

**Aus dem Wissenschaftlichen Arbeitskreis Regionalanästhesie der Dt. Gesellschaft f. Anästhesiologie und Intensivmedizin**

S1- Leitlinie (AWMF-Registernummer 001-044)

# Prävention & Therapie der systemischen Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)

Aktualisierte Handlungsempfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Ersetzt:

„Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika“ des Wissenschaftlichen Arbeitskreises für Regionalanästhesie aus 2009

**Federführende Gesellschaft:**

**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)**

**Schlüsselwörter:** Intoxikation – Lokalanästhetika – Reanimation – Krampfanfall

Autoren:

PD Dr. Thomas Wiesmann <sup>1</sup>

Dr. Ann-Kristin Schubert <sup>1</sup>

Prof. Dr. Thomas Volk <sup>2</sup>

Dr. Christine Kubulus <sup>2</sup>

Prof. Dr. York Zausig <sup>3</sup>

Prof. Dr. Bernhard M. Graf <sup>4</sup>

Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik f. Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Philipps Universität Marburg, Baldingerstraße, 35033 Marburg

<sup>2</sup> Klinik f. Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar

<sup>3</sup> Klinik f. Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Am Hasenkopf 1, 63739 Aschaffenburg

<sup>4</sup> Klinik f. Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

<sup>5</sup> Klinik f. Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall, Diakoniestraße 10, 74523 Schwäbisch Hall

Korrespondierender Autor:

PD Dr. Thomas Wiesmann

Klinik f. Anästhesie und Intensivtherapie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Philipps Universität Marburg

Baldingerstraße

35033 Marburg

wiesmann@med.uni-marburg.de

Tel.: 06421-5869362

Fax. 06421-5866996

Erstellungsdatum: bis 05/2019

Eingereicht: 05/2019

Datum der Verabschiedung des Präsidiums der DGAI: 30.10.2019

Gültigkeit: 01/2025

Nächste Überprüfung geplant: 01/2025

Die Leitlinie richtet sich an Anästhesisten und Intensivmediziner und dient zur Information für alle anderen interessierten Ärzte. Bei dieser Leitlinie handelt es sich um den Konsens einer repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe (Expertenkonsens). Sie wurde vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) am 30.10.2019 verabschiedet.

Die Erklärungen von Interessen aller Mitwirkenden wurden mit dem Formblatt der AWMF eingeholt. Die Bewertung der Interessenserklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Thomas Wiesmann, seine Interessen wurden von Ann-Kristin Schubert bewertet. Als geringer Interessenskonflikt wurden Vortragstätigkeiten, als moderater Interessenkonflikt Ad-Board-, Berater- und Eigentümerinteressen sowie Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position gewertet. Es ergab sich kein Interessenskonflikt, der eine Konsequenz wie Stimmenthaltung erforderlich gemacht hätte.

## Zusammenfassung

Die systemische Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST, "local anesthetic systemic toxicity") ist eine seltene (zumeist iatrogene) Komplikation. Aufgrund der potenziellen Lebensbedrohung wird ein systematisches Vorgehen empfohlen. Die Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von LAST-Ereignissen nehmen einen hohen Stellenwert ein. Mit der regelmäßigen Aspiration unter fraktionierter Injektion von Lokalanästhetika, einer Dosisreduktion von lipophilen Lokalanästhetika sowie der zunehmenden Anwendung von Ultraschall zur Verringerung akzidenteller Gefäßpunktionen (durch Visualisierung der anatomischen Strukturen) und der Schulung der Anwender von Lokalanästhetika sind die wesentlichen präventiven Maßnahmen beschrieben. Bei Auftreten eines LAST-Ereignisses muss die weitere Zufuhr des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen werden. Die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung ggf. mit Sicherung der Atemwege ist von entscheidender Bedeutung, da Hypoxie und Azidose die Toxizität von Lokalanästhetika potenzieren. Bei Krampfanfällen sollte eine antikonvulsive Therapie erfolgen. Bei LAST mit Herzkreislaufstillstand muss die sofortige kardiopulmonale Reanimation nach gültiger Leitlinie begonnen werden, wobei die Reanimationsbemühungen aufgrund der Pharmakodynamik einiger Lokalanästhetika über längere Zeit fortgesetzt werden müssen. Als unspezifisches Antidot nimmt die frühzeitige und rasche intravenöse Gabe von Lipidlösung bei schweren LAST-Ereignissen (Kreislaufstillstand, schwere Kreislaufdepression) eine wichtige Rolle ein. Als zugrundeliegende Mechanismen der Therapie mit Lipidemulsionen werden eine Umverteilung der Lokalanästhetika aus Herz und zentralem Nervensystem, sowie kardiotope und postkonditionierende kardioprotektive Effekte diskutiert.

Empfohlen wird die sofortige Applikation eines Lipid-Bolus von 100ml einer 20%igen Lipidlösung (entspricht 1,5ml/kg Körpergewicht eines 70kg schweren Patienten) über eine Minute, bei Persistenz der Symptome eine Wiederholung des Bolus nach 5min sowie die anschließende kontinuierliche Infusion von 0,25ml/kg KG/min Lipidlösung über 15-20min.

Bei prolongierten Reanimationsmaßnahmen ist frühzeitig eine extrakorporale veno-arterielle Zirkulation (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation - eCPR) zu erwägen.

## Einleitung

Die systemische Intoxikation mit Lokalanästhetika (LAST) ist eine seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation, die im Zusammenhang mit der unerwünschten systemischen Wirkung von lipophilen Lokalanästhetika auftritt.

