile stoffer generelt [23]. Siden da er der blevet publiceret adskillige kasuistikker, men eventuelle virkningsmekanismer er fortsat uafklarede.

I et systematisk review fra 2016 gennemgik man alle publicerede kasuistikker (n = 83), hvor ILE blev brugt i

behandlingen af forgiftning med LA. Overlevelsesraten var 98%, og samlet vurderede forfatterne til kasuistikkerne, at 71% af patienterne havde gavn af ILE, men samtidig anførtes den markante risiko for publikationsbias [24]. I 72% af tilfældene blev patienterne samtidigt behandlet med andre lægemidler (vasopressorer, natriumbikarbonat, magnesium, væske, benzodiazepiner etc.), hvilket vanskeliggør en vurdering af den isolerede effekt af ILE [24]. Med ovenstående review som grundlag udarbejdede en international arbejdsgruppe af toksikologer i 2016 en anbefaling for, hvornår ILE bør bruges [25]. Anbefalingen blev, at ILE bør anvendes i behandlingen af hjertestop udløst af bupivacain og kan overvejes ved livstruende tilstande udløst af øvrige LA, hvor andre behandlingsmuligheder er afprøvet [25]. Der foreligger kun et randomiseret forsøg med mennesker (n = 16), hvor man ikke kunne påvise nogen effekt af ILE med ropivacain og levobupivacain på lettere forgiftningssymptomer (bl.a. dysartri og myoklonier) [26].

I et nyere studie fra 2019 blev den nationale nordamerikanske database gennemgået for forgiftninger, hvor ILE havde været anvendt [27]. I perioden 2010-2015 identificeredes 459 forgiftninger med dødelig udgang, hvor ILE blev givet i genoplivningsøjemed. Af disse var 3% (n = 13) forgiftninger med LA og kun 8% (n = 1) af disse fik forbigående genoprettet spontan cirkulation. En begrænsning ved studiet er, at der kun var inkluderet forgiftninger med dødelig udgang. Anvendelse af ILE har flere alvorlige bivirkninger, som kan komplicere videreforløbet, bl.a. metabolisk acidose, akut nyresvigt, mikroembolier, akut lungesvigt og hjertestop. Tillige interfererer høje doser af ILE med flere blodprøvesvar og kan vanskeliggøre dialyse og ekstrakorporal kredsløbsstøtte pga. tilstopning af membraner [28, 29].

KONKLUSION

Systemisk absorption af LA kan medføre variende bivirkninger, som giver mild til svær påvirkning af CNS og kredsløb. Kendskab til disse bivirkninger og viden om risikofaktorer er afgørende for forebyggelse og behandling af eventuel systemisk toksicitet. Kredsløbssvigt og hjertestop ved svære forgiftninger bør som udgangspunkt behandles efter vanlige principper, hvor effektiv HLR er afgørende, og administration af vasopressorer samt natriumbikarbonat kan indgå. HLR bør fortsættes længe i denne reversible tilstand og ekstrakorporal kredsløbsstøtte skal løbende overvejes. Selvom ILE i slutning af 00'erne hurtigt fandt vej til flere behandlingsvejledninger, er kvaliteten af evidensen meget lav. På den baggrund bør ILE kun gives ved systemisk toksicitet pga. bupivacain med vedvarende kredsløbssvigt, når øvrige tiltag er forsøgt, og ekstrakorporal kredsløbsstøtte ikke er mulig. Ved tvivl om behandling af forgiftninger med LA anbefales det at konferere med Giftlinjen.

KORRESPONDANCE: *Søren Bøgevig*. E-mail: soeren.boegevig.03@regionh.dk

ANTAGET: 21. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. december 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Local anaesthetic systemic toxicity

Karl Sebastian Johansson, Lotte Christine Groth Høgberg, Mikkel Bring Christensen, Tonny Studsgaard Petersen, Kim Dalhoff & Søren Bøgevig

Ugeskr Læger 2020;182:V11190656

Ugeskr Læger 2020;182:V11190656

Side 7 af 9

Local anaesthetic systemic toxicity (LAST) gives rise to symptoms from the central nervous and cardiovascular systems. Knowledge about symptoms and risk factors is crucial in preventing LAST. Treatment of severe symptoms should often include vasopressors and sodium bicarbonate. In cardiac arrest the guidelines for advance life support including high-quality cardiopulmonary resuscitation (CPR) should be followed – emphasising prolonged CPR and extracorporeal life support (ECLS) in case of LAST. The conclusion of this review is that intravenous lipid emulsion should only be considered, when other interventions fail, and ECLS is unavailable.

LITTERATUR

1. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:162-6.
2. Neal JM, Barrington MJM, Fettiplace MR et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113-23.
3. Neal JM. Ultrasound-guided regional anesthesia and patient safety: update of an evidence-based analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:195-204.
4. Al-Hayder S, Hody SM, Birk-Sørensen L et al. Lokalanæstesi. *Ugeskr Læger* 2019;181:V02190121.
5. Knudsen K, Suurkula MB, Blomberg S et al. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14.
6. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW et al. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181-7.
7. Nelson L, red. Goldfrank's toxicologic emergencies. Eleventh ed. McGraw-Hill Education, 2019.
8. El-Boghdady K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: continuing professional development. *Can J Anaesth* 2016;63:330-49.
9. Miller RD, red. Miller's anesthesia. Eighth ed. Elsevier/Saunders, 2015.
10. Boren E, Teuber SS, Naguwa SM et al. A critical review of local anesthetic sensitivity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007;32:119-27.
11. Harboe T, Guttormsen AB, Aarebrot S et al. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:536-42.
12. Barrington MJ, Uda Y. Did ultrasound fulfill the promise of safety in regional anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:649-55.
13. Warren L, Pak A. Local anesthetic systemic toxicity. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/local-anesthetic-systemic-toxicity> (6. nov 2019).
14. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:717-31.
15. Smith SW. Sodium channel-blocking antidysrhythmics. I: Brent J, Burkhart K, Dargan P et al, red. *Critical care toxicology*. Springer International Publishing, 2017.
16. Bruccoleri RE, Burns MM. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS Widening. *J Med Toxicol* 2016;12:121-9.
17. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100-47.
18. Truhlář A, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201.
19. MicroMedex. <https://www.micromedexsolutions.com> (11. feb 2019).
20. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
21. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
22. Litz RJ, Popp M, Stehr SN et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.

23. American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: guidance for the use of intravenous lipid emulsion. *J Med Toxicol* 2017;13:124-5.
24. Hoegberg LCG, Bania TC, Lavergne V et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:167-93.
25. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:899-923.
26. Dureau P, Charbit B, Nicolas N et al. Effect of intralipid on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 2016;125:474-83.
27. Smolinske S, Hoffman RS, Villeneuve E et al. Utilization of lipid emulsion therapy in fatal overdose cases: an observational study. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:197-202.
28. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:365-404.
29. Grunbaum AM, Gilfix BM, Hoffman RS et al. Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:92-102.