



## SFAIs råd för behandling av toxisk reaktion utlöst av lokalanestetika.

*Kai Knudsen överläkare docent Göteborg, Gunilla Islander överläkare docent Lund*

Datum: 2013-05-26  
Planerad revision senast 2018

## Råd för behandling av toxisk reaktion utlöst av lokalanestetika.

(Local Anesthetic Systemic Toxicity *LAST*)

Dessa råd skall ses som råd i beslutsfattandets svåra konst. Råd och riktlinjer kan aldrig omfatta alla kliniska situationer. Beslut om vilken behandling som skall ges ligger ytterst hos behandlande ansvarig läkare.

Att lokalanestetika kan utlösa toxiska reaktioner har varit känt sedan introduktionen av kokain som lokalanestesimedel 1884.

I modern engelskspråkig litteratur benämns toxiska reaktioner utlösta av lokalanestetika för **LAST** (Local Anesthetic Systemic Toxicity). Dessa reaktioner kan komma plötsligt och oväntat och vara potentiellt dödande. Det är viktigt att diagnostisera och behandla tillståndet så snabbt som möjligt. Vaksamhet och beredskap är av största betydelse. Helsingfors-deklarationen om patientsäkerhet inom anesthesiologi skriver att varje vårdenhet som erbjuder anesthesiologisk och perianesthesiologisk vård och behandling skall ha ett protokoll för behandling av LAST (1).

Det saknas randomiserade humanstudier på effektiviteten av modern behandling vid LAST. Med största sannolikhet kommer denna vetenskapliga brist att bestå inom överskådlig tid. Det beror på att reaktionerna är sällsynta och oväntade, och kräver omedelbara åtgärder. Dessa råd baseras på publicerade riktlinjer (2,3,4), fallbeskrivningar, epidemiologiska observationer, djurstudier och *experts opinion*.

I slutet på 90-talet rapporterades från djurexperimentella studier att lipider kunde förbättra utgången vid kardiovaskulär kollaps utlöst av lokalanestetika (5). År 2006 rapporterades för första gången framgångsrik behandling med Intralipid<sup>®</sup> 20 % av ett hjärtstillestånd orsakat av lokalanestetika (6). Det finns många fallbeskrivningar där behandling med intravenös fettemulsion (ILE) varit framgångsrik (7,8,9,10), men även rapporter om motsatsen (11,12, 13). Alla moderna råd och riktlinjer för behandling av LAST rekommenderar behandling med lipidemulsion.

I internationella riktlinjer rekommenderas numera oftast att allvarliga toxiska reaktioner av lokalanestetika skall behandlas med lipidemulsion, utan specifikation av vilken typ av lipid. I majoriteten av fallbeskrivningar och studier har Intralipid<sup>®</sup> 20 % använts. Bra utfall finns även beskrivet med andra lipidemulsioner (14). Det finns många olika lipidemulsioner t.ex. LCT, LCT/MCT och emulsioner som innehåller fiskolja eller olivolja (15). En studie på råttor visade att behandling med LCT-fett (Intralipid) gav färre återfall av asystoli jämfört med

behandling med MCT/LCT fett (16,17). Det mer gynnsamma utfallet bedömdes bero på en mer långvarig och jämn sänkning av plasmakoncentrationen av lokalanestesimedel. Därför rekommenderas Intralipid 20%, ett preparat som dessutom är välkänt för svenska narkosläkare.

Det är viktigt att understryka att propofol inte utgör någon ersättning för Intralipid (2). Mängden fett i propofolemulsioner är för liten och risken för blodtrycksfall är stor.

Vad gäller propofol som behandling av toniskt-kloniska kramper finns divergerande råd i litteraturen (2, 3, 4). I den nordamerikanska riktlinjen från ASRA rekommenderas att propofol inte används om patienten är kardiovaskulärt instabil, pga. risken för blodtrycksfall och myokarddepression (3). I dessa svenska råd är propofol inte rekommenderat som förstahandsalternativ för behandling av kramper.

## Symptom vid LAST (toxisk reaktion utlöst av lokalanestetika)

I tillräckligt höga koncentrationer kan alla lokalanestetika orsaka allvarlig myokarddepression. I djurförsök orsakar jämförbara doser av bupivakain och etidokain allvarliga arytmier men ingen myokarddepression till skillnad från xylokain som orsakade mer myokarddepression och mindre arytmier (18).

