

Lokalanästhetikatoxizität – Relevanz empfohlener Maximaldosen?*

Toxicity of local anaesthetics – Have recommended maximal doses any relevance?

W. Zink und B.M. Graf

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Göttingen
(Direktoren: Prof. Dr. B. M. Graf, Prof. Dr. M. Quintel)



PIN-Nr.: 040729

► **Zusammenfassung:** Die Inzidenz von durch Lokalanästhetika verursachten systemisch-toxischen Zwischenfällen hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte dramatisch verringert. Dennoch werden derartige Zwischenfälle nach wie vor beobachtet, vor allem dann, wenn die freie Plasma- bzw. die Gewebkonzentration eines Lokalanästhetikums im „toxikologischen Zielorgan“ Gehirn bzw. Herz einen substanzspezifischen Grenzwert überschreitet. Dies ist in erster Linie Folge einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion, kann aber auch nach (relativer) Überdosierung oder aber nach unerwartet rascher Resorption vom Injektionsort auftreten. Vor diesem Hintergrund ist die Empfehlung von Maximaldosen für Lokalanästhetika als Versuch zu sehen, exzessive Plasmaspiegel durch Dosisbegrenzung zu vermeiden und dadurch die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle zu reduzieren. Dieses Konzept ist jedoch seit geraumer Zeit Gegenstand heftiger Diskussionen, zumal Maximaldosen mehr oder weniger willkürlich anhand von Daten aus (tier-)experimentellen Untersuchungen bzw. historischen Fallberichten festgelegt wurden. Da aber die nach Injektion von Lokalanästhetika resultierenden Plasmaspiegel von einer Vielzahl pharmakokinetischer, patienten- sowie blockadespezifischer Faktoren beeinflusst werden, bleibt der wahre Nutzen dieser Empfehlungen aus toxikologischer Sicht zumindest fraglich, wie die nachfolgende Darstellung zeigen soll.

► **Schlüsselwörter:** Lokalanästhetika – Toxizität – Maximaldosen – Pharmakokinetik.

► **Summary:** Over the last decades, the incidence of systemic toxic events associated with local and regional anaesthesia has dramatically decreased. Nevertheless, such adverse events still occur, especially when the free plasma or tissue concentration of the local anaesthetics in brain or heart exceeds a certain substance-specific level when intravenous injection inadvertently occurs, when a relative overdose is applied or when there is unexpectedly rapid absorption at the site of injection. Against such an

event, maximum doses for local anaesthetics have been recommended. However, this concept has long been a matter of controversy, since these recommendations have been based on data obtained from animal studies and case reports. Since plasma levels following the application of local anaesthetics are influenced by a number of pharmacokinetic, agent- and blockade-specific factors, the toxicological value of these recommendations appears questionable.

► **Keywords:** Local Anaesthetics – Toxicity – Maximum Recommended Doses – Pharmacokinetics.

Hintergrund

„Sola dosis facit venenum“

Wie wohl kaum eine andere Medikamentengruppe in der modernen Anästhesie beweisen Lokalanästhetika auf eindrucksvolle Art und Weise, dass dieses vielfach zitierte Dogma Paracelsus' auch heute noch uneingeschränkte Gültigkeit besitzt, dass also „allein die Dosis das Gift macht“. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass sämtliche derzeit gebräuchlichen Lokalanästhetika systemische Intoxikationen (und lokale Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle!) verursachen können, wobei das klinische Bild eng mit dem jeweiligen Plasma- bzw. Gewebsspiegel der freien Moleküle korreliert. Dennoch treten toxizitätsbedingte Zwischenfälle im Rahmen von Regionalanästhesien heutzutage glücklicherweise nur noch sehr selten auf [1]. Nicht zuletzt durch die Entwicklung und klinische Einführung immer weniger toxischer Lokalanästhetika sowie durch die Etablierung von Sicherheitsrichtlinien im Umgang mit diesen Substanzen hat sich die Inzidenz derartiger Ereignisse in den vergangenen 30 Jahren dramatisch reduziert. So sind systemisch-toxische Zwischenfälle bei Periduralanästhesien in einer Häufigkeit von 1,17-

* Rechte vorbehalten

► 12/100.000, bei peripheren Nervenblockaden dagegen in einer Häufigkeit von 150-200/100.000 zu beobachten [2]. Die Gesamtmortalität liegt dabei einer erst kürzlich veröffentlichten Studie aus Japan zufolge bei etwa 0,023/100.000 [3].

Unabhängig von ihren physiko-chemischen Eigenschaften und ihrer chemischen Struktur blockieren Lokalanästhetika spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle und verhindern somit die Erregungsweiterleitung in peripheren Nerven. Da derartige Ionenkanäle aber nicht nur an der neuronalen Erregungsübertragung und -weiterleitung beteiligt sind, kommt es bei exzessiver Anreicherung der Lokalanästhetika im menschlichen Organismus zu einer generalisierten Funktionseinschränkung kommunizierender Zellverbände. Klinisch äußert sich dies vor allem in einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie des kardiovaskulären Systems [4].

Hinsichtlich des ZNS zeigen sich die in charakteristischer Reihenfolge auftretenden Symptome als weitgehend unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum [5]. Neurophysiologisch betrachtet kommt es zunächst zu einer selektiven Funktionseinschränkung kortikaler inhibitorischer Neuronengruppen, was die subkortikale Entstehung von Krampfpotentialen begünstigt. Bei weiter ansteigenden Lokalanästhetikakonzentrationen werden schließlich auch exzitatorische Neuronenverbände blockiert, was sich klinisch als Koma, Apnoe und Kreislaufkollaps manifestiert. Die kardiotoxischen Effekte der Lokalanästhetika dagegen beruhen hauptsächlich auf einer stereoselektiven Reizleitungsblockade sowie auf einer unspezifischen Blockade des myokardialen Energiestoffwechsels bzw. einer Herabsetzung der Inotropie. Das Spektrum der in dieser Situation auftretenden Symptome ist uneinheitlich und reicht von Überleitungsstörungen über (Brady-)Arrhythmien bis hin zum therapierefraktären Herz-Kreislauf-Stillstand [4]. In der klinischen Praxis kommt es immer dann zum Auftreten systemisch-toxischer Symptome, wenn die freie Plasma- bzw. die Gewebekonzentration eines Lokalanästhetikums im „toxikologischen Zielorgan“ einen substanz- und patientenspezifischen Grenzwert überschreitet. Dies ist in erster Linie Folge einer unbeabsichtigten intravaskulären Injektion, kann aber auch nach Überdosierung oder aber unerwartet rascher Resorption auftreten [1]. Vor diesem Hintergrund ist die Festlegung von Maximaldosen für Lokalanästhetika als ein Versuch zu sehen, exzessive Plasmakonzentrationen zu vermeiden und dadurch die Inzidenz systemisch-toxischer Reaktionen so gering wie möglich zu halten. Dieses Konzept ist jedoch seit geraumer Zeit Gegenstand heftiger Diskussionen und wird in der gegenwärtigen Form

oftmals als „unlogisch und wissenschaftlich völlig haltlos“ bezeichnet [6,7]. Der Hauptkritikpunkt besteht sicherlich darin, dass Maximaldosen mehr oder weniger willkürlich anhand von (tier-)experimentellen Befunden und historischen Fallberichten festgelegt wurden [8]. Da aber systemisch-toxische Erscheinungen im Falle einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion bereits nach weitaus geringeren Mengen beobachtet werden können, bleibt der wahre Nutzen dieser Empfehlungen zumindest fraglich: So sind bereits wenige Milligramm einer Substanz – beispielsweise von Lidocain – ausreichend, einen generalisierten Krampfanfall zu induzieren, wenn diese versehentlich direkt in eine hirnersorgende Arterie injiziert werden. Dagegen werden mehr als 3.000 mg Lidocain (das 15-fache der gegenwärtig empfohlenen Höchstdosierung in Europäischen Ländern!) problemlos toleriert, wenn sie im Rahmen einer Tumoreszenanästhesie als hoch verdünnte Lösung subkutan appliziert werden [9]. Ziel der vorliegend Übersicht ist es, Empfehlungen für Maximaldosierungen von Lokalanästhetika aus toxikologischer Sicht zu diskutieren und kritisch zu hinterfragen und – soweit möglich – alternative Konzepte und Vorgehensweisen für einen sicheren Umgang mit diesen Substanzen aufzuzeigen.

Konzept der Maximaldosen für Lokalanästhetika

Die Empfehlungen zu Maximaldosen von Lokalanästhetika basieren zum größten Teil nicht auf wissenschaftlicher Evidenz, sondern werden in aller Regel vom Hersteller selbst, gelegentlich unter Hinzuziehung von Fachgremien und Expertenmeinungen, festgelegt [8]. Sie beruhen zumeist auf Daten, welche vom Tierversuch auf den menschlichen Organismus extrapoliert wurden, auf der retrospektiven Analyse von Zwischenfallberichten bzw. auf den wenigen systematischen pharmakokinetischen Untersuchungsreihen zu diesem Themenkomplex. Klassischerweise werden Maximaldosen für Lokalanästhetika als absolute Menge der Substanz (in Milligramm) oder aber bezogen auf das Körpergewicht des Patienten angegeben. Die aktuell empfohlenen, überraschenderweise hoch diskrepanten und uneinheitlichen Maximaldosen für eine einmalige Gabe der Lokalanästhetika aus Deutschland, Finnland, Schweden, Japan und den Vereinigten Staaten sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [8]. Manche dieser Angaben stammen noch aus der Zeit der ersten klinischen Untersuchungen im Rahmen der Einführung der jeweiligen Substanz. So basiert die innerhalb europäischer Länder empfohlene Höchstdosierung für Lidocain (200 mg) auf ►

Tab. 1: Offiziell empfohlene Höchstdosen für Lokalanästhetika in Deutschland (Rote Liste 2006), Schweden (FASS 2004), Finnland (Pharmaca Fennica 2004), USA (Physicians' Desk Reference 2004) sowie Japan (Drugs in Japan 2004; Japan Pharmaceutical Information Center) [modifiziert nach 8].

		Deutschland	Schweden	Finnland	USA	Japan
2-Chlorprocain	ohne Adrenalin	-	-	-	800 mg	-
	mit Adrenalin	-	-	-	1.000 mg	1.000 mg
Procain	ohne Adrenalin	500 mg	-	-	500 mg	600 mg (epidural)
	mit Adrenalin	600 mg	-	-	-	-
Articain	ohne Adrenalin	4 mg/kg	-	7 mg/kg	-	-
	mit Adrenalin	4 mg/kg	-	7 mg/kg	-	-
Lidocain	ohne Adrenalin	200 mg	200 mg	200 mg	300 mg	200 mg
	mit Adrenalin	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	-
Prilocain	ohne Adrenalin	-	400 mg	400 mg	-	-
	mit Adrenalin	-	600 mg	600 mg	-	-
Mepivacain	ohne Adrenalin	300 mg	350 mg	-	400 mg	400 mg (epidural)
	mit Adrenalin	500 mg	350 mg	-	550 mg	-
Bupivacain	ohne Adrenalin	150 mg	150 mg	175 (200*) mg bzw. 400 mg/24h	175 mg	100 mg (epidural)
	mit Adrenalin	150 mg	150 mg	175 mg	225 mg	-
Levobupivacain	ohne Adrenalin	150 mg	150 mg	150 mg bzw. 400 mg/24h	150 mg	-
	mit Adrenalin	-	-	-	-	-
Ropivacain	ohne Adrenalin	k.A.	225 mg	225 (300*) mg bzw. 800 mg/24h	225 (300*) mg	200 mg (epidural) bzw. 300 mg (Infiltration)
	mit bzw	k.A.	225 mg	225 mg	225 (300*) mg	-

* Plexus-brachials-Blockaden bei Erwachsenen.