Ziel dieser Handlungsempfehlung in Form einer S1-Leitlinie ist es, für alle klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte wesentliche Aspekte der Prävention, Symptomatik und einer gezielten Therapie zusammenzufassen. Damit ersetzt dieser Artikel die vorherige Fassung der Handlungsempfehlung aus dem Jahr 2009 [1] und erweitert vor allem den Aspekt der Prävention. Weitere systemische Nebenwirkungen der Lokalanästhetika wie zum Beispiel allergische Reaktionen, MetHb-Bildung oder lokale Effekte sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an Anästhesisten und Intensivmediziner und dient zur Information für alle anderen interessierten Ärzte.

## Methode

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um den Konsens einer repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe (Expertenkonsens). Sie wurde von delegierten Mitgliedern des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie nach den formalen Kriterien der AWMF für eine S1-Leitlinie erstellt und vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) am 30.10.2019 beschlossen.

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche im Juni 2018 in der Datenbank PubMed, der Cochrane Library sowie anderen zugänglichen Literaturdatenbanken ohne Begrenzung auf englische Sprache oder einen Zeitraum der Publikation. Suchbegriffe waren „local anesthetic“, „LAST“ verknüpft mit „adverse event“ oder „toxicity“. Ergänzt wurden die Ergebnisse dieser Literaturrecherche um eine händische Sichtung der Literaturverzeichnisse der evaluierten Publikationen. Aus den daraus resultierenden Suchtreffern wurden die Arbeiten ausgewählt, in denen das Thema systemische Lokalanästhetikatoxizität (LAST) behandelt wurde. Die vorliegende Literatur wurde gesichtet, analysiert und bewertet, deren Ergebnisse den Kernaussagen zugrunde liegen. Es erfolgte aufgrund des antizipierten Mangels zu Therapiedaten am Menschen keine Beschränkung auf Humanstudien.

## Epidemiologie

Die LAST ist eine seltene, aber klinisch relevante Komplikation. Die Inzidenz von LAST variiert in den publizierten Studien von 0,04-0,18% für periphere und von 0,012-0,11% für epidurale

Regionalanästhesien. Dies spiegelt vermutlich zum einen Unterschiede in der Definition einer LAST wider, zum anderen ist es durch die Unterschiede im Bereich der Datenquellen (z.B. prospektive Datensammlung vs. retrospektive Auswertungen) erklärbar. Verschiedene aktuell publizierte Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von LAST sowohl nach epiduralen [2] als auch nach peripheren Nervenblockaden [3,4] insgesamt eher abnimmt. Die Inzidenz von LAST nach peripheren Blockaden wird in der Literatur als höher beschrieben als nach epiduralen Verfahren [5]. Im folgenden Abschnitt sollen die relevanten Studien zur LAST-Inzidenz kurz vorgestellt werden (Zusammenfassung in Tabelle 1). Es ist davon auszugehen, dass die berichteten Inzidenzen von LAST-Ereignissen vermutlich deutlich unter der klinisch realen Inzidenz liegen. Spezifische Daten für die Inzidenz von LAST-Ereignissen nach Spinalanästhesie liegen kaum vor. Aufgrund der deutlich geringeren LA-Dosis bei spinalen vs. epiduralen RA-Techniken ist aber eine deutlich geringere Inzidenz von Toxizitätsereignissen anzunehmen.

Für periphere Verfahren werden Inzidenzen der LAST von 0,04 bis 0,18% angegeben.

Mörwald et al. beschreiben die Inzidenz von LAST in einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie mit 238.473 Patienten von 2006 bis 2014 nach peripheren Nervenblockaden bei orthopädischen Patienten mit endoprothetischen Eingriffen mit einer Inzidenz von 0,18%. Zusätzlich wird ein signifikanter Rückgang der kumulativen Rate zwischen 2006 und 2014 beschrieben [4].

Barrington und Kluger beobachteten von 2007 bis 2012 eine Inzidenz systemischer Lokalanästhetika-Intoxikationen von 0,08% bei peripheren Nervenblockaden [6]. Rubin et al. beschreiben bei endoprothetischen Eingriffen und peripheren Nervenblockaden im Zeitraum von

1998 bis 2013 eine Inzidenz von LAST von 0,104% [3]. In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit von Neal wird eine Inzidenz von 0,026% angegeben [7]. Rohrbaugh et al. berichten eine Inzidenz der LAST von 0,0053% bei interskalenären Plexusblockaden zur ambulanten Schulterchirurgie von 2001 bis 2011 [8]. Sites et al. berichten eine Inzidenz der LAST von 0,008% bei 12.668 peripheren Nervenblockaden zwischen 2003 und 2011 [9]. Liu et al. beschreiben die Inzidenz von LAST in Form von generalisierten Krampfanfällen mit nur 0,004% bei 80.661 peripheren Nervenblockaden zwischen 2009 und 2014 [10]. Heinonen et al. berichten in einer Umfrage unter finnischen Krankenhäusern eine Inzidenz von 0,7 Fällen auf 10.000 durchgeführte Regionalanästhesien im Zeitraum von 2012 bis 2013 (ohne Spinalanästhesie) [11].

Ältere Studien von 1993 bis 1997 beschreiben eine Inzidenz von LAST-Ereignissen bei epiduraler Anästhesie zwischen 1,2 bis 11 von 10.000 Anästhesien [12-14]. Eine aktuelle Studie aus dem Register des Netzwerks Regionalanästhesie (net-ra, <https://www.net-ra.eu>) zeigte eine Inzidenz von 0,19/1000 von LAST bei neuraxialen Verfahren [15].