### Symptom

- långsamt sluddrigt tal, svårighet att artikulera
- berusningskänsla
- cirkumoral parestesi
- domningar i tungan
- hyperakusi, tinnitus
- synstörningar
- muskelryckningar, tremor
- generaliserade kramper
- medvetslöshet
- bradykardi, asystoli

## Hjärtlungräddning (HLR) vid LAST

Vid HLR måste några modifikationer i behandlingsmetoden göras. Till skillnad från ”kardiogent hjärtstillestånd” så har ventilation och oxygenering en fundamental betydelse för en framgångsrik behandling vid LAST (19,20). I vissa djurexperimentella studier indikeras att hjärtats känslighet för adrenalin är ökad vid LAST (21). En annan djurexperimentell studie visade dåliga behandlingsresultat när vasopressin användes vid HLR (22).

### Vid HLR

- Ventilation och oxygenering är av fundamental betydelse
  - Fri luftväg, ventilation med 100 % syrgas (tidig intubation ev. med hjälp av suxameton (Celokurin®))
- Reducera initiala adrenalindoser till  $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$  (10-100  $\mu\text{g}$ ).
- Använd inte vasopressin
- Vid arytmier använd amiodaron (Cordarone®) i första hand

- Xylokain<sup>®</sup> är kontraindicerat
- Undvik kalciumblockerare och betablockerare

## Lipidbehandling vid LAST

Lipidbehandling skall övervägas så snart fri luftväg och ventilation är säkrat.  
Kumulativ maxdos är 12 ml/kg.  
Om Intralipid inte finns tillgängligt – använd annan fettemulsion.

Ge en bolus 20% lipid emulsion (Intralipid <sup>®</sup> ) <b>1,5 ml/kg på 1 minut.</b>	Starta en infusion med 20% lipid emulsion (Intralipid <sup>®</sup> ) <b>15 ml/kg/h</b>
<p><b>Efter 5 minuter:</b> Bolusdosen kan upprepas om:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskulär stabilitet <b>inte</b> uppnåtts</li> </ul> <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bärande cirkulation försämras</li> </ul> <p>Gör <b>minst 5 minuters uppehåll</b> mellan bolusdoser.</p> <p><b>Maximalt 3 bolusdoser kan ges, inkluderat den initiala bolusdosen.</b></p>	<p><b>Efter 5 minuter:</b> Fortsätt infusionen i samma hastighet som ovan men <b>dubbla infusionshastigheten till 30 ml/kg/h tidigast efter 5 minuter</b> om:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskulär stabilitet inte uppnåtts</li> </ul> <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bärande cirkulation försämras.</li> </ul> <p>Fortsätt infusionen tills patienten har stabil och adekvat cirkulation eller maxdos av Intralipid<sup>®</sup> är givet.</p>

Maximaldos av Intralipid 20 % är 12 ml/kg

## Lokalanestetika

Lokalanestetika kan indelas i aminoamider och aminoestrar. Alla i Sverige registrerade lokalanestesimedel är alla amider.

Registrerade i Sverige. Information finns i FASS

- *Bupivakain* (Marcain<sup>®</sup>)
- *Levobupivakain* (Chirocaine<sup>®</sup>)
- *Lidokain* (Xylocain<sup>®</sup>, Lidocaine<sup>®</sup>, Lidokain<sup>®</sup>)
- *Mepivakain* (Carbocain<sup>®</sup>)
- *Prilokain* (Citanest<sup>®</sup>)
- *Ropivakain* (Narop<sup>®</sup>, Ropivacaine<sup>®</sup>)

Alla registrerade lokalanestetika i anesthesiologiskt bruk metaboliseras i levern.

Icke registrerat preparat som används på enstaka kliniker som licenspreparat.

- *Klorprokain* (Nesacain<sup>®</sup>)

Klorprokain metaboliseras via plasmakolinesteras och toxiska reaktioner finns beskrivna hos patienter med pseudokolinesterasbrist (23)

Odontologiskt lokalanestetikum som är registrerat i Sverige men där information saknas i FASS.

- *Artikain* (Septocaine<sup>®</sup>, Ubestisin<sup>®</sup>)

Dentalt lokalanestesimedel (15). Även artikain metaboliseras via kolinesteraser.

## Hur kan man minska riskerna för/vid toxisk reaktion vid tillförsel av lokalanestetika

- Patient som fått en regional blockad får inte lämnas ensam de första 20 minuterna.
- Riskfaktorer för att utveckla toxisk reaktion vid tillförsel av lokalanestetika
  - ”Åldersextremer”, dvs. hög eller mycket låg ålder.
    - < 4 månader eller > 70 år.
      - Dosreduktion kan behövas
  - Överledningsrubbningar i hjärtat
  - Ischemisk hjärtsjukdom
- Plasmakoncentrationen av lokalanestetika beror på:
  - Plats för injektion
  - Adrenalintillsats
  - Svikt i hjärtats, leverns eller njurarnas funktion

Plasmakoncentrationen är relaterad till plats för blockad, adrenalintillsats och patientrelaterade faktorer såsom förekomst av lever-, hjärt- och njursvikt. Hos vuxna, korrelerar plasmakoncentration av lokalanestetika vare sig med kroppsvikt eller BMI (2). Hos barn däremot, finns en korrelation mellan vikt/BMI och plasmakoncentration (2).