► Toxizitätsstudien, die in den Jahren zwischen 1940 und 1950 durchgeführt wurden, und blieb seitdem unverändert [8].

Über lange Zeit existierten derartige Empfehlungen lediglich für die einmalige Applikation von Lokalanästhetika. Da kontinuierliche Nervenblockaden während der letzten Jahrzehnte jedoch einen immer größeren klinischen Stellenwert erlangt haben, wurden unlängst auch Maximaldosierungen für die kontinuierliche Anwendung formuliert (Tab. 1). Derartige Angaben existieren derzeit für Bupivacain, Levobupivacain und Ropivacain, wobei auch diese Werte eher auf klinischer Erfahrung als auf kontrolliert durchgeführten, klinisch-pharmakologischen Studien beruhen [10-13].

Wie bereits einleitend erwähnt, war das Konzept der Maximaldosen von Lokalanästhetika von Beginn an Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen. Namhafte Autoren bemängelten wiederholt, dass die Angaben weder unterschiedliche Absorptionsverhältnisse am Injektionsort noch patientenspezifische Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Begleitmedikation etc. berücksichtigen und somit jeglicher Validität und Logik entbehren [7,8,14,15]. Vielmehr besteht durch derartige Empfehlungen die Gefahr, dass sie dem unkritischen Anwender ein „falsches Gefühl der Sicherheit“ vermitteln, zumal systemisch-

toxische Ereignisse vor allem nach akzidenteller intravasaler Injektion entstehen und demnach auch nach Applikation weitaus geringerer Dosen auftreten können [4].

Pharmakokinetik der Lokalanästhetika

Um die Wertigkeit des Konzepts der Maximaldosen bewerten zu können, ist es notwendig, pharmakokinetische Besonderheiten der Lokalanästhetika näher zu betrachten. Die Pharmakokinetik der Lokalanästhetika umfasst die systemische Absorption der Substanzen an der Injektionsstelle, die Verteilung im Organismus sowie die Elimination (Metabolismus und Exkretion).

Absorption an der Injektionsstelle

Ausmaß und Kinetik der systemischen Aufnahme hängen – neben den physiko-chemischen Eigenschaften der injizierten Substanzen selbst – in erster Linie von der Durchblutungssituation bzw. der Kapillardichte am Injektionsort ab [16,17]. Dabei scheinen die resultierenden Plasmaspiegel primär von der applizierten Gesamtdosis des Lokalanästhetikums abzuhängen und unabhängig von der Konzentration der applizierten Lösung zu sein [16]. Unter bestimmten Umständen (z.B. im letzten Trimenon ►

► der Schwangerschaft, bei Urämie bzw. bei septiformen Krankheitsbildern) kann die Durchblutung im Bereich der Injektionsstelle aufgrund einer hyperdynamen Kreislauftsituation jedoch deutlich erhöht sein, was letztendlich eine im Vergleich zu „physiologischen“ Bedingungen unerwartet rasche systemische Absorption mit frühem Auftreten von Plasmaspitzen spiegeln zur Folge hat [11,18].

Wie in **Abbildung 1** erkennbar, zeigt es sich, dass nach intrapleuraler, interkostaler bzw. peritonsillärer Applikation die höchsten, nach subkutaner bzw. intraartikulärer Gabe dagegen die niedrigsten systemischen Plasmakonzentrationen zu erwarten sind [14,15,17]. Da sich Lokalanästhetika in Abhängigkeit von spezifischer Lipophilie und pKa-Wert bevorzugt im Epiduralraum bzw. im perineuralen Fettgewebe anreichern, kommt es auch nach Periduralanästhesien bzw. peripheren Blockaden eher verzögert zu einem Anstieg der Plasmaspitzen Spiegel [17]. Eine grobe Abschätzung der resultierenden Plasmaspiegel der Lokalanästhetika in Abhängigkeit vom Injektionsort wurde oftmals anhand einer Reihe von pharmakokinetischen Untersuchungen zu Lidocain vorgenommen. So entstehen vergleichbare Konzentrationen der Substanz im Plasma, wenn 300 mg bei Intercostalblockaden, 500 mg bei Epiduralanäs-

thesien, 600 mg bei Plexus brachialis-Blockaden sowie 1000 mg bei subkutanen Infiltrationen an der unteren Extremität verwendet werden [7,8]. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht uneingeschränkt auf andere Lokalanästhetika übertragen, zumal die spezifische Pharmakokinetik dieser Substanzen in hohem Maße von den jeweiligen physiko-chemischen Eigenschaften abhängt (**Tab. 2**) [4].

Die exakte Vorhersage der Absorptionsraten und der daraus resultierenden Plasmaspiegel wird zusätzlich dadurch erschwert, dass Lokalanästhetika aufgrund ihrer intrinsischen vasoaktiven Effekte per se die Durchblutungsverhältnisse am Injektionsort beeinflussen können. Wirkungen von Lokalanästhetika auf die Gefäßmotorik sind grundsätzlich dosisabhängig und organspezifisch [19]. Hohe Konzentrationen der Substanzen verursachen dabei in aller Regel eine Vasodilatation, wohingegen niedrige Konzentrationen eher zur Vasokonstriktion führen. Darüber hinaus sind diese Effekte in hohem Maße substanzspezifisch, was dadurch verdeutlicht wird, dass 0,25-0,5%ige Bupivacainlösungen die Hautdurchblutung erhöhen, während 0,25-0,75%ige Ropivacainlösungen die Hautdurchblutung signifikant reduzieren [19-22]. Die vasoaktiven Effekte von Mepivacain nehmen in diesem Spektrum in etwa eine Mittelstellung ►

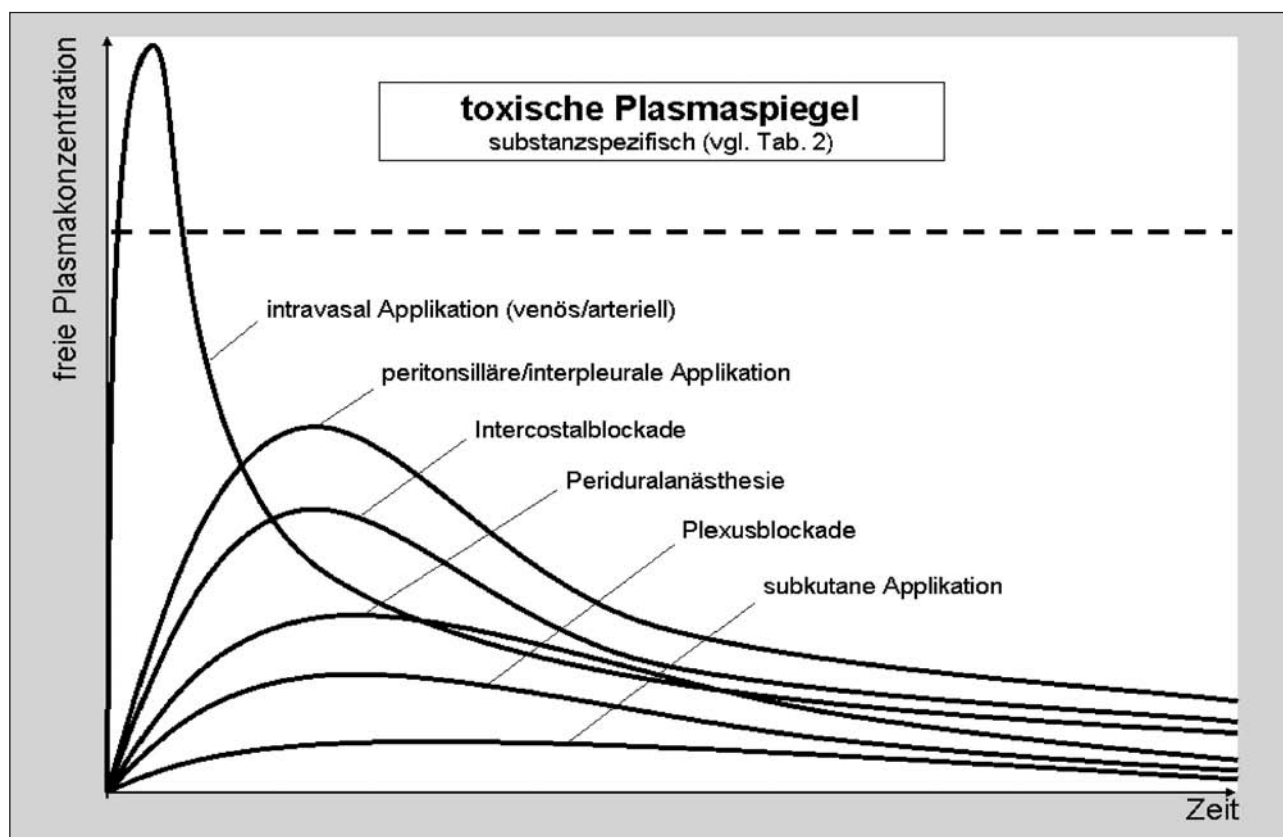


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf sowie Ausmaß der freien Plasmakonzentration in Abhängigkeit vom Injektionsort [modifiziert nach 17].

Tab. 2: Pharmakokinetische Kenngrößen wichtiger Aminoamid-Lokalanästhetika.

	Lidocain	Prilocain	Mepivacain	Ropivacain	Bupivacain
pK _a	7,9	7,9	7,8	8,1	8,1
Eliminationshalbwertszeit t _{1/2} (min)	96	96	114	111	162
Verteilungsvolumen im Steady State (l)	91	190 - 260	84	47	73
Plasmaclearance (l/min)	0,95	2,37	0,8	0,44	0,58
Verteilung Octanol : Puffer (ph 7,4)	2,9 : 1	0,9 : 1	0,8 : 1	6,1 : 1	27,5 : 1
hepatische Extraktion	0,65	k.A.	0,5	0,4	0,4
Plasmaproteinbindung (%)	64	40 - 50	78	94	96
tox. Blutkonzentration C _{tox} (µg/ml)	> 5	> 5	5 - 6	4 (?)	1,5

► ein, da der kutane Blutfluss nach Injektion dieser Substanz weder verstärkt noch reduziert wird [23]. Der wirkliche Einfluss dieser Phänomene auf die Absorption von Lokalanästhetika bleibt letztendlich unklar; aktuelle Daten legen jedoch nahe, dass intrinsische vasoaktive Effekte eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. So gleichen sich die Plasmaspiegel des (vermeintlich vasokonstringierenden) Ropivacains und des (vermeintlich vasodilatierenden) Bupivacains, wenn beide Substanzen in identischer Dosierung epidural appliziert werden. Darüber hinaus werden die Plasmaspiegel durch die Zugabe von 5 µg/ml Adrenalin in gleichem Umfang reduziert [24,25].

Die simultane Injektion von Lokalanästhetika-Lösungen und Vasokonstriktoren zum Zwecke der Verlängerung der klinischen Wirkdauer spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle für das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf der systemischen Absorption, jedoch werden die Empfehlungen für Höchstdosen diesem Sachverhalt nur in wenigen Fällen gerecht. Die höchst zulässige Lidocaindosis ohne Vasokonstriktorzusatz liegt in Deutschland und Europa bei 200 mg, in den USA dagegen bei 300 mg. Interessanterweise wird die Höchstdosis (unabhängig vom Ort der Applikation!) nach Zugabe von Adrenalin sowohl in Europa als auch in den USA mit 500 mg angegeben, was theoretisch einen absorptionsmindernden Effekt des Vasokonstriktors von ca. 60% voraussetzen würde. Pharmakokinetische Untersuchungen kommen allerdings zu dem Schluss, dass der Zusatz von Adrenalin (1:200.000) die Plasmaspitzenpiegel von Lidocain nach subkutaner Injektion nur um maximal 50%, nach Epiduralanästhesien, Interkostal- bzw. Plexus brachialis-Blockaden sogar nur um 20-30% zu verringern vermag [26]. Darüber hinaus ist die Wirkung von Vasokonstriktoren in hohem Maße substanzspezifisch, da die resorptionsverzögernden Effekte weit aus geringer ausgeprägt sind, wenn Adrenalin hoch lipophilen Lokalanästhetika wie Bupivacain bzw. Etidocain zugesetzt wird [27].