*Tabelle 1. Inzidenz von LAST bei peripheren Blockaden und epiduraler Anästhesie*

Technik	Inzidenz/kumulative Rate
<b>Periphere und epidurale Anästhesie (nicht spezifiziert)</b>	
Heinonen, 2015 [11]	0,007%
<b>Periphere Nervenblockaden (nicht spezifiziert)</b>	
Mörwald, 2017 [4]	0,18% (kumulative Rate)
Barrington, 2013 [6]	0,08%
Rubin, 2018 [3]	0,104%
Liu, 2016 [10]	0,004%
Sites, 2012 [9]	0,008%
<b>Schulterblockaden (nicht spezifiziert)</b>	
Rubin, 2018 [3]	0,427%
<b>Interskalenärer Plexusblock</b>	
Rohrbaugh, 2013 [8]	0,053%
<b>Periphere RA f. Hüfteingriffe (nicht spezifiziert)</b>	
Rubin, 2018 [3]	0,093%
<b>Periphere RA f. Knieeingriffe (nicht spezifiziert)</b>	
Rubin, 2018 [3]	0,072%
<b>Epidurale Verfahren</b>	
Tanaka, 1993 [14]	0,013%
Brown, 1995 [12]	0,012%
Auroy, 1997 [13]	0,11%
Kubulus, 2016 [15]	0,019%

## Symptomatik & Pathophysiologie der Lokalanästhetikaintoxikation

Viele der typischen Lokalanästhetika-induzierten toxischen systemischen Nebenwirkungen beruhen auf der Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle im ZNS und im Herz. Andererseits ist mittlerweile belegt, dass Lokalanästhetika (LA) auch an verschiedenen anderen Zielstrukturen (z.B. spannungsabhängigen Kalium- und Calciumkanälen, verschiedenen Enzymen und Proteinen der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien) angreifen. Es ist jedoch unklar, welchen Stellenwert sie bei der Entstehung der klinischen LA-Intoxikationssymptomatik haben.

## ZNS-Toxizität

Die typischen Symptome der ZNS-Toxizität beruhen zunächst auf der Blockade inhibitorischer Regelkreise auf kortikaler Ebene, da inhibitorische Zentren näher an der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert sind als die exzentrischen Zentren. Hierdurch überwiegt die exzitatorische nervale Aktivität. Neben Konzentrationsstörungen, Schwindel, Ohrgeräuschen („Klingeln in den Ohren“), Tinnitus, Doppelbildern, verwaschener Sprache und Verwirrung kann es auch zu perioraler Taubheit und metallischen Geschmacksempfindungen kommen, was auf der Beeinträchtigung von Hirnnerven und Hirnnervenfunktionen durch Lokalanästhetika beruht. Tremor sowie das Auftreten von Myoklonien bzw. Shivering-artigen Mustern sind die Vorstufe zum generalisiert tonisch-klonischen Krampfanfall, der ebenfalls auf der Blockade inhibitorischer Zentren beruht (Abbildung 1). Die Krampfanfälle sistieren häufig rasch, wenn die verzögerte Blockade der exzitatorischen Zentren eintritt, und werden von einer ausgeprägten ZNS-Depression („ZNS-depressive Phase“) abgelöst: häufig sind Atemdepression und Atemstillstand sowie Kreislaufdysregulation zu beobachten. Die ZNS-Toxizität korreliert direkt mit der Potenz und damit mit der Fettlöslichkeit der verwendeten Lokalanästhetika [16-19].

In tierexperimentellen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die metabolische als auch die respiratorische Azidose die Schwellendosis für LA-induzierte Krampfanfälle absenkt [20,21].

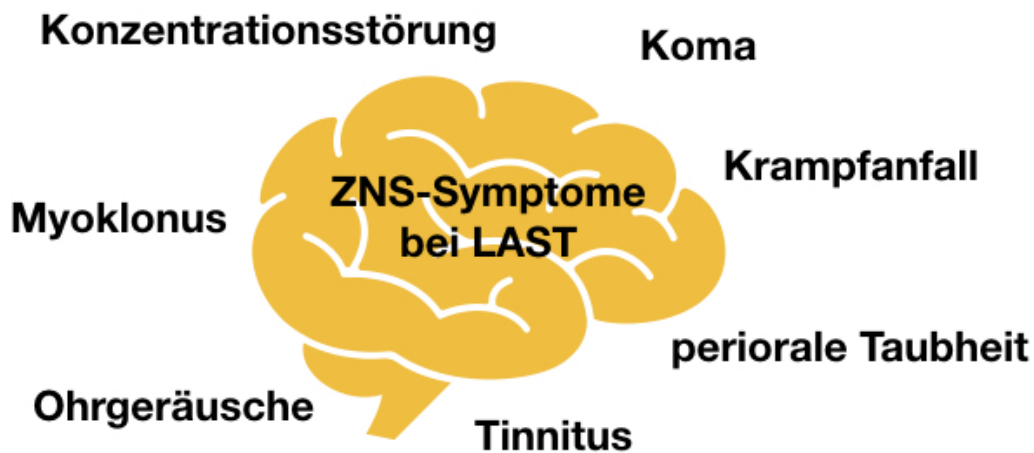


Abbildung 1. **ZNS-Symptome bei LAST**

## Kardiale Toxizität

Die kardiale Toxizität verursacht zum einen eine direkte myokarddepressive Nebenwirkung, zum anderen aber eine ausgeprägte Störung von Reizbildung und –weiterleitung am Herzen. Bei niedrigen systemischen LA-Spiegeln im Rahmen eines LAST-Ereignisses zeigen sich neben den ZNS-typischen Nebenwirkungen häufig zunächst auch „exzitatorische kardiovaskuläre“ Symptome wie Blutdruckanstieg und Tachykardie (als klinische Zeichen einer zentralen Erhöhung des Sympathikotonus durch Blockade inhibitorischer Neuronenverbände [22]), bevor dann bei höheren LA-Blutspiegeln die typische kardiodepressive Nebenwirkung zum Tragen kommt [23] (Abbildung 2). Dabei ist zu beachten, dass klinische Symptome einer kardialen Toxizität auch ohne zentralnervöse Intoxikationszeichen auftreten können.