Det finns inga algoritmer för hur mycket doseringen av lokalanestesimedel skall reduceras när riskfaktorer föreligger. Ett praktiskt råd kan vara 25 % reduktion i dos när dessa riskfaktorer är tydligt förekommande.

## Evidensgradering av olika råd

Nedan följer evidens för dessa råd. Evidensgraderingen är gjord enligt American Heart Associations (AHA) manual för medicinska riktlinjer. Graderingen finns i appendix I i slutet av detta dokument.

## Evidens för rekommendationer för att förebygga toxisk reaktion på lokalanestetika (2)

Ingen enskild metod kan ensamt förhindra uppkomsten av en toxisk reaktion.

- Använd minsta effektiva dos (effektiv dos = volym x koncentration) [I;C]
- Ge lokalanestetika i upprepade 3-5 milliliters doser med 15-30 s intervall. Undvik stor "single-shot" dosering.
  - Om fixed-needle teknik används (=användande av anatomiska landmärken, parestesier eller elektrisk stimulering) så bör en cirkulationstid (~30-45 s) gå mellan injektionerna. Detta måste dock vägas mot risken för dislokation av nålen.
  - Cirkulationstiden kan behöva ökas vid block av nedre extremiteten.
  - Om större doser ges kan längre intervall mellan injektionerna behövas.
  - Teknik med upprepade doser i förebyggande syfte är sannolikt av mindre betydelse vid ultraljudsledd blockad [I;C].
- Aspirera före varje injektion. Var medveten om att "false-negative rate" för aspirationstest är 2 % [I;C].
- Om potentiellt toxiska mängder lokalanestetika injiceras så bör en "farmakologisk markör" användas.

Adrenalin tillsats är inte optimalt men det som oftast används. Nyttan överväger oftast risken för de allra flesta patienterna [IIa;B]

  - Intravaskulär injektion av 10-15µg/ml adrenalin hos vuxna ger en pulsökning på  $\geq 10$  och/eller  $\geq 15$  mmHg ökning i systoliskt blodtryck förutsatt att patienten inte är betablockerad, i aktivt förlossningsarbete, hög ålder eller redan har en blockad.
  - Intravaskulär injektion av adrenalin 0,5µg/kg till barn ger  $\geq 15$  mm Hg ökning i systoliskt blodtryck
- Terapeutiska subtoxiska doser av lokalanestesimedel givet till icke premedicerade patienter kan ge milda systemtoxiska symptom (ändrad hörsel, metallsmak i munnen, agitation)
- Fentanyl 100 µg ger sedation (dåsighet) om det injiceras intravaskulärt till patient i förlossningsarbete.
- Ultraljud kan kanske reducera risken för toxiska reaktioner genom att lägre doser ofta behövs, men bevis saknas [IIa;C].
- Var försiktig med att ge multipla blockader via kateter samtidigt.

4(8)

## Evidens för behandlingsmetoder (2)

- Omedelbar etablering av fri luftväg och ventilation med syrgas har fundamental betydelse för att förebygga hypoxi och acidosis som potentiellt förvärrar den toxiska reaktionen (I;B)
- Kramper skall behandlas snabbast möjligt med bensodiazepiner. Om det inte finns tillgängligt är små doser pentotal eller propofol ett alternativ (I;B).
- Propofol kan stoppa kramper, men stora doser kan ge uttalat blodtrycksfall och förvärra en myokarddepression. Propofol skall inte användas om det finns tecken till

myokarddepression. Om kramper fortsätter trots behandling med bensodiazepiner kan man överväga att ge tiopental eller små doser muskelrelaxantia, t.ex. suxameton (Celokurin<sup>®</sup>) för att minimera acidosis och hypoxi (I;C).