Verteilung

Direkt nach Absorption in den Blutkreislauf werden Lokalanästhetika an Plasmaproteine gebunden und so transportiert. Dabei stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der frei im Plasma verfügbaren und der an Plasmaproteine gebundenen Substanz ein. Da aber nur der ungebundene Anteil eines Lokalanästhetikums in umliegende Gewebe diffundieren kann, kommt der Plasmaproteinbindung aus toxikologischer Sicht eine zentrale Rolle zu, zumal Veränderungen im Proteinprofil die Toxizität einer Substanz entscheidend beeinflussen können. (Auch hier ist zu betonen, dass die gegenwärtigen Höchstdosis-Empfehlungen nicht bzw. nur unzureichend zwischen der „gefährlichen“ freien und der „ungefährlicheren“ proteingebundenen Plasmakonzentration differenzieren.) Während die meisten Pharmaka primär an Albumin gebunden werden, interagieren Lokalanästhetika in erster Linie mit saurem α1-Glykoprotein [28]. Dieses so genannte Akut-Phase-Protein ist durch rasche Adaptation an pathophysiologische Zustände gekennzeichnet, so dass dessen Konzentrationen beträchtlichen Schwankungen unterworfen sind. Als Folge dieser raschen Änderungen kann der Anteil von freien Lokalanästhetikamolekülen sowohl inter- als auch intraindividuell erheblich variieren.

Das Ausmaß der Proteinbindung wird neben den physiko-chemischen Eigenschaften der Substanz selbst noch von der aktuell vorherrschenden Temperatur bzw. dem pH-Wert im umgebenden Medium bestimmt. So sinkt beispielsweise der ungebundene Anteil von Prilocain von 79% in wässriger Lösung in vitro auf 47% bei physiologischem pH-Wert in vivo. Darüber hinaus liegen bei Körpertemperatur 56,3% der Prilocainmoleküle in ungebundener Form vor, 68,5% dagegen bei 25,0°C [12]. Vergleichbare Veränderungen lassen sich jedoch für hochpotente, langwirksame Substanzen wie Bupivacain bzw. Ropivacain nicht nachweisen. Interessanterweise scheinen hinsichtlich der Plasmaproteinbindungsrate auch stereoselektive Gesetzmäßigkeiten eine Rolle zu spielen [29]. ►

► Die Verteilungskinetik der Aminoamide im menschlichen Organismus lässt sich am besten mit Hilfe eines Drei-Kompartimenten-Modells beschreiben: In einer ersten kurzen Phase erfolgt die Umverteilung der Substanzen vom Intravasalraum in gut durchblutete Gewebe wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber bzw. Niere (Verteilungsphase α). Im weiteren Verlauf werden die Lokalanästhetika dann vom sogenannten „vessel rich tissue“ in weniger gut perfundierte Areale wie Skelettmuskulatur oder Gastrointestinaltrakt umverteilt (Verteilungsphase β). Schließlich kommt es dann in einer dritten Phase zur Anreicherung der Substanzen in einem wenig perfundierten Kompartiment (Verteilungsphase γ). Da das Gesamtverteilungsvolumen der Lokalanästhetika unter Gleichgewichtsbedingungen in der Regel größer ist als das Gesamtkörperwasser, muss davon ausgegangen werden, dass eine Anreicherung vor allem im Fettgewebe erfolgt [4]. Von dort aus erfolgt nun die langsame Rückverteilung, wobei spätestens jetzt der hepatische Metabolismus erheblichen Einfluss auf Plasma- und Gewebsspiegel nimmt. Die relativ niedrige Inzidenz systemisch-toxischer Symptome während der Verwendung von Prilocain wird in diesem Zusammenhang durch sein auffallend großes Verteilungsvolumen, die Aufnahme in das Lungen- gewebe sowie den raschen Abbau erklärt [30].

Metabolisierung und Ausscheidung

Die jeweilige chemische Grundstruktur – Ester- oder Amidgruppe zwischen aromatischem Rest und sekundärem bzw. tertiärem Amin – entscheidet schließlich über das weitere Schicksal der Lokalanästhetika:

Aminoester-Lokalanästhetika werden sehr rasch durch unspezifische Plasmaesterasen abgebaut, was dazu führt, dass die Halbwertszeiten dieser Substanzen unter physiologischen Bedingungen in der Regel sehr kurz sind. Die bei der Hydrolyse entstehenden Metabolite – Aminoalkohole und Carbonsäuren – sind gut wasserlöslich und werden daraufhin renal eliminiert. Aufgrund dieser schnellen Inaktivierung im Plasma sind systemisch-toxische Erscheinungen nach Applikation von Aminoestern extrem selten zu beobachten. Allerdings kann bei einer genetisch bedingten Aktivitätsminderung der atypischen Plasmacholinesterase die Eliminationshalbwertszeit signifikant verlängert sein, so dass es in Einzelfällen zu einer systemischen Akkumulation mit nachfolgender Intoxikation kommen kann. Auch Neugeborene gelten in diesem Zusammenhang als besonders gefährdet, weisen sie doch physiologischerweise eine um bis zu 50 % verminderte Plasmacholinesteraseaktivität auf [31].

Aminoamid-Lokalanästhetika dagegen werden hauptsächlich hepatisch metabolisiert und nur zu ca. 5% unverändert renal eliminiert. Wird jedoch durch Ansäuern des Urins die Protonierung der tertiären Base in die besser wasserlösliche quartäre Form beschleunigt, so kann die renale Ausscheidung dieser Substanzen auf bis zu 20% gesteigert werden [32]. In mehreren Schritten werden die Aminoamid-Moleküle durch mikrosomale Enzymsysteme der Leber in eine Aminocarbonsäure sowie in ein zyklisches Anilinderivat umgewandelt, die dann wiederum N-dealkyliert bzw. hydroxyliert, mit Glucuronsäure konjugiert und schließlich renal ausgeschieden werden.

Aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht kommt vor allem der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ besondere Bedeutung zu, zeigt sie doch auf, nach welchem Intervall eine Repetitionsdosis bzw. mit welcher Infusionsrate ein Lokalanästhetikum sicher appliziert werden kann. Darüber hinaus korreliert diese Größe relativ gut mit der hepatischen Perfusion bzw. der Metabolisierungsrate, wobei zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den Einzelsubstanzen bestehen.

Es gilt die Faustregel, dass die Plasmakonzentration nach 5 Eliminationshalbwertszeiten nahezu vollständig (auf ungefähr 3%) abgefallen ist, was gerade bei der repetitiven bzw. kontinuierlichen Anwendung lang wirkender Lokalanästhetika zu beachten ist. Werden beispielsweise 2 mg/kg Bupivacain ($t_{1/2} = 180$ min) nach 6 Stunden im Rahmen einer Interkostalblockade erneut appliziert, so liegt der zweite Plasmaspitzenpiegel ca. 10% höher als der erste [33]. Darüber hinaus steigt während einer interskalenären Plexusblockade die Gesamtplasmakonzentration im Laufe des 2. postoperativen Tages um etwa 20% an, wenn kontinuierlich 15-25 mg Bupivacain pro Stunde (nach einem Initialbolus von 150-200 mg) verabreicht werden [34].

Fazit

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die – aus toxikologischer Sicht maßgeblichen – freien Plasmaspiegel von Lokalanästhetika von einer Vielzahl pharmakokinetischer Faktoren und substanzspezifischen physiko-chemischen Eigenschaften abhängen und daher nur mit unzureichender Genauigkeit abgeschätzt und vorhergesagt werden können. Dies wiederum macht deutlich, dass durch die Festlegung und Empfehlung von Maximaldosen das Überschreiten toxischer Plasma- und Gewebkonzentrationen von vornherein nicht verhindert werden kann, zumal auch die wichtigste Ursache systemisch-toxischer Zwischenfälle, die akzidentelle intravasale Injektion, unberücksichtigt bleibt [2]. ►

► Einfluss patientenspezifischer Faktoren auf die Plasmaspiegel von Lokalanästhetika

Neben einer genauen Kenntnis der Aufnahme, Verteilung und Elimination von Lokalanästhetika ist es in der klinischen Praxis ebenfalls notwendig, den Einfluss patientenspezifischer Faktoren auf die Pharmakokinetik zu berücksichtigen, vor allem dann, wenn große Mengen einer Substanz zur Anwendung kommen bzw. wenn die Substanz mittels Kathedertechniken über einen längeren Zeitraum kontinuierlich appliziert wird.

Alter, Körpergröße und -gewicht

Beim Neugeborenen ist die Konzentration von saurem α 1-Glykoprotein im Vergleich zum Erwachsenen physiologischerweise um etwa die Hälfte reduziert, was die Vermutung nahe legt, dass diese Altersgruppe besonders häufig von systemisch-toxischen Zwischenfällen im Rahmen lokoregionärer Verfahren betroffen ist [35]. Interessanterweise ist dies jedoch nicht der Fall, was unter anderem dadurch erklärt werden kann, dass große Mengen an Lokalanästhetika in diesem Patientenkollektiv von vornherein nicht zur Anwendung kommen [8]. Dennoch kommen aktuelle Studien zu dem Schluss, dass die einmalige kaudale Gabe von Ropivacain bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten zu höheren freien Plasmaspiegeln führt als bei älteren Kindern, wobei die Werte immer noch im Bereich der für Erwachsene gemessenen Konzentrationen liegen [36]. Ein weiterer Aspekt, der bei der Anwendung von Lokalanästhetika im Kindesalter beachtet werden muss, ist die altersgemäß noch verminderte Gesamtklearance, was vor allem für die kontinuierliche Applikation langwirkender Substanzen wie Bupivacain von Relevanz sein kann.

Der Organismus des alten Menschen dagegen ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Reduktion von Organperfusion und -funktion zu einer verzögerten Metabolisierung und damit zu einer Wirkungsverlängerung vieler Medikamente – darunter auch Lokalanästhetika – führt [37]. Dennoch weichen Plasmaspitzenpiegel sowie Plasmaproteinbindungsraten beim alten Menschen nur unwesentlich von den Werten ab, die unter vergleichbaren Bedingungen bei jungen Erwachsenen gemessen werden [38]. Entscheidend aber scheint zu sein, dass sich mit zunehmendem Alter sowohl die Morphologie als auch die Funktion neuronaler Strukturen im Sinne einer verzögerten Erregungsfortleitung verändert. Darüber hinaus kommt es zu einer signifikanten Reduktion des perineuralen Fettgewebes, dessen Bedeutung als Speicherkompartiment für Lokalanäs-

thetika bereits oben beschrieben wurde [39]. All dies hat zur Folge, dass das Nervensystem des alten Menschen im Allgemeinen sensibler auf die blockierenden Wirkungen von Lokalanästhetika reagiert, was sowohl tierexperimentell als auch klinisch im Rahmen von Peridural- und brachialer Plexusblockaden nachgewiesen werden konnte [39].

Körpergröße und -gewicht stellen weitere Einflussgrößen auf Plasmaspiegel von Lokalanästhetika dar, obgleich die Auswirkung dieser Parameter bislang nur unzureichend untersucht ist. Beide Größen unterliegen sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten einer erheblichen Variationsbreite, was vor allem Dosisempfehlungen bezogen auf das Körpergewicht problematisch erscheinen lässt.

Leberfunktion

Eine höhergradige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst sowohl direkt über eine reduzierte Stoffwechselkapazität als auch indirekt über Veränderungen der Kreislauftsituation und der Proteinsyntheseleistung sowie Flüssigkeitsverschiebungen die Pharmakokinetik vieler Lokalanästhetika [10]. Darüber hinaus sind hepatische Funktionsstörungen sehr häufig mit Einschränkungen weiterer Organsysteme (z.B. Niere) assoziiert, die fallweise sogar von größerer klinischer Relevanz sein können als die Grunderkrankung selbst [8,40]. So zeigen Untersuchungen an Patienten vor Lebertransplantation, dass die Gesamtklearance von Ropivacain bei terminaler Organinsuffizienz um etwa 60% reduziert ist, wobei sich im Vergleich zu Gesunden überraschenderweise keine Unterschiede in den Plasmakonzentrationen ergeben [10,40]. Während also bei Leberinsuffizienz einmalige Bolusgaben in unveränderter Dosierung als weitgehend sicher betrachtet werden können, ist vor allem nach kontinuierlicher bzw. repetitiver Gabe langwirksamer Lokalanästhetika (Bupivacain, Levobupivacain sowie Ropivacain) mit einer Akkumulation der Substanzen selbst sowie deren Metaboliten zu rechnen [41]. Da in dieser Situation saures α 1-Glykoprotein jedoch als Akutphaseprotein nach wie vor synthetisiert wird, besteht ein gewisser intrinsischer pharmakologischer Schutzmechanismus gegen das Auftreten systemisch-toxischer Episoden [10].

Nierenfunktion

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Urämie wird regelhaft ein signifikanter Rückgang der Gesamtklearance der Lokalanästhetika bzw. deren Metabolite beobachtet. Dennoch scheinen die Eliminationshalbwertszeiten der jeweiligen Substanzen in dieser Situation weitgehend unverändert zu bleiben [10]. Darüber hinaus gehen urämische ►

► Zustände vielfach mit einer hyperzirkulatorischen Kreislaufsituation einher, was sich wiederum auf die Absorptionsgeschwindigkeit und damit auf die Zeit von Injektion bis zum Erreichen der jeweiligen Plasmaspitzenpiegel auswirken kann [11]. Aufgrund der verminderten Exkretionsleistung der Nieren ist vor allem bei kontinuierlicher und wiederholter Anwendung langwirksamer Lokalanästhetika mit einer Akkumulation der Substanzen sowie deren Metabolite auszugehen. Da einige dieser Abbauprodukte selbst ein nicht unerhebliches systemisch-toxisches Potential besitzen (z.B. potentiell kardiotoxische Ropivacain- bzw. Bupivacainmetabolite), steigt bei fehlender Dosisanpassung das Risiko eines lebensbedrohlichen Zwischenfalls in Abhängigkeit von der Zeit in beträchtlichem Umfang an [11,34]. Nierenerkrankungen sind darüber hinaus häufig durch einen Verlust der Plasmaproteine charakterisiert. Interessanterweise steigt der relative Anteil von saurem α 1-Glykoprotein bei Niereninsuffizienz jedoch an, was zumindest theoretisch vor exzessiv hohen freien Lokalanästhetikakonzentrationen im Plasma schützt, obwohl die Gesamtbindungs-kapazität der Plasmaproteine in dieser Situation deutlich vermindert ist [4].

Herz-Kreislauf-Funktion

Nach der gegenwärtigen Datenlage ist davon auszugehen, dass es bei einer milden Form der Herzinsuffizienz ohne wesentliche klinische Symptomatik zu keiner relevanten Einschränkung der Pharmakokinetik von Lokalanästhetika kommt [42]. Dagegen können weiter fortgeschrittene Stadien der Erkrankung mit einer signifikanten Reduktion der Leber- und Nierendurchblutung einhergehen, was zu einer verminderten Metabolisierungs- und Exkretionsrate einiger Aminoamide führt [43]. So werden bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten nach Injektion von 0,5 mg/kg Lidocain Plasmakonzentrationen erreicht, die sonst bei Gesunden nach Injektion von 1 mg/kg Lidocain gemessen werden [44]. Während Lidocain aufgrund seiner geringen Proteinbindung pro Leberpassage zu etwa 75% aus der A. hepatica extrahiert wird, werden in größerem Umfang an Plasmaproteine gebundene Substanzen (Bupivacain, Levobupivacain bzw. Ropivacain) nur zu weniger als der Hälfte entfernt (Tab. 2). Folglich wirkt sich ein reduziertes Herzzeitvolumen bzw. eine verminderte Leberperfusion vor allem auf die Plasmaspiegel von Lokalanästhetika mit niedriger Plasmaproteinbindungsrate aus [31]. Im Falle eines Low-Cardiac-Output-Syndroms ist die Perfusion im Bereich der (peripheren) Injektionsstelle oftmals vermindert, was zu einer verlangsamten Absorption der Lokalanästhetika in den Körperkreis-

lauf führt. Andererseits erreicht ein größerer Anteil systemisch aufgenommener Substanzen bei zentralisiertem Kreislauf das Gehirn bzw. das Herz, was potentiell die Gefahr des Auftretens einer akuten zentralnervösen bzw. kardiovaskulären Intoxikation erhöht [8].

Schwangerschaft

Die physiologischen Veränderungen vor allem am Ende einer Schwangerschaft sind mannigfaltig. So kommt es im Verlauf unter anderem zu einer einschneidenden Alteration der Herz-Kreislauf-Funktion sowie Flüssigkeitsverschiebungen, die sämtliche Körperkompartimente betreffen können. Dies führt vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte zu einer signifikanten Steigerung der Durchblutung der Körperperipherie und damit zu veränderten Absorptionsverhältnissen im Sinne einer rascheren systemischen Aufnahme der Lokalanästhetika am Injektionsort [45]. Darüber hinaus sinkt die Proteinbindung vieler dieser Substanzen im Verlauf der Schwangerschaft signifikant ab. Da sich in dieser Situation zusätzlich die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber den Effekten von Lokalanästhetika (v.a. Bupivacain und Ropivacain) progesteronbedingt erhöht, sind Schwangere hinsichtlich des Auftretens systemisch-toxischer Zwischenfälle besonders gefährdet [31]. Zu alledem reagieren neuronale Strukturen – ebenfalls hormonell bedingt – vor allem im letzten Trimenon sensibler gegenüber Lokalanästhetika [46].

Medikamenteninteraktionen

Aminoamid-Lokalanästhetika werden in der Leber durch Cytochrom P₄₅₀ (CYP) abgebaut, wobei die Isoformen CYP 3A4, CYP 2D6 sowie CYP 1A2 in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung sind [8,47,48]. Folglich kann eine Begleitmedikation mit potenten Inhibitoren dieser Isoenzyme zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtclearance führen. Cimetidin und Propanolol hemmen beispielsweise CYP 2D6, was die hepatische Abbaurate von Bupivacain um bis zu 35% erniedrigt [49]. Darüber hinaus reduzieren beide Substanzen konzentrationsabhängig den hepatischen Blutfluss, was ebenfalls zu einem verminderten Metabolismus von Bupivacain beiträgt [47,48,50].

Sowohl CYP 1A2 als auch CYP 3A4 sind am Abbau von Ropivacain zu 3-OH-Ropivacain bzw. 2',6'-Pipecoloxylidid beteiligt. Im Rahmen einer Therapie mit dem Ciprofloxacin bzw. Fluvoxamin wird erstgenanntes Isoenzym inhibiert, so dass sich die Ropivacain-Clearance um bis zu 70% vermindern kann [19]. Wird dagegen CYP 3A4 durch Clarythromycin, Itraconazol bzw. Ketoconazol in seiner ►

► Funktion blockiert, sinkt die Gesamtclearance von Ropivacain nur unwesentlich ab, was darauf hindeutet, dass dieser Abbauweg quantitativ eine eher untergeordnete Rolle zu spielen scheint [51-53].

Fazit

Der Einfluss patientenspezifischer Faktoren (Alter, Größe und Gewicht, Vorerkrankungen, Begleitmedikation etc.) auf freie Plasmaspiegel von Lokalanästhetika ist mannigfaltiger Natur und in seinem Ausmaß nur mit großer Unsicherheit abzuschätzen. Auch hier wird klar, dass die Festlegung von Maximaldosen dem erklärten Ziel, systemisch-toxische Reaktionen sicher zu vermeiden, von vorneherein nicht gerecht werden kann, da individuelle Einflussgrößen vollständig unberücksichtigt bleiben [8].

Sonderfälle: Gewebetoxische Effekte und Met-Hämoglobinbildung durch Lokalanästhetika

Empfehlungen für Maximaldosierungen von Lokalanästhetika haben bekanntermaßen das primäre Ziel, systemisch-toxische Zwischenfälle zu vermeiden. Allerdings umfasst die Toxikologie der Lokalanästhetika weitaus mehr Aspekte als nur toxische Wirkungen auf den Gesamtorganismus. Es sind in diesem Zusammenhang vor allem die lokalen gewebetoxischen Effekte am Injektionsort sowie hämatologisch-toxische Phänomene (Methämoglobinbildung) zu nennen, die bislang allesamt bei der Festlegung von Maximaldosen unberücksichtigt blieben, jedoch in der klinischen Situation beachtet werden müssen.

Gewebetoxische Effekte

Die lokalen gewebetoxischen Effekte sind erst innerhalb der letzten Jahre vermehrt in den Blickpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses gerückt [54]. In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass in erster Linie neuronale bzw. skelettmuskuläre Gewebsstrukturen betroffen sind und sogar irreversibel geschädigt werden können. Viele der Mechanismen, die diesen zytotoxischen Effekten zugrunde liegen, sind auch heute noch weitgehend unklar [4]. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass auch hier spezifische Interaktionen mit Ionenkanälen und membranständigen Proteinkomplexen eine entscheidende Rolle spielen [4,54].

Zumindest experimentell sind diese Schädigungen durch alle gebräuchlichen Lokalanästhetika auslösbar – allerdings sind hierfür oftmals Konzentrationen notwendig, die um ein Vielfaches höher liegen als diejenigen, die klinisch zur Anwendung kommen. Daneben bestimmen spezifische physiko-chemische Eigenschaften der einzelnen Substanzen selbst den

Umfang des jeweiligen neuro- bzw. myotoxischen Potentials. So hat sich in einer Vielzahl von Untersuchungen erwiesen, dass vor allem hochkonzentriertes Lidocain ($> 2\%$) in der Lage ist, neuronale Strukturen nachhaltig zu schädigen, während die Anwendung von Bupivacain bereits in klinischen Konzentrationen regelhaft zu Muskelnekrosen im Bereich der Injektionsstelle führt [4,54].

Obwohl funktionelle Einschränkungen an Nerven bzw. Muskeln nur selten nach lokoregionären Verfahren beobachtet werden, stellen diese ein potentielles klinisch-toxikologisches Problem dar, das es unter allen Umständen zu vermeiden gilt. Da jedoch nach heutigem Wissensstand eher die Natur der Substanz selbst als die applizierte Dosis für derartige Zwischenfälle verantwortlich zu sein scheint, sind die empfohlenen Maximaldosierungen ohne Relevanz und Nutzen für die Vermeidung lokaler Gewebeschäden.

Methämoglobinbildung

Die Entstehung einer klinisch relevanten Methämoglobinämie wurde nach der Anwendung von Benzocain, Tetracain, Prilocain sowie Lidocain beobachtet [55,56]. Methämoglobin (Met-Hb) entsteht durch Oxydation des zentralständigen Eisenions in die 3-wertige Form (Hämoglobin) und verliert dadurch die Fähigkeit, Sauerstoffmoleküle reversibel zu binden und zu transportieren. Eine Methämoglobinämie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die Met-Hb-Konzentrationen die physiologischen Spiegel von ca. 1-2% überschreiten. Klinisch wird bei Patienten dann eine Zyanose erkennbar, wenn die Met-Hb-Spiegel auf Werte über 15% angestiegen sind, wobei ab Werten von ca. 30% zusätzlich noch mit Erstickungserscheinungen sowie Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma zu rechnen ist.

Derzeit liegen weit über 50 Fallberichte über die Entstehung einer Methämoglobinämie nach (topischer) Anwendung von Benzocain vor, wobei hauptsächlich Säuglinge und Kleinkinder betroffen waren [57]. Man geht davon aus, dass Dosen von 15-25 mg/kg zu einer relevanten Met-Hb-Bildung führen können.

Prilocain induziert die Entstehung von Met-Hb durch 2 seiner Metabolite, 4-Hydroxy-2-Methylanilin sowie 2-Methylanilin (o-Toluidin), welche die Fähigkeit besitzen, zwei- in dreiwertiges Eisen zu oxydieren. Auch hier sind es hauptsächlich Säuglinge und Kleinkinder, die vor allem nach unkritischer topischer Anwendung von Prilocain (als eutektische Mischung mit Lidocain) symptomatisch werden [58].

Wie bereits erwähnt, sind junge Patienten häufiger von der Entstehung einer Methämoglobinämie betroffen als Erwachsene [59]. Dies mag vor allem daran liegen, dass Hämoglobin F sehr leicht oxy- ►

▶ diert werden kann, dass bei Neugeborenen und Säuglingen noch verminderte Aktivitäten der NADH-Methämoglobulinreduktase, der Katalase sowie der Glutathionperoxidase beobachtet werden und dass die Dosis, bezogen auf das Körpergewicht häufig, größer ist als bei Erwachsenen. Beim Erwachsenen dagegen scheint die aktuelle Begleitmedikation (Sulfonamide, Malariamedikamente), ein vorbestehender Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie das Vorliegen von Hämoglobinopathien die Entstehung einer Methämoglobulinämie zu begünstigen.

Um relevante Met-Hb-Spiegel zu vermeiden, wird vielfach empfohlen, Prilocain-Dosierungen von 8 mg/kg bei Erwachsenen bzw. von 5 mg/kg bei Kindern nicht zu überschreiten. Überraschenderweise liegt die als Absolutwert empfohlene Maximaldosierung für Prilocain in europäischen Ländern bei 400 mg ohne bzw. bei 600 mg mit Adrenalinzusatz – ohne das Lebensalter der Patienten bzw. oben angeführte Begleitumstände zu berücksichtigen!

„Wege aus der Krise“ I: Individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Injektionsort und -technik

Als einer der Ersten griff Niesel das Problem systematisch auf, dass „...bisherige Maximaldosen für Lokalanästhetika weder wichtige pharmakokinetische noch toxikologische Ergebnisse und Erkenntnisse ...“ berücksichtigen, so z.B. die Abhängigkeit der Plasmaspiegel von der jeweiligen Anästhesietechnik und -lokalisation bzw. die versehentliche intravasale Injektion einer (adrenalinhaltigen) Lokalanästhetikalösung [14,15]. Vor diesem Hintergrund war es das erklärte Ziel des Autors, eine pauschale Maximaldosis durch differenzierte Empfehlungen von Dosisgrenzbereichen zu ersetzen, die den verschiedenen Risiken einzelner Anästhesietechniken Rechnung tragen. Zu diesem Zweck werden lokoregionäre Verfahren in Abhängigkeit von den spezifischen Verläufen der Plasmakonzentrationen in insgesamt 5 Risikogruppen unterteilt (Tab. 3). Auf Grundlage dieser Einteilung treten anstelle von absoluten „Maximaldosierungen“ orientierende Empfehlungen für „Grenzdosierungen“, welche sich primär auf normalgewichtige „Standardpatienten“ bzw. altersentsprechend entwickelte Kinder beziehen und demnach unter Berücksichtigung individueller Faktoren (Körpergröße und -gewicht, Begleiterkrankungen etc.) angepasst werden müssen. ▶

Tab. 3: Von Niesel empfohlene Grenzdosierungen für Lokalanästhetika mit bzw. ohne Adrenalinzusatz, differenziert nach verschiedenen Technikgruppen (A-E) [modifiziert nach 14]. Die für C und D genannten Werte begrenzen auch die Gesamtdosis für die unter E genannten Techniken, soweit entsprechend hohe Dosen erforderlich sind. Sämtliche Angaben beziehen sich auf normale körperliche Verhältnisse und sind individuell zu variieren – sie stellen keine Maximaldosis dar und haben demnach lediglich orientierenden Charakter!

		Lidocain	Prilocain	Mepivacain	Bupivacain
A	subkutane Injektion (niedrige, sich langsam entwickelnde Blutspiegel)	Erwachsene ohne/mit Adrenalin (in mg)	600 mg	400/500 mg	150 mg
		Kinder ohne/mit Adrenalin (in mg/kg)	8,5 mg	6 mg/7,5 mg	2 mg
B	Infektion/Infiltration in stark durchblutete Regionen, z.B. Hals, Gesicht, Beckenboden (relativ hohe Blutspiegel)	Erwachsene (in mg)	300 mg	200 mg	75 mg
		Kinder (in mg/kg)	4,5 mg	3 mg	1 mg
C	Einzelinjektion, z.B. Plexus (erhöhtes Risiko einer intravasalen Injektion)	Erwachsene ohne/mit Adrenalin (in mg)	600 mg	400 mg/500 mg	150 mg
		Kinder ohne/mit Adrenalin (in mg/kg)	8,5 mg	6 mg/7,5 mg	2 mg
D	protrahierte Injektion (Kathetertechnik, fraktionierte Injektion)	Erwachsene (in mg)	700 mg*	500 mg**	200 mg
		Kinder (in mg/kg)	10 mg	7,5 mg	3 mg
E	Injektion in stark vasokativer Region (rückenmarknah, epidural, subarachnoidal, Sympathikus)	Erwachsene	1 - 25 ml	1 - 25 ml	1 - 25 ml
		Kinder	k.A.	k.A.	k.A.

Verfahren C und E sind durch akute Verläufe gekennzeichnet und erfordern besonderes Monitoring!

Keine Verwendung von Prilocain bei Kindern unter 3 Monaten!

* häufige und kurzzeitige Repetition kann zur Kumulation führen

** keine Repetition nach dieser Dosis.

► Diese Dosisangaben sind für Zonen erhöhter Resorption niedrig, für protrahierte Injektionstechniken in weniger durchbluteten Körperpartien dagegen höher und berücksichtigen die substanzspezifischen absorptionsmindernden Effekte eines Adrenalinzusatzes (hier: maximal 0,25 mg). Darüber hinaus wird gefordert, Umfang und Dauer der Überwachungsmaßnahmen nach der jeweiligen Applikationstechnik und dem zu erwartenden Plasmaspiegelverlauf des verwendeten Lokalanästhetikums auszurichten [14,15].

Obwohl die Empfehlungen Niesels nicht auf großen, randomisierten und prospektiven Studien im Sinne der evidenzbasierten Medizin basieren, ist diese Arbeit zweifelsohne als Meilenstein in der Etablierung eines sicheren Umgangs mit Lokalanästhetika zu bewerten, löst sie sich doch von dem starren Schema absoluter Maximaldosen und berücksichtigt erstmals Anästhesietechnik und -lokalisation sowie patientenspezifische Faktoren auf systematische Art und Weise [1].

„Wege aus der Krise“ II: Individuelle Dosisanpassung unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren

Im Gegensatz zu Niesel verzichten Rosenberg und Mitarbeiter in ihren Empfehlungen vollständig auf die Angabe von Maximal- bzw. Grenzdosen für Lokalanästhetika [8]. Vielmehr verweisen sie – mangels wissenschaftlicher Evidenz – auf in namhaften Lehrbüchern der Regionalanästhesie beschriebene, tausendfach etablierte Prozeduren als klinische Grundlage der Lokalanästhetikadosierung und betonen dabei gleichzeitig die Notwendigkeit einer patientenspezifischen Dosisanpassung. Allerdings beruhen die von Rosenberg ausgesprochen Empfehlungen für eine individuelle Dosierung dieser Substanzen zumeist auf klinischen Erfahrungswerten und sind demnach nur mäßig durch wissenschaftliche Untersuchungen gesichert (maximaler Evidenzgrad C = gesichert durch kleine randomisierte Studien mit unsicheren Ergebnissen bzw. Fallserien; mäßiges bis hohes Risiko eines falsch-positiven und/oder falsch-negativen Fehlers). Dennoch hat diese Vorgehensweise sicherlich entscheidend mit dazu beigetragen, die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle im Rahmen lokoregionärer Verfahren noch weiter zu senken [1,6].

Rosenberg empfiehlt konkret, bei Neugeborenen mit physiologischerweise erniedrigtem Plasmaproteinspiegel die auf das Körpergewicht bezogene Dosierung um ca. 15% im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen zu vermindern [8,31]. Dagegen

sollte die Lokalanästhetikadosierung bei älteren Patienten (> 70 Jahren) aufgrund einer verringerten Nervenleitgeschwindigkeit, einer erhöhten Sensibilität neuronaler Strukturen gegenüber Lokalanästhetika sowie einer verminderten Gesamtclearance um ca. 10-20% reduziert werden, vor allem dann, wenn man kontinuierlich bzw. intermittierend injiziert [60,61].

Bei Patienten mit Lebererkrankungen können „Single-Shot“-Techniken aus toxikologischer Sicht ohne Dosisreduktion sicher durchgeführt werden [40,43]. Dagegen scheint aufgrund der verminderten Gesamtclearance vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei kontinuierlicher bzw. intermittierender Gabe der Lokalanästhetika (Intervall < 5 Halbwertszeiten) eine Verminderung der applizierten Dosis um 10-50% notwendig, um eine Akkumulation der Substanzen bzw. potentiell toxischer Metabolite sicher zu vermeiden [10,40].

Eine Einschränkung der Nierenfunktion führt ebenfalls zu einer verminderten Gesamtclearance vieler Lokalanästhetika bzw. deren Metabolite, weshalb die verwendeten Dosen bei repetitiver bzw. kontinuierlicher Anwendung – in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung – um ca. 10-20% reduziert werden sollten. Dies gilt in besonderem Maße für urämische Patienten mit hyperdynamen Kreislaufverhältnissen, um frühzeitig nach Injektion auftretende und längerfristig erhöhte Plasmaspiegel zu vermeiden [10,11]. Während bei milden, oligosymptomatischen Verlaufsformen einer Herzinsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig ist, wird bei hochgradiger Einschränkung der Herzleistung aufgrund einer Minderperfusion von Leber und Niere und damit reduzierter Gesamtclearance der Lokalanästhetika empfohlen, eine um ca. 10-20% verminderte Dosis zu applizieren [42,62]. Besondere Vorsicht ist in diesem Zusammenhang bei der Co-Injektion von Adrenalin geboten, da vor allem in Kombination mit einer Hypokaliämie z.T. maligne Herzrhythmusstörungen induziert werden können [63]. Daher sollten Vaso-pressorzusätze zu Lokalanästhetikalösungen bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten auf ein Minimum beschränkt werden.

Bei Schwangeren ist grundsätzlich die erhöhte Empfindlichkeit neuronaler Strukturen gegenüber den blockierenden Wirkungen der Lokalanästhetika zu beachten, was von vorneherein einen geringeren Dosisbedarf nach sich zieht [46,64]. Während Spinal- bzw. Infiltrationsanästhesien demnach mit einer um 10-20% reduzierten Dosis problemlos durchgeführt werden können, sollten Verfahren, welche die wiederholte Applikation großer Mengen eines Lokalanästhetikums erfordern (periphere Nerven- und Plexusblockaden, Periduralanästhesien, etc.) ►

► vor allem im ersten Trimenon vermieden werden [8]. Dagegen scheinen kurzzeitige, dosisangepasste kontinuierliche Verfahren während der Schwangerschaft ein vertretbares Risiko darzustellen, zumal auf diese Weise häufig auf den Einsatz von Opioid- bzw. Nicht-Opioidanalgetika verzichtet werden kann [8]. Pharmakokinetische Interaktionen von Lokalanästhetika mit anderen Medikamenten sind im Allgemeinen zu vernachlässigen, solange es sich um eine Einmalgabe handelt. Abermals sind es kontinuierliche bzw. intermittierende Applikationsformen, die in diesem Zusammenhang als besonders problematisch zu betrachten sind. So sollte im Rahmen derartiger längerfristiger Anwendungen die Dosis abermals um 10-20% reduziert werden, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Anästhesie mit potenten Inhibitoren des CYP-Systems (z.B. Antimykotika vom Azoltyp, Clarythromycin bzw. das Antidepressivum Fluvoxamin) behandelt werden [51-53,65]. Wie von den Autoren selbst mehrfach betont, sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion nur wenig evidenzbasiert (maximal Kategorie C!). Dennoch kann die Arbeit von Rosenberg und Kollegen als bahnbrechend in der Diskussion über Relevanz von Maximaldosierungen bezeichnet werden, verzichtet diese doch erstmals vollständig auf konkrete Mengenangaben und stellt die aus toxikologischer Sicht essentielle Bedeutung patientenspezifischer, technischer

sowie lokalisationsassoziierter Faktoren für die Pharmakokinetik der Lokalanästhetika heraus [6].

Schlussfolgerungen

Empfehlungen für Maximaldosen von Lokalanästhetika sind bar jeder wissenschaftlichen Grundlage im Sinne der evidenzbasierten Medizin und sind aus toxikologischer Sicht in der aktuellen Form nicht haltbar, zumal sie systemisch-toxische Zwischenfälle erwiesenermaßen nicht verhindern können. Sie beruhen größtenteils auf der direkten Übertragung (tier-) experimenteller Daten auf die klinische Situation und lassen dabei patientenspezifische, pharmakokinetische bzw. blockadespezifische Einflussfaktoren gänzlich außer Betracht (Abb. 2). Somit kann das Ziel, durch Einhaltung der angegebenen Dosis toxische Plasma- und Gewebsspiegel zu vermeiden, von vorneherein nicht sicher erreicht werden. Darüber hinaus sind lokale gewebetoxische bzw. hämatologische Effekte der Lokalanästhetika (die zugegebenermaßen weniger dosis-, sondern eher substanzspezifisch auftreten) in diesem Gesamtkonzept nicht berücksichtigt. Es besteht also unbestritten die Gefahr, dass durch die Empfehlungen von Maximaldosierungen dem unkritischen Anwender ein „trügerisches Gefühl der Sicherheit“ im Umgang mit diesen Substanzen vermittelt wird, weshalb namhafte ►

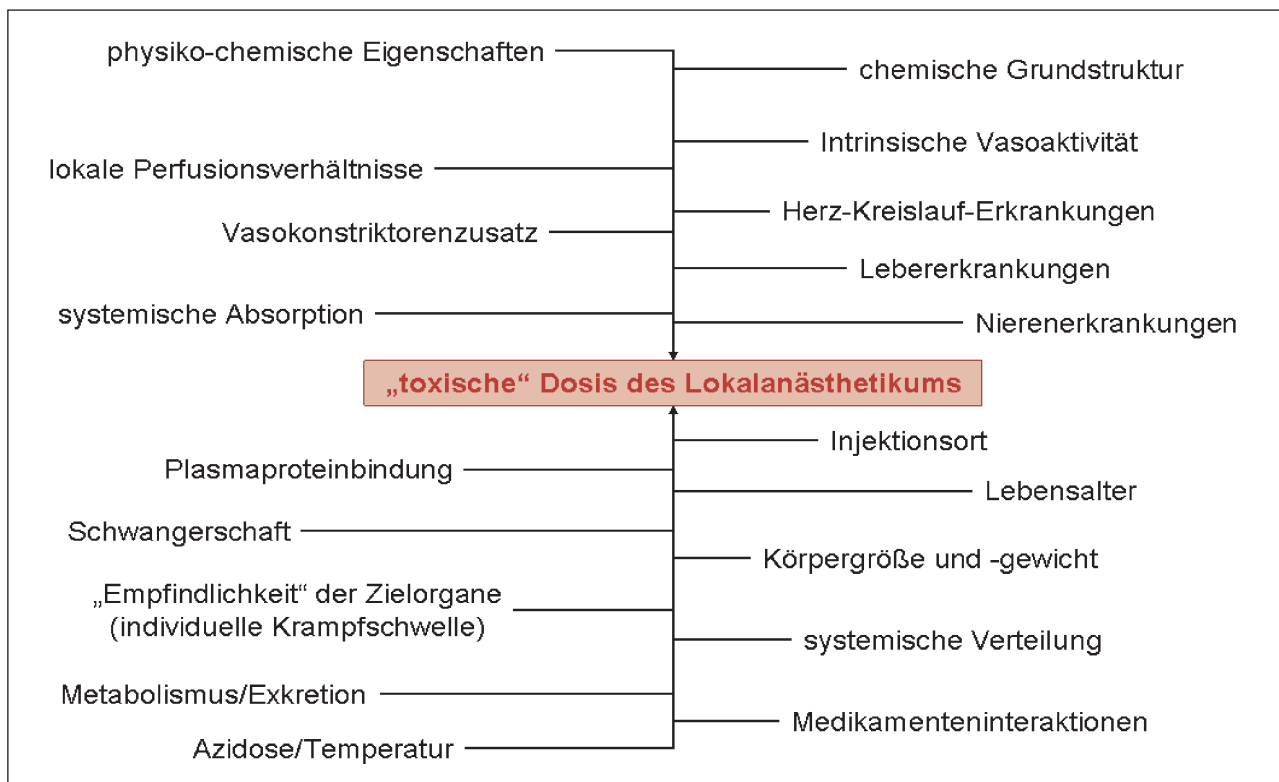


Abb. 2: Übersicht über die wichtigsten Einflussfaktoren auf die toxische Dosis eines Lokalanästhetikums.

► Autoritäten mit Nachdruck fordern, sich gänzlich von diesem – a priori gut gemeinten, in der Praxis jedoch wenig hilfreichen – Konzept zu lösen [6]. Wie erwähnt, kommt es in der klinischen Situation vor allem dann zu systemischen Intoxikationen, wenn Lokalanästhetika versehentlich intravasal injiziert, inadäquat hohe Dosen verwendet bzw. Substanzen unerwartet schnell resorbiert werden bzw. akkumulieren [1]. Konsequenterweise besteht der wichtigste „therapeutische“ Grundsatz in der Prävention derartiger Ereignisse – und nicht im Unterschreiten vermeintlich sicherer Maximaldosierungen! Die Prävention wiederum beginnt bereits bei der Wahl des am besten für die jeweilige Blockadetechnik und -lokalisation geeigneten Lokalanästhetikums, vor allem dann, wenn ein kontinuierlicher, längerfristiger Applikationsmodus geplant ist. Nach gegenwärtiger Datenlage stellt Ropivacain aus der Gruppe der langwirkenden Lokalanästhetika die wohl sicherste Substanz hinsichtlich zentralnervöser bzw. kardialer Nebenwirkungen dar, ohne dabei klinisch relevante Einschränkungen der anästhetischen Potenz im Vergleich zu Levobupivacain bzw. racemischem Bupivacain aufzuweisen [19,66,67].

Aufgrund des derzeitigen Mangels an validen pharmakokinetischen Untersuchungen erscheint Rosenbergs Empfehlung sinnvoll, sich hinsichtlich der blockadespezifischen Dosis an in namhaften Lehrbüchern beschriebenen und vielfach etablierten Vorgehensweisen zu orientieren. Selbstverständlich sollte in diesem Zusammenhang der aktuelle Status des Patienten Berücksichtigung finden und die Dosis gegebenenfalls gemäß den beschriebenen Empfehlungen angepasst werden [8].

An dieser Stelle soll kurz auf die derzeit gängige Praxis eingegangen werden, unterschiedliche Lokalanästhetika zu kombinieren, um Wirkungseintritt, Wirkdauer und Toxizität der Einzelsubstanzen günstig zu beeinflussen. So erscheint das Mischen von Substanzen mit kurzer Anschlagszeit und solchen mit langer Wirkdauer zumindest theoretisch als sinnvolle klinische Maßnahme – allerdings ohne fassbaren Vorteil aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht! So kann es vorkommen, dass aufgrund von pH-Verschiebungen nach dem Mischen der Lösungen der Anteil nicht-protonierter Moleküle eines Lokalanästhetikums reduziert wird, was sich wiederum negativ auf die Wirkung am Ionenkanal auswirkt. Darüber hinaus konkurrieren Lokalanästhetika bzw. deren Metabolite eventuell um Bindungsstellen am Ionenkanal bzw. an Plasmaproteinen, was den Anteil der freien, ungebundenen Moleküle erhöhen könnte. Die systemische Toxizität einer kombinierten Lokalanästhetikaapplikation ergibt sich also nicht zwangsläufig aus Addition der toxischen Potentiale der

Einzelkomponenten; vielmehr wird gelegentlich beobachtet, dass diese sich potenzieren. So führt die Mischung der Aminoamide Bupivacain und Mepivacain bzw. Lidocain zu keiner signifikanten Reduktion des systemisch-toxischen Potentials. Dagegen stellt die Kombination des nur wenig toxischen Prilocains (1-2%) mit Bupivacain (0,375-0,5%) bzw. Ropivacain (0,5-0,75%) eine aus pharmakologischer Sicht durchaus sinnvolle Alternative dar, zumal – bei vergleichbaren pKa-Werten – eine gut verträgliche, schnell anschlagende sowie lang wirkende Injektionslösung entsteht. Allerdings kann in vielen Fällen durch die Kombination unterschiedlicher Techniken auch bei Verwendung nur eines einzigen Lokalanästhetikums eine kurze Anschlagszeit sowie eine beliebig lange Wirkdauer erzielt werden (z.B. bei kombinierter Spinal-Epidural-Anästhesie CSE). Neben der Auswahl der Lokalanästhetika und der individuellen, blockadespezifischen Dosisanpassung kommt der Applikationstechnik durch den Anwender an sich große Bedeutung bei der Vermeidung systemisch-toxischer Zwischenfälle zu. So sollten unabhängig von Blockadelokalisation und -technik Lokalanästhetika nur langsam und fraktioniert injiziert werden, wobei durch wiederholtes Aspirieren eine intravasale Applikation weitgehend vermieden werden kann. Die gleichzeitige Gabe von Adrenalin, die eine versehentliche intravenöse bzw. -arterielle Injektion zeitnah anzeigt und darüber hinaus bei vielen Substanzen absorptionsmindernd wirkt, stellt in diesem Zusammenhang eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme dar. Bereits 15 µg Adrenalin führen bei Gesunden innerhalb weniger Sekunden zu einer ausgeprägten Tachykardie, so dass die Applikation des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden kann. Allerdings ist die Aussagekraft dieses Tests in bestimmten Situationen (Medikation mit Beta-blockern, Schwangerschaft, sehr alte bzw. sehr junge Patienten) eingeschränkt [68,69]. Wichtigster Faktor zur Erhöhung der Sicherheit im Umgang mit Lokalanästhetika ist jedoch die Sensibilisierung der Anwender selbst auf die potentielle Toxizität dieser Substanzen und eine gezielte Abkehr vom „blinden Vertrauen“ auf vermeintlich ungefährliche Mengen unterhalb empfohlener Maximaldosierungen.

Literatur

1. **Mulroy MF.** Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556-561.
2. **Mather LE, Copeland SE, Ladd LA.** Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anaesth Pain Med* 2005;30:553-566.
3. **Irita K, Kawashima Y, Morita K.** Critical Incidents during regional anesthesia in Japanese Society of Anesthesiologists-certified training hospitals: an analysis of responses to the annual survey conducted between 1999 and 2002 by the Japanese Society of

- Anesthesiologists. *Masui* 2005;54:440-449.
4. **Zink W, Graf BM.** Toxikologie der Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2003;52:1102-1123.
 5. **Borgeat A, Ekatodramis G, Blumenthal S.** Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL: effects on electrocardiogram. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:557-563.
 6. **Heavner JE.** Let's abandon blanket maximum recommended doses of local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:524.
 7. **Scott DB.** "Maximum recommended doses" of local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 1989;63:373-374.
 8. **Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF.** Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-575.
 9. **Ostad A, Kageyama N, Moy RL.** Tumescence anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. *Dermatol Surg* 1996;22:921-927.
 10. **Jokinen MJ.** The pharmacokinetics of ropivacaine in hepatic and renal insufficiency. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:269-274.
 11. **Pere P, Salonen M, Jokinen M, et al.** Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003;96:563-569.
 12. **Bachmann-Menenga B, Biscopig J, Adams HA, Menges T, Krumholz W, Hempelmann G.** Die Bedeutung des Entnahmeortes bei der Bestimmung von Lokalanästhetikakonzentrationen im Plasma am Beispiel von Bupivacain 0,75%. *Reg Anaesth* 1990;13:16-20.
 13. **Rosenberg PH, Pere P, Hekali R, Tuominen M.** Plasma concentrations of bupivacaine and two of its metabolites during continuous interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1991;66:25-30.
 14. **Niesel HC.** Lokalanästhetika – empfohlene Grenzdosen. *Anaesthesiol Reanim* 1997;22:60-62.
 15. **Niesel HC, Kaiser H.** Grenzdosis für Lokalanästhetika. *Reg Anaesth* 1991;14:79-82.
 16. **Scott DB, Johnson PJ, Braid DP, et al.** Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Br J Anaesth* 1972;44:1040-1049.
 17. **Braid DP, Scott DB.** The Systemic Absorption of Local Analgesic Drugs. *Br J Anaesth* 1965;37:394-404.
 18. **Decocq G, Brazier M, Hary L, et al.** Serum bupivacaine concentrations and transplacental transfer following repeated epidural administrations in term parturients during labour. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11:365-370.
 19. **Zink W, Graf BM.** Benefit-risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. *Drug Saf* 2004;27:1093-1114.
 20. **Myers RR, Heckman HM.** Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology* 1989;71:757-762.
 21. **Partridge BL.** The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. *Anesthesiology* 1991;75:243-250.
 22. **Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC.** Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:69-74.
 23. **Guinard JP, Carpenter RL, Morell RC.** Effect of local anesthetic concentration on capillary blood flow in human skin. *Reg Anesth* 1992;17:317-321.
 24. **Lee BB, Ngan Kee WD, Plummer JL, et al.** The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 2002;95:1402-1407.
 25. **Burm AG.** Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:283-311.
 26. **Mather LE, Tucker GT, Murphy TM, et al.** The effects of adding adrenaline to etidocaine and lignocaine in extradural anaesthesia II: Pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1976;48:989-994.
 27. **Brown RS, Rhodus NL.** Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:401-408.
 28. **Mather LE, Thomas J.** Bupivacaine binding to plasma protein fractions. *J Pharm Pharmacol* 1978;30:653-654.
 29. **Groen K, Mantel M, Zeijlman PW, et al.** Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates. *Anesth Analg* 1998;86:361-366.
 30. **Kietzmann D, Foth H, Geng WP, et al.** Transpulmonary disposition of prilocaine, mepivacaine, and bupivacaine in humans in the course of epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:885-890.
 31. **Naguib M, Magboul MM, Samarkandi AH, Attia M.** Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. *Drug Saf* 1998;18:221-250.
 32. **Eriksson E.** Prilocaine. An experimental study in man of a new local anaesthetic with special regard to efficacy, toxicity and excretion. *Acta Chir Scand Suppl* 1966;358:1-82.
 33. **Bodenham A, Park GR.** Plasma concentrations of bupivacaine after intercostal nerve block in patients after orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1990;64:436-441.
 34. **Pere P, Tuominen M, Rosenberg PH.** Cumulation of bupivacaine, desbutylbupivacaine and 4-hydroxybupivacaine during and after continuous interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:647-650.
 35. **Alcorn J, McNamara PJ.** Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:667-686.
 36. **Hansen TG, Ilett KF, Reid C, et al.** Caudal ropivacaine in infants: population pharmacokinetics and plasma concentrations. *Anesthesiology* 2001;94:579-584.
 37. **Bowdle TA, Freund PR.** The effect of age on plasma clearance of epidural lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1988;67:299.
 38. **Veering BT, Burm AG, Gladines MP, Spierdijk J.** Age does not influence the serum protein binding of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:501-503.
 39. **Veering BT, Burm AG, Spierdijk J.** Spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine. Effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1988;60:187-194.
 40. **Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L, et al.** Pharmacokinetics of Ropivacaine in Patients with Chronic End-stage Liver Disease. *Anesthesiology* 2007;106:43-55.
 41. **Mather LE, McCall P, McNicol PL.** Bupivacaine enantiomer pharmacokinetics after intercostal neural blockade in liver transplantation patients. *Anesth Analg* 1995;80:328-335.
 42. **Thomson PD, Rowland M, Melmon KL.** The influence of heart failure, liver disease, and renal failure on the disposition of lidocaine in man. *Am Heart J* 1971;82:417-421.
 43. **Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, et al.** Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 1973;78:499-508.
 44. **Biscopig J, Kling D, von Bormann B, et al.** Vergleichende Untersuchungen zur Dosisanpassung der intraoperativen Lidocain-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten. *Anaesth Intensivther Notfallmed* 1985;20:136-138.
 45. **Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al.** Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999;90:1596-1601.
 46. **Butterworth JFt, Walker FO, Lysak SZ.** Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990;72:962-965.
 47. **Palkama VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT.** Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of bupivacaine enantiomers in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999;83:659-661.
 48. **Isohanni MH, Neuvonen PJ, Palkama VJ, Olkkola KT.** Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:561-565.
 49. **Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT.** Propranolol reduces bupivacaine clearance. *Anesthesiology* 1987;66:36-38.
 50. **Burm AG, van der Meer AD, van Kleef JW, et al.** Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:125-129.
 51. **Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT.** The effect of erythromycin, fluvoxamine, and their combination on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Anesth Analg*, 2000:1207-1212.
 52. **Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ.** Effect ►

- of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of ropivacaine. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:653-657.
- 53. Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT.** Effect of clarithromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of ropivacaine. Pharmacol Toxicol 2001;88:187-191.
- 54. Zink W, Graf BM.** Local anesthetic myotoxicity. Reg Anesth Pain Med 2004;29:333-340.
- 55. Scott DB, Owen JA, Richmond J.** Methaemoglobinaemia due to prilocaine. Lancet 1964;171:728-729.
- 56. Fisher MA, Henry D, Gillam L, Chen C.** Toxic methemoglobinemia: a rare but serious complication of transesophageal echocardiography. Can J Cardiol 1998;14:1157-1160.
- 57. Logan BK, Gordon AM.** Death of an infant involving benzocaine. J Forensic Sci 2005;50:1486-1488.
- 58. Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS.** EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. J Emerg Med 2004;26:85-88.
- 59. Gunter JB.** Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Paediatr Drugs 2002;4:649-672.
- 60. Bowdle TA, Freund PR.** Effect of age on maximum circulating local anesthetic concentrations during epidural anesthesia. Anesth Analg 1988;67:419-421.
- 61. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, et al.** Effect of age on the clinical profile and systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration. Br J Anaesth 2004;93:512-520.
- 62. Thomson PD.** Alteration in pharmacologic response induced by cardiovascular disease. Cardiovasc Clin 1974;6:55-61.
- 63. Kubota Y, Toyoda Y, Kubota H, Asada A.** Epinephrine in local anesthetics does indeed produce hypokalemia and ECG changes. Anesth Analg 1993;77:867-868.
- 64. Flanagan HL, Datta S, Lambert DH, et al.** Effect of pregnancy on bupivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. Anesth Analg 1987;66:123-126.
- 65. Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT.** The effect of erythromycin, fluvoxamine, and their combination on the pharmacokinetics of ropivacaine. Anesth Analg 2000;91:1207-1212.
- 66. Mather LE, Chang DH.** Cardiotoxicity with modern local anesthetics: is there a safer choice? Drugs 2001;61:333-342.
- 67. Graf BM.** The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. Curr Top Med Chem 2001;1:207-214.
- 68. Mulroy MF.** Local anesthetics: helpful science, but don't forget the basic clinical safety steps. Reg Anesth Pain Med 2005;30:513-515.
- 69. Mulroy M, Glosten B.** The epinephrine test dose in obstetrics: note the limitations. Anesth Analg 1998;86:923-925.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Zink, D.E.A.A.
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs-
und Intensivmedizin
Abteilung Anaesthesiologie I
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Deutschland
Tel.: 0551 396051
Fax: 0551 3913886
E-Mail: wzink@zari.de

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780
Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de
<http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel	0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A.	0911 9337812
Klaudija Lazovska	0911 9337821
E-Mail: dgai@dgai-ev.de	
E-Mail: bda@dgai-ev.de	

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)	0911 9337827
Claudia Wentzel (L - Z)	0911 9337817
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de	

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian	0911 9337816
Karin Rauscher	0911 9337815
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de	
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de	

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)



ANTWORTEN CME

12 | 06

HEFT 12/2006

Frage 1:	c	Frage 6:	c
Frage 2:	d	Frage 7:	d
Frage 3:	e	Frage 8:	c
Frage 4:	d	Frage 9:	d
Frage 5:	b	Frage 10:	b

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 4/2007)

1. Welche Aussage ist falsch?

- Die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle durch Lokalanästhetika im Rahmen lokoregionärer Anästhesieverfahren hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich reduziert.
- Aus toxikologischer Sicht ist es vor allem der an Plasmaproteine gebundene Anteil der Lokalanästhetika, der – nach Überschreiten eines substanzspezifischen Grenzwerts – zu einer Beeinträchtigung der zentral-nervösen bzw. kardialen Funktion führt.
- Saures α_1 -Glykoprotein zählt zu den so genannten Akutphase-Proteinen und stellt ein wichtiges Bindungsprotein für Lokalanästhetika im Plasma dar.
- Sowohl physiko-chemische Eigenschaften der Lokalanästhetika als auch Umgebungsvariablen (Temperatur, pH-Wert) haben Einfluss auf die jeweiligen Proteinbindungsraten.
- Mepivacain, Ropivacain sowie Bupivacain gehören zur Gruppe der so genannten Pipecoloxylidid-Lokalanästhetika und unterscheiden sich u.a. in ihrer spezifischen Lipophilie und ihrer analgetischen Potenz.

2. Das Unterschreiten von gegenwärtig empfohlenen Maximaldosen für Lokalanästhetika verhindert in jedem Falle das Auftreten von systemischen Intoxikationen, weil

Empfehlungen für Maximaldosen von Lokalanästhetika allesamt auf großen prospektiven pharmakologisch-klinischen Studien beruhen und somit ein hohes Evidenzniveau aufweisen.

- Aussage 1 ist falsch; Aussage 2 ist richtig
- Aussage 1 ist richtig; Aussage 2 ist falsch
- Beide Aussagen sind falsch
- Beide Aussagen sind richtig; die Verknüpfung ist falsch
- Beide Aussagen sind richtig; die Verknüpfung ist richtig.

3. Welche Aussage zur Pharmakokinetik der Lokalanästhetika trifft zu?

- Das Ausmaß der systemischen Absorption von Lokalanästhetika hängt direkt von der Innervationsdichte am Injektionsort ab.
- Viele Lokalanästhetika besitzen intrinsische vasomotorische Effekte, die maßgeblich das Ausmaß ihrer Absorption am Injektionsort bestimmen.
- Je schlechter die Perfusionsverhältnisse am Injektionsort, desto höher ist das Risiko einer systemischen Intoxikation durch Lokalanästhetika.
- Aminoamid-Lokalanästhetika werden allesamt innerhalb weniger Minuten durch unspezifische Plasmaesterasen inaktiviert.
- Prilocain weist im Steady State ein Verteilungsvolumen auf, welches das Gesamtkörpervolumen um ein Mehrfaches überschreitet.

4. Welche Aussagen zur Toxikologie der Lokalanästhetika treffen zu?

- Bei einer Intoxikation durch Lokalanästhetika treten zentralnervöse Symptome in vielen Fällen zeitlich vor kardiovaskulären Symptomen auf.
 - Das Auftreten eines Bigeminus im EKG ist beweisend für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion durch Lokalanästhetika.
 - Inhibitorische kortikale Neuronengruppen reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf ansteigende zentralnervöse Gewebsspiegel von Lokalanästhetika als exzitatorische.
 - Periorale Dysästhesien sowie ein subjektiv empfundener metallischer Geschmack sind charakteristische Frühsymptome einer Intoxikation durch Lokalanästhetika.
 - Aus toxikologischer Sicht ist razemisches Bupivacain das derzeit „sicherste“ Lokalanästhetikum, u.a. deshalb, weil die Substanz innerhalb weniger Minuten durch myokardiale Esterasen inaktiviert wird.
- Nur Aussage 1 ist richtig
 - Nur Aussagen 1 und 5 sind richtig
 - Nur Aussagen 1, 2 und 4 sind richtig
 - Alle Aussagen sind richtig
 - Nur Aussagen 1, 3 und 4 sind richtig.

5. Welche Aussage zur Metabolisierung der Lokalanästhetika trifft zu?

- Ropivacain wird zu ca. 74% unverändert renal ausgeschieden.
- Aminoester-Lokalanästhetika sind bei vorbestehender Behandlung mit Fluvoxamin kontraindiziert.
- Mepivacain wird in der Leber zuerst in Ropivacain umgewandelt und dann renal eliminiert.
- Das Cytochrom P₄₅₀-System spielt eine wesentliche Rolle beim Abbau der Aminoamid-Lokalanästhetika.
- Auch bei hochgradiger Einschränkung der Leber- bzw. Nierenfunktion ist bei kontinuierlicher Gabe von Lokalanästhetika im Rahmen von Kathetertechniken über einen längeren Zeitraum nicht mit einer klinisch relevanten Akkumulation zu rechnen.

6. Welche Aussagen zu lokalen gewebe-toxischen Effekten von Lokalanästhetika sind richtig?

- Es sind vor allem vaskuläre und bindegewebige Elemente, die direkt am Injektionsort durch Lokalanästhetika geschädigt werden.
- Nervenschäden durch Lokalanästhetika am Injektionsort treten nahezu regelhaft auf und führen in ca. 60% der Fälle zu klinisch fassbaren, funktionellen Einschränkungen.
- Bupivacain (in klinischen Konzentrationen!) ist charakterisiert durch ein ausgeprägtes myotoxisches Potential.
- Empfehlungen zu Maximaldosierungen von Lokalanästhetika haben das primäre Ziel, lokale gewebe-toxische Zwischenfälle zu vermeiden.
- Symptomatische Muskelschäden nach Anwendung von Lokalanästhetika zählen – nach heutigem Wissensstand – zu den seltenen Komplikationen lokoregionärer Verfahren. ▶

- ▶ a) Nur Aussagen 3 und 5 sind richtig
- b) Nur Aussage 5 ist richtig
- c) Alle Aussagen sind richtig
- d) Nur Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig
- e) Nur Aussagen 1 und 3 sind richtig.

7. Welche Aussage zum Einfluss von Leber- und Nieren-erkrankungen auf die Pharmakokinetik der Lokalanästhetika trifft nicht zu?

- a) Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Urämie wird in der Mehrzahl der Fälle ein signifikanter Rückgang der Gesamtclearance der Lokalanästhetika bzw. deren Metabolite beobachtet.
- b) Fortgeschrittene hepatische Funktionsstörungen sind sehr häufig mit Einschränkungen weiterer Organsysteme (z.B. Niere) assoziiert, die fallweise sogar von größerer klinischer Relevanz sein können als die Grunderkrankung selbst.
- c) Urämische Zustände gehen vielfach mit einer hyperzirkulatorischen Kreislauftsituation einher, die sich jedoch nie auf die Absorptionsgeschwindigkeit der Lokalanästhetika und damit auf die Zeit von Injektion bis zum Erreichen der Plasmaspitzenpiegel auswirkt.
- d) Aufgrund einer verminderten Gesamtclearance von Lokalanästhetika in fortgeschrittenen Stadien einer Lebererkrankung ist bei kontinuierlicher bzw. intermittierender Gabe eine Dosisreduktion um ca. 10-20% notwendig, um eine Akkumulation zu vermeiden.
- e) Saures α_1 -Glykoprotein ist bei Niereninsuffizienz in vielen Fällen erhöht.

8. Welche Aussagen zum Konzept der Dosisgrenzbereiche (nach Niesel) treffen nicht zu?

- 1. Patienten werden aufgrund eines individuellen Risiko-profils (Vorerkrankungen, Begleitmedikation etc.) in 5 unterschiedliche Behandlungsgruppen eingeteilt.
- 2. Umfang und Dauer von Überwachungsmaßnahmen nach Applikation der Lokalanästhetika sind stets unabhängig von Blockadetechnik und -lokalisation zu planen.
- 3. Der Einfluss der Blockadelokalisation auf die resultierenden Plasmaspiegel der Lokalanästhetika wird in diesem Konzept nicht berücksichtigt.
- 4. Der absorptionsmindernde Effekt eines Adrenalinzusatzes auf die resultierenden Plasmaspiegel der Lokalanästhetika wird in diesem Konzept nicht berücksichtigt.
- 5. Die Empfehlungen zu Dosisgrenzbereichen haben allgemeingültigen Charakter und bedürfen keiner individuellen Anpassung.
- a) Aussage 2 ist falsch
- b) Alle Aussagen sind falsch
- c) Aussage 1,3,4 und 5 sind falsch
- d) Aussage 5 ist falsch
- e) Aussagen 2 und 4 sind falsch.

9. Welche Aussage zum Konzept der patientenspezifischen Dosisanpassung (nach Rosenberg) trifft zu?

- a) Die Empfehlungen von Rosenberg et al. haben alle- samt eine hohe wissenschaftliche Evidenz (Grad A bzw. B).
- b) Das Konzept unterstreicht die klinische Validität fixer Maximaldosierungen für Lokalanästhetika zur Vermeidung systemisch-toxischer Zwischenfälle.
- c) Die Autoren raten vehement davon ab, sich auf in namhaften Lehrbüchern beschriebene, etablierte Vor- gehensweisen bei der Durchführung unterschiedlicher Blockadetechniken zu beziehen.
- d) Lokalanästhetikadosierungen sollten unter besonderer Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren (Alter, Vorerkrankungen, Begleitmedikation etc.) fest- gelegt und ggf. angepasst werden.
- e) Hauptsächlich die lokalen gewebetoxischen Effekte der Lokalanästhetika werden bei den Empfehlungen berücksichtigt.

10. Bei älteren Patienten (> 70 Jahren) sollte eine Reduktion der Lokalanästhetikadosis um ca. 10-20% erfolgen, vor allem dann, wenn die Substanzen kontinuierlich bzw. intermittierend injiziert werden, weil ältere Patienten u.a. eine erhöhte Sensibilität neuro- naler Strukturen gegenüber Lokalanästhetika sowie eine verminderte Gesamtclearance dieser Substanzen aufweisen.

- a) Aussage 1 ist richtig; Aussage 2 ist richtig; Verknüpfung ist richtig
- b) Aussage 1 ist richtig; Aussage 2 ist richtig; Verknüpfung ist falsch
- c) Aussage 1 ist richtig; Aussage 2 ist falsch
- d) Aussage 1 ist falsch; Aussage 2 ist richtig
- e) Beide Aussagen sind falsch.

Änderung der Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME) ab April 2007

Ab April 2007 können Antworten auf die Multiple-Choice-Fragen der CME-Fortbildungsbeiträge aus unserer Zeitschrift A&I nur noch online über unser eLearning-Portal, die Fortbildungsplattform von BDA / DGAI / DAAF eingereicht werden. Damit wird die CME-Zertifizierung über die Printmedien und das Internet einheitlich abgewickelt. Es gelten nur noch die Zugangsdaten (E-Mail und Passwort) unseres eLearning-Portals; bisherige Zugangsdaten sind somit hinfällig.

Das Einreichen des Antwortbogens per Telefax oder über die Onlineadresse (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist ab April nicht mehr möglich!

In jedem Heft wird Ihnen eine PIN-Nummer zur Verfügung gestellt, mit der Sie den Beitrag kostenlos buchen und anschließend die CME-Wissensfragen beantworten können. Bei korrekter Beantwortung erhalten Sie sofort ein Teilnahmezertifikat, das die erreichten CME-Fortbildungspunkte ausweist und zur Vorlage bei Ihrer zuständigen Landesärztekammer dient.

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den entsprechenden Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **040729**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 100% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 30.06.2007**



1. Schritt

www.my-bda.com

Aufruf unserer Kursangebote



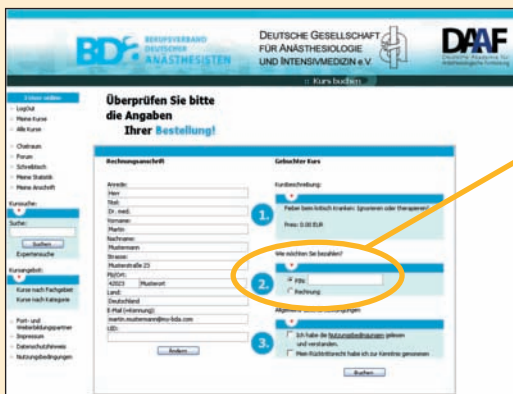
2. Schritt

Die Anmeldung erfolgt durch Eingabe von:

- E-Mail (=Kennung)
- Passwort (wenn nicht vorhanden, bitte unter klazovska@dgai-ev.de anfordern)

3. Schritt

Gewünschten A&I-Beitrag (CME) anwählen und buchen



4. Schritt

Eingabe der in der A&I bekanntgegebenen PIN-Nummer

5. Schritt

Bearbeitung der zertifizierten Fortbildung – Viel Erfolg!