Die dosisabhängige negativ-inotrope Wirkung wird häufig erst aufgrund des nachlassenden Herz-Zeit-Volumens und dann im Verlauf fallenden arteriellen Blutdrucks apparent, könnte aber durch Echokardiographie evtl. bereits früher diagnostiziert werden. Die Lokalanästhetika-verursachten Arrhythmien äußern sich in einem breiten Spektrum von Verzögerungen der Reizweiterleitung (prolongierte PR-Zeit über Blockbilder bis hin zur Asystolie) bis zu ektopen Rhythmen (ventrikuläre Extrasystolen, Torsade-de-pointes-Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern) und sind meist Folge der Blockade verschiedener spannungsabhängiger Kanäle am Herzen, wobei die Blockade der schnellen Natriumkanäle im Vordergrund steht. Die kardiale Toxizität wird durch eine zusätzliche systemische Vasodilatation (vermutlich durch direkte Relaxation glatter Gefäßmuskulatur) verstärkt. Hypoxie und Azidose sowie Elektrolytentgleisungen verstärken die Symptomatik und sollten vermieden bzw. unverzüglich therapiert werden.

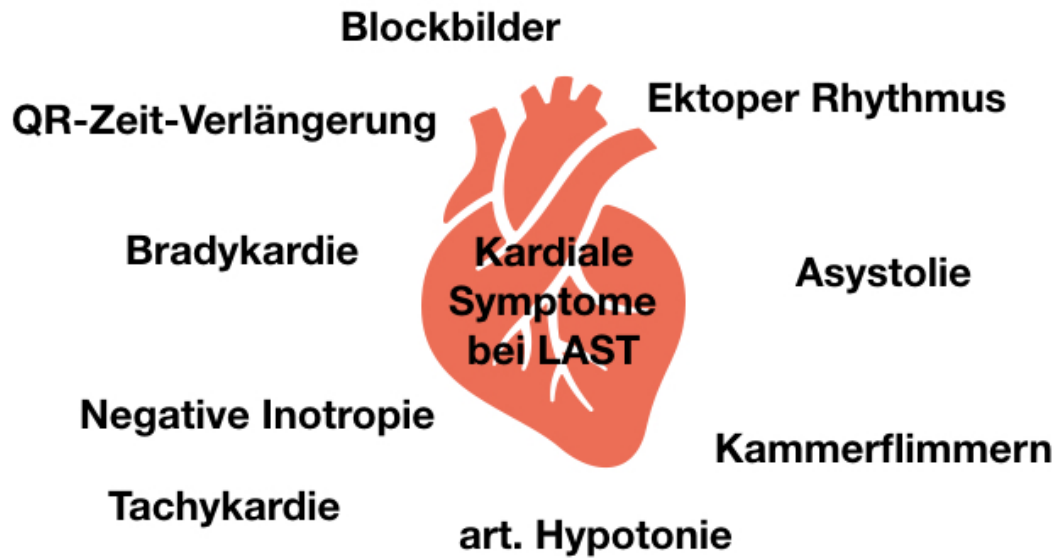


Abbildung 2. *Kardiale Symptome bei LAST.*

## Risikofaktoren für Lokalanästhetika-Intoxikationen

Wesentliche gesicherte sowie vermutete Risikofaktoren für LAST-Ereignisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Hierbei spielen patientenseitig vor allem die Altersklassen der unter 16- und der über 60-jährigen in Kombinationen mit eingeschränkten kardialen und zentralvenösen Komorbiditäten eine herausragende Rolle [24].

Die Anwendung von Bupivacain sowie anderen lipophilen Lokalanästhetika in höheren Dosierungen, wie sie vor allem bei peripheren und epiduralen Blockaden eingesetzt werden, ist ein typischer, modifizierbarer Risikofaktor für das Auftreten eines LAST-Ereignisses.

*Tabelle 2. Risiko-/ Einflussfaktoren der Lokalanästhetikaintoxikation (LAST), ergänzt nach [25]*

Risikofaktoren der LAST	
<b>Patienteneigenschaften</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extremes Alter (&lt; 16 Jahre und &gt; 60 Jahre)</li> <li>- Geringe Muskelmasse (v.a. Neugeborene, Kinder und ältere Patienten)</li> <li>- Weibliches Geschlecht</li> <li>- Schwangerschaft</li> </ul>
<b>Komorbiditäten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiale Vorerkrankungen (v.a. Arrhythmien, Reizleitungsstörungen/-abnormalitäten, kardiale Ischämie, Herzinsuffizienz)</li> <li>- Leber- und Nierenerkrankungen</li> <li>- Metabolische Störungen (v.a. Diabetes mellitus, Mitochondriopathien, Isovalerianazidämie, Carnitinmangel)</li> <li>- Zentralknervöse Krankheiten</li> <li>- Geringe Plasma-Protein-Bindung, Hypalbuminämie (Leberinsuffizienz, Mangelernährung, Kinder, Schwangerschaft)</li> </ul>
<b>Lokalanästhetikum und Regionalverfahren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unzureichende präventive Maßnahmen (s.u.)</li> <li>- Physikochemische Eigenschaften des LA</li> <li>- Verwendung von hochlipophilen LA, v.a. Bupivacain</li> <li>- Dosis, Testdosis</li> <li>- Kontinuierliche Infusion/Katheterverfahren</li> <li>- Periphere Nervenblockaden</li> <li>- Injektionsort mit hoher Resorptionsquote (z. B. Intercostalblockade)</li> </ul>

## Prävention

Verschiedene Präventionsmaßnahmen sind die Schlüsselaspekte zur Vermeidung von LAST-Ereignissen.

## Räumlich-organisatorische Aspekte

Regionalanästhesien (RA) sollten in einer Umgebung durchgeführt werden, in der ein akuter Notfall adäquat behandelt werden kann. Dazu gehört auch die kurzfristige Verfügbarkeit von Material zur Sicherung des Atemwegs, der Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation (Medikamente, Defibrillator) sowie der spezifischen Therapie mittels Lipidlösung (Bereithaltung von mind. 500ml 20%iger Lipidlösung für die unmittelbare Notfallversorgung, z.B. auf einem zentral positionierten Notfallwagen).

## Überwachung (Monitoring)

Leitungsanästhesien und neuroaxiale Blockaden sollen gemäß DGAI-Empfehlungen unter Anwendung von Basismonitoring (pulsoximetrische Sauerstoffsättigung, 3-Kanal-EKG, nicht-invasive Blutdruckmessung) durchgeführt werden, um etwaige kardiovaskuläre Nebenwirkungen rasch erkennen zu können. Es gibt keine Notwendigkeit, Patienten aus Gründen einer besseren Überwachung von ZNS-Komplikationen nicht bedarfsweise zu sedieren. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte keine höhere Inzidenz von LAST-Fällen bei Patienten, die ein RA-Verfahren sediert bzw. in Allgemeinanästhesie erhielten [15].

## Ultraschallgestützte Punktion

Bei Anwendung ultraschallgestützter peripherer RA-Techniken kann die lokale Anatomie sowie die korrekte Ausbreitung der Lokalanästhetika um die Nervenstrukturen herum visualisiert werden. Mit Hilfe der Farb-Dopplerfunktion lässt sich eine intravasale Injektion ggf. leichter

detektieren. Akzidentelle Gefäßpunktionen und zerebrale Intoxikationen treten unter Anwendung von Ultraschall zur Nervenlokalisation signifikant seltener auf als bei der Anwendung des Nervenstimulators allein [26,27]. Ein weiterer Vorteil einer ultraschallgestützten Punktion besteht vor allem auch darin, dass für viele periphere Nervenblockaden die Dosis des LA im Vergleich zur Nervenstimulation deutlich reduziert werden konnte. Daher stellt die Anwendung von Ultraschall zur peripheren Regionalanästhesie eine relevante und sinnvolle Präventionsstrategie zur Vermeidung von LAST dar. Die Rate von LAST-Ereignissen ist in den vergangenen Jahren in Registeranalysen mit der Verbreitung von ultraschallgestützten peripheren RA-Techniken zurückgegangen [6,28].

Hier wird ein kausaler Zusammenhang angenommen, auch wenn dieser in Zukunft vermutlich nicht eindeutig durch Studien belegt werden kann.

## Injektion

Die Injektion von Lokalanästhetika sollte nur langsam, fraktioniert und unter regelmäßiger negativer Aspiration (zur Vermeidung einer akzidentellen intravaskulären Injektion) erfolgen. Hierzu sollten alle Mitglieder des Behandlungsteams (meist Anästhesist/-in und Assistenzperson) adäquat geschult werden. Bei der Injektion über liegende Kathetersysteme ist eine korrekte Beurteilung einer negativen Aspiration je nach angebrachtem Filter nicht sicher möglich. Daher sollte hier vor der Injektion von Lokalanästhetika ggf. zunächst ohne Filter ein negativer Aspirationstest erfolgen und danach eine fraktionierte Gabe der LA über das System mit zwischengeschaltetem Filter durchgeführt werden.



Eine adäquate Beschriftung der verwendeten Spritzen sowie der Konnektorenanschlüsse kann helfen, Fehlinjektionen über liegende Systeme zu verringern. Durch den ISO-Standard ISO 80369-6 mit dem neuen N-Konnektor (NRFit™) wird die Rate von akzidentellen Fehlinfusionen (z.B. Lokalanästhetikainfusion über intravenöse Zugänge und umgekehrt) vermutlich weiter abnehmen. Hierdurch wird es zukünftig nahezu unmöglich sein, akzidentell ein PCA-Pumpensystem an einen intravenösen Gefäßzugang anzuschließen und vice versa, da die Konnektoren nicht miteinander kompatibel sind. Erfahrungen aus der Umstellung von enteralen Infusionssystemen haben eine drastische Reduktion von Komplikationen durch die bewusste Inkompatibilität von Konnektoren anstelle der Verwendung von Luer-Standardkonnektoren bereits belegen können [29-31].

### Auswahl der Lokalanästhetika

Lipophile Lokalanästhetika sind aufgrund der langen klinischen Wirkdauer von großer Bedeutung für die postoperative Schmerztherapie, aber auch gleichzeitig mit einer geringeren therapeutischen Breite hinsichtlich Toxizitätsphänomenen verknüpft. Insbesondere die kardiovaskuläre Toxizität der LA korreliert neben dem Grad der Lipophilie (v.a. Bupivacain, Levobupivacain und Ropivacain zeichnen sich durch eine hohe Lipophilie aus) stark mit der applizierten Dosis (Konzentration x Volumen). Dies sollte bei der Auswahl der angewendeten LA berücksichtigt werden. Die Autoren empfehlen daher auf die Anwendung höherer Dosierungen von Bupivacain (als LA mit der höchsten Kardiotoxizität [2,32,33]), aber letztlich auch von Levobupivacain und Ropivacain für periphere und neuraxiale Verfahren zu verzichten. Durch die breite Anwendung von Ultraschallverfahren wird dies bereits von vielen Anwendern durch

Nutzung geringerer Dosierungen umgesetzt. In äquipotenten Dosen ist Ropivacain in tierexperimentellen Studien weniger kardiotoxisch als Bupivacain. Bei kombinierten Blockaden (z. B. N. femoralis und N. ischiadicus-Blockaden zur Knieendoprothetik) oder beidseitigen Blockaden sollte die Dosierung für den einzelnen Block entsprechend reduziert werden. Eine Dosisreduktion der lipophilen Lokalanästhetika durch Ergänzung um weniger lipophile Lokalanästhetika (z.B. Ropivacain 0,2% plus Prilocain 2%) ist zwar klinisch verbreitet, hinsichtlich einer Vermeidung einer toxischen Wirkung jedoch nicht untersucht. Bei einer Kombination aus lipophilen und weniger lipophilen LA ist zu beachten, dass nicht jeweils die Höchstdosierung der einzelnen Substanzen appliziert werden kann.

Durch Anwendung von Ultraschallverfahren in der peripheren Regionalanästhesie kann die Kanüle optimaler an den nervalen Strukturen platziert werden und die adäquate Ausbreitung der injizierten Substanzen kontrolliert werden. Durch ultraschallgestützte Punktion kann für viele periphere Nervenblockaden die Dosis des LA im Vergleich zur Nervenstimulation deutlich reduziert werden. Dadurch ist in den vergangenen zwei Dekaden in der klinischen Routine eine deutliche Reduktion der verwendeten Dosierungen möglich geworden, ohne dabei die „Versagerquote“ der Blockaden zu erhöhen [34,35]

Als Orientierung zu den Höchstdosierungen von Lokalanästhetika sind Expertenempfehlungen in Tabelle 3 angegeben. Die Relevanz einer individuellen Dosisreduktion bei bestimmten Vorerkrankungen und Altersklassen wurde bereits in mehreren früheren Publikationen des Arbeitskreises Regionalanästhesie betont. Auf diese sei der Leser verwiesen [36].

Tabelle 3. Höchstdosierungen der Lokalanästhetika [37,38]

Lokalanästhetika	Maximaldosis Einzelinjektion
<b>Kurzwirksam</b>	
Lidocain	200mg-400mg
<b>Mittellangwirksam</b>	
Mepivacain	300-400mg
Prilocain	400mg
<b>Langwirksam</b>	
Bupivacain	150mg (400mg/24h)
Levobupivacain (kont.)	150mg (400mg/24h)
Ropivacain (kont.)	225mg (800mg/24h)

Anmerkung: Durch Epinephrinzusatz wird von vielen Autoren eine höhere Dosierung von Lidocain, Mepivacain und Prilocain angegeben. Dosierungsempfehlungen entsprechen publizierten Expertenmeinungen.

## Anwendung von Epinephrinzusätzen

Bei Injektion potenziell toxischer Dosen ist die Verwendung eines sog. „intravaskulären Markers“ in Form von Epinephrin (Adrenalin) als Zusatz zum Lokalanästhetikum in einigen Ländern der Welt noch verbreitet. Die Verwendung von Epinephrinzusatz dient auch der Wirkverlängerung (klinische Wirkdauer allerdings nur um ca. 30-60 Minuten verlängert) und führt bei einigen LA zu einer Erhöhung der Maximaldosierung aufgrund einer verzögerten Resorption. Die Verwendung von Epinephrin als Zusatz reduziert dazu die systemische Bioverfügbarkeit des Lokalanästhetikums [39].

Der Zusatz von 10-15µg/ml Epinephrin hat einen positiven prädiktiven Wert und eine 80%ige Sensitivität zur Detektion intravaskulärer Injektionen bei Erwachsenen. Dieses führt bei akzidenteller intravaskulärer Injektion bei nicht-schwangeren Erwachsenen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz um  $\geq 10$  Schläge pro Minute und einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 15mmHg [40]. Bei Kindern erhöht der Zusatz von 0,5µg/kg Epinephrin den systolischen Blutdruck ebenfalls um 15mmHg [40]. Der Einsatz von Epinephrin als intravaskulärer Marker ist unsicher bei älteren Patienten, bei Schwangeren, bei Patienten mit Sedierung oder Patienten mit Einnahme von  $\beta$ -Blockern. Bei Schwangeren kann Fentanyl als Marker einer intravaskulären Injektion herangezogen werden. Die intravenöse Applikation von 100µg Fentanyl führt bei schwangeren Patientinnen zuverlässig zu Benommenheit und Sedierung [2].

Kontrovers diskutiert wird die Rolle von Epinephrin in Bezug auf Nervenschäden. Im Tiermodell erhöht der Zusatz von Epinephrin die Lokalanästhetika-induzierte Neurotoxizität [41]. Jedoch ist die klinische Relevanz dieser Beobachtung nicht abschließend geklärt, so dass die Vorteile der Verwendung von Epinephrinzusätzen möglicherweise deren Nachteile ausgleichen.

Bei Anwendung von lipophilen Lokalanästhetika (v.a. Bupivacain) in hoher Dosis (nahe der empfohlenen Höchstdosierung, s.o.) für Blockaden in Regionen mit hoher systemischer Resorption von LA (z.B. Intercostalblockaden oder Transversus-abdominis-Plane-(TAP)-Blockaden) kann der Zusatz von Epinephrin eine sinnvolle Präventionsstrategie darstellen. Bei Verzicht auf hohe Dosierungen und Applikation weniger toxischer Lokalanästhetika ist der Epinephrinzusatz aus Sicht der Autoren jedoch verzichtbar.

Schulung der Mitarbeiter

Eine Schulung der Mitarbeiter in wesentlichen Aspekten von LAST-Ereignissen stellt eine wichtige Maßnahme für die adäquate Umsetzung der spezifischen Empfehlungen für die Behandlung dieser seltenen Zwischenfälle dar. Eine an die eigene Arbeitsumgebung angepasste Verfahrensanweisung bzw. „Standard Operation Procedure“ (SOP) oder gar ein Training im Rahmen einer Simulation (inklusive Reanimationstraining) dürfte die bessere Umsetzung der Empfehlungen im Ernstfall gewährleisten [42]. Der Einsatz von schnell zugänglichen Checklisten verbessert zusätzlich das Management von simulierten LAST-Ereignissen [43]. Da auch unter Anwendung von ultraschallgestützten Punktionstechniken diverse LAST-Fälle publiziert werden, sei auf die Notwendigkeit einer gründlichen Schulung in der Anwendung von Ultraschalltechniken zur Verbesserung der Patientensicherheit (auch im Hinblick auf iatrogene Komplikationen wie z.B. Nervenschäden) an dieser Stelle von den Autoren explizit hingewiesen.

*Tabelle 4. Sinnvolle Präventionsmaßnahmen einer Lokalanästhetikaintoxikation (Auswahl)*

Sinnvolle Präventionsmaßnahmen (Auswahl)
Ständige Bereitschaft (Material, Medikamente, mental) zur Atemwegssicherung & CPR bei RA-Verfahren
Standard-Monitoring des Patienten bei der Durchführung gemäß DGAI-Empfehlungen
Erarbeitung einer eigenen SOP und Implementierung in der Abteilung (Training)
Reduktion der notwendigen Dosis (Konzentration x Volumen) und ggf. Verzicht auf stark lipophile Substanzen wie Bupivacain (für PDK- und periphere RA-Techniken) in hoher Dosis
Anwendung von US-gestützten peripheren RA-Techniken
Gründliche Aspirationsversuche vor Bolusinjektionen von Lokalanästhetika
Vermeidung von Verwechslungen durch adäquate Kennzeichnung von Spritzen und liegenden Kathetern, neuer N-Konnektor nach ISO 80369-6. (NRFit™)

# Therapieempfehlungen

## Allgemein

Die Therapie von LAST-Ereignissen richtet sich primär nach der Symptomatik und kann nur begrenzt kausal durchgeführt werden (ein spezifisches Antidot für die Wirkbeendigung der toxischen LA-Wirkung existiert nicht). Zunächst muss die weitere Zufuhr von Lokalanästhetika unterbunden werden, d.h. bei Auftreten möglicher LAST-Symptome sollte die Bolusinjektion während der Anlage, aber auch die laufende Infusion über Pumpensysteme bei einer Kathetertechnik unverzüglich gestoppt werden.

Aufgrund von Redistributionsphänomenen lipophiler Lokalanästhetika können möglicherweise zeitlich verzögert Intoxikationen auftreten. Daher müssen alle Patienten nach Anlage peripherer und neuraxialer Regionalanästhesieverfahren obligat überwacht werden. Aus Sicht der Autoren sollte daher eine Mindestüberwachungszeit von 30 Minuten bei peripheren und 45 Minuten bei neuraxialen Verfahren eingehalten werden. Bei Auftreten eines LAST-Ereignisses sollte darüber hinaus aufgrund von Halbwertszeiten bzw. Redistributionsphänomenen eine längere Überwachungszeit eingehalten werden (bei zentralnervösem LAST: mindestens 2 Stunden nach Rekonvaleszenz, bei kardialem LAST: mindestens 4-6 Stunden).

## ZNS-Intoxikation

Bei Auftreten eines Krampfanfalls können die üblichen Medikamente wie z.B. Benzodiazepine oder Propofol zur Therapie verwendet werden. Spezifischere Antiepileptika wie Valproat sind meist im perioperativen Umfeld nicht kurzfristig verfügbar, stellen aber weitere medikamentöse Behandlungsoption dar. Aufgrund der häufig insuffizienten Oxygenierung während und nach

einem Krampfanfall sollte immer eine Sauerstoffgabe und ggf. adäquate Atemwegssicherung erfolgen.

Bei Anzeichen einer ZNS-Intoxikation müssen die Vitalparameter kontinuierlich mindestens 2h über das Ereignis hinaus überwacht werden (Kreislaufüberwachung, kontinuierliche EKG-Überwachung, ggf. Echokardiographie).

### Kardiale Intoxikation

Die kardialen Symptome einer LAST präsentieren sich initial häufig aufgrund des Überwiegens des zentralen Sympathikotonus in Form von Hypertension und Tachyarrhythmien; im weiteren Verlauf treten dann direkte kardiodepressive Symptome wie reduziertes Herzzeitvolumen, Bradykardie und Hypotension auf. Bei Symptomen einer kardialen Intoxikation ist die unverzügliche Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung ggf. mit Sicherung des Atemweges und Ventilation zu gewährleisten, um Hypoxie und Azidose zu vermeiden. Die Prävention von Hypoxie und Azidose vermindert die Inzidenz von zerebralen Krampfanfällen sowie von LA-induzierten Herz-Kreislaufstillständen und erleichtert eventuell erforderliche Reanimationsmaßnahmen.

Ein LA-induzierter Herzkreislaufstillstand erfordert die schnellstmögliche Wiederherstellung eines koronaren Perfusionsdrucks, um die myokardiale Kontraktilität zu verbessern und die Gewebeperfusion sicherzustellen. Die kardiopulmonale Reanimation sollte nach aktuell gültigen ERC-Leitlinien [44] ohne Verzögerung erfolgen. Bei ventrikulären Arrhythmien ist die pharmakologische Therapie mit Amiodaron empfohlen und zu präferieren.

Aufgrund der proarrhythmogenen Wirkung von Epinephrin besteht unter nordamerikanischen Regionalanästhesisten eine gewisse Kontroverse um den Einsatz von Epinephrin in der Standarddosierung von 1mg im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation [25]. In Tierstudien führte die Gabe von Epinephrin bei durch Bupivacain-induziertem Herzkreislaufstillstand bei Asystolie zu einem schlechteren Outcome als die alleinige Therapie mit Lipidlösung [45,46].

Klinische Daten zu diesen Erkenntnissen fehlen allerdings. Die hieraus resultierende Empfehlung zur reduzierten Initialdosierung von Epinephrin in der aktualisierten ASRA-Leitlinie sind aus Sicht der Autoren dieser Leitlinie allerdings klinisch kaum zu belegen. Derzeit gibt es wenig Evidenz für eine Dosisreduktion von Epinephrin auf 10 bis 100µg [5]. Es wird daher weiterhin eine Epinephringabe in der Reanimationssituation gemäß den aktuell gültigen ERC-Leitlinien (1mg Epinephrin beim Erwachsenen bzw. 10 µg/kg KG bei pädiatrischen Patienten) empfohlen [44].

In tierexperimentellen Vergleichsstudien zeigte Vasopressin keinen klinischen Nutzen; vielmehr konnten unter Therapie mit Vasopressin vermehrt pulmonale Hämorrhagien beobachtet werden [47].

Die Reanimationsmaßnahmen sollten entsprechend der Wirkdauer des verwendeten Lokalanästhetikums fortgeführt werden. Kann unter leitliniengerechter kardiopulmonaler Reanimation nicht innerhalb von wenigen Minuten die Rückkehr eines Spontankreislaufs (ROSC, return of spontaneous circulation) erreicht werden, sollte die rasche Etablierung eines extrakorporalen Kreislaufs unter laufender Reanimation nach aktuellen Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR) [48] entschlossen in Erwägung gezogen werden (siehe unten).



Die Fortführung des extrakorporalen Kreislaufs sollte bis zur Wirkbeendigung des Lokalanästhetikums aufrechterhalten werden (d.h. z.B. bei Bupivacain >6h). Dieses Vorgehen ähnelt den Überlegungen bei Intoxikationen mit anderen lipophilen Substanzen, die kardiotoxisch wirksam sind [49-51].

Nach stattgehabter zerebraler Intoxikation kann im Rahmen einer Individualentscheidung entweder der geplante Eingriff bei ausgeprägter und prolongierter Symptomatik zunächst verschoben, oder bei rascher Befundbesserung zeitnah durchgeführt werden. Diese Entscheidung sollte unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs nach Beginn der zerebralen Symptomatik und der Dringlichkeit des Eingriffs gemeinsam mit dem Operateur getroffen und suffizient dokumentiert werden.

**Tabelle 5. Vorgehen bei systemischer Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)**

<b>Vorgehen bei systemischer Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)</b>
Lokalanästhetika-Zufuhr beenden
Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung, ggf. Sicherung des Atemwegs
Antikonvulsive Therapie eines Krampfanfalls mit Benzodiazepinen oder Propofol (falls nicht spontan limitierend)
Symptomatische Therapie der kardiovaskulären LAST-Symptome
Beginn der CPR gemäß aktueller ERC-Leitlinien inklusive Gabe von Epinephrin
Parallel zur CPR frühzeitige Gabe von 20%iger Lipidlösung (Initialbolus) ohne den Beginn der CPR zu verzögern
Erwägen einer extrakorporalen Kreislauftherapie (eCPR = va-ECMO), falls kurzfristig kein ROSC erreichbar

## Lipidbehandlung

Lokalanästhetika blockieren unter physiologischen Umständen die Reizleitung durch Inhibition des schnellen Einstroms von Natrium, Calcium und Kalium durch spannungsgesteuerte Ionenkanäle.

Die Therapie mit Lipidemulsion bei LAST wurde erstmalig 1998 vorgeschlagen und acht Jahre später in die klinische Praxis eingeführt [52].

Seit der Erstbeschreibung von Lipidlösungen im Rahmen von Lokalanästhetika-verursachten kardialen toxischen Ereignissen hat sich der Wissensstand um die Wirkweise dieses Therapieansatzes deutlich verbessert. Allerdings können gegenwärtig immer noch nicht abschließend die Bedeutung der einzelnen, möglichen Teilaspekte der Wirkung von Lipidlösungen klar voneinander abgegrenzt werden [52,53].

Aufgrund der extrem niedrigen Inzidenz kardialer LAST-Ereignisse gibt es neben Einzelfallberichten, Fallserien und retrospektiven Registerdaten keine prospektiven Humandaten oder gar randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Lipidtherapie. Die vorhandene Evidenz unterliegt daher dem - vermutlich hohen - Risiko eines „publication bias“ (Hypothese: „Erfolgreiche Lipidbehandlungen werden eher publiziert als frustrane Therapieversuche“). Die Wirksamkeit der Lipidtherapie ist daher nur in tierexperimentellen Studien gesichert und nach wie vor unzureichend verstanden [52,53].

## Pharmakologische Wirkung der Lipidtherapie

Gegenwärtig vermutet man, dass die Lipidtherapie aufgrund dreier Hauptmechanismen eine klinische Wirkung bei LAST-Ereignissen hat:

Neben der Umverteilung aus Herz und Gehirn in periphere Kompartimente („Shuttling“) zählen