- Vid hjärtstillestånd skall vanliga HLR rutiner med följande undantag:
  - Om adrenalin ges skall initiala doser vara mindre - bolusdoser <1 µg/kg (10-100 µg) till vuxen. (IIa;C).
  - Vasopressin skall inte användas (III;C)
  - Undvik att ge kalciumkanalblockerare eller β-blockerare.
  - Om ventrikulära arytmier uppträder använd i första hand amiodaron ((IIa;B) i behandlingen. Behandla **inte** arytmier med lokalanestetika t.ex. Xylocain.
- Behandling med lipidemulsion (IIa;B)
  - Överväg att starta behandling med lipid, så snart luftvägen är säkrad.
  - Dosering
    - Bolusdos Intralipid 20% 1,5 ml/kg
    - 0,25 ml/kg/min fortsatt i minst 10 minuter efter patienten är cirkulatoriskt stabil
    - Om patienten inte blir cirkulatoriskt stabil överväg en ny bolus 1,5 ml/kg och öka infusionen till 0,5 ml/kg/min.
    - Cirka 10 ml/kg lipidemulsion på 30 minuter kan ses som initial maxdos.
- Propofol (Propolipid) är inte ett substitut för behandling med lipider (II;C)
- Om patienten inte svarar på behandling med lipider och vasopressorer, skall om möjligt behandling i hjärtlungmaskin startas (IIa;B). Eftersom sådan behandling oftast startas med fördröjning kan det vara klokt att kontakta närmaste enhet med resurser för behandling med hjärtlungmaskin. Geografiska skäl kan göra denna behandling omöjlig.

5(8)

## Referenser

1. SFAIs riktlinjer. [Länk](#)
2. Neal JM, Bernard CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* **2010** Mar-Apr;35(2):152-61
3. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med.* **2012** Jan-Feb;37(1):16-8
4. AAGBI safety guidelines The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland [Länk](#)
5. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology.* **2008** May;108(5):907-13
6. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* **2006** Jul;105(1):217-8.
7. Harvey M, Cave G, Chanwai G, Nicholson T. Successful resuscitation from bupivacaine-induced cardiovascular collapse with intravenous lipid emulsion following femoral nerve block in an emergency department. *Emerg Med Australas.* **2011** Apr;23(2):209-14.

8. Dix SK, Rosner GF, Nayar M, Harris JJ, Guglin ME, Winterfield JR, Xiong Z, Mudge GH Jr. Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med.* **2011** Apr;39(4):872-4.
9. Wong GK, Joo DT, McDonnell C. Lipid resuscitation in a carnitine deficient child following intravascular migration of an epidural catheter. *Anaesthesia.* **2010** Feb;65(2):192-5 6(8)
10. Shah S, Gopalakrishnan S, APuya J, Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth.* **2009**;23(3):439-41.
11. Calenda E, Dinescu SA. Failure of lipid emulsion to reverse neurotoxicity after an ultrasound-guided axillary block with ropivacaine and mepivacaine. *J Anesth.* **2009**;23(3):472-3.
12. Aveline, Christophe; Cognet, Fabrice; Bonnet, Francis. Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine-ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and intralipid? *European Journal of Anaesthesiology.* **2010** 27(12):1070-1072.
13. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg.* **2009** Apr;108(4):1344-6.
14. Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, Peray PA, Goret L, Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg.* **2010** May 1;110(5):1473-9.
15. [www.fass.se](http://www.fass.se)
16. Li Z, Xia Y, Dong X, Chen H, Xia F, Wang X, Dong H, Jin Z, Ding X, Papadimos TJ, Xu X. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* **2011** Dec;115(6):1219-28.
17. Killoran PV, Cattano D. From bedside to bench and back: perfecting lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Anesthesiology.* **2011** Dec;115(6):1151-2.
18. Bruelle P, Lefrant JY, de La Coussaye JE, Peray PA, Desch G, Sassine A, Eledjam JJ. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* **1996** Mar;82(3):648-56.
19. Moore DC, Bridenbaugh LD. Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA.* **1960** Oct 15;174:842-7.
20. Heavner JE, Dryden CF Jr, Sanghani V, Huemer G, Bessire A, Badgwell JM. Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology.* **1992** Jul;77(1):142-7.
21. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* **2008** May;108(5):907-13.
22. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, Massad M, Ori C, Weinberg GL. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med.* **2009** Mar;37(3):993-Erratum in: *Crit Care Med.* **2009** Jul;37(7):2329
23. Smith AR, Hur D, Resano F. Grand mal seizures after 2-chloroprocaine epidural anesthesia in a patient with plasma cholinesterase deficiency. *Anesth Analg.* **1987** Jul;66(7):677-8.

## Appendix I (2)

### Tabell 1 Klassifikation av rekommendationer

- I: Evidens och/eller konsensus för att åtgärden är användbar och effektiv
- II: Motsägelsefulla evidens och/eller divergerande åsikter om användbarhet och effektivitet.
  - IIa: Tyngdpunkt på information och åsikter är för metoden
  - IIb: Evidens för användbarhet/effektivitet är tveksamma
- III: Evidens/information tyder på att åtgärden inte är användbar/effektiv eller rent utav skadlig.

### Grad av evidens

A Data från randomiserade kliniska studier

B Data från icke-randomiserade studier eller laboratoriestudier t.ex. djurstudier, fallrapporter.

C Konsensus. *Experts opinion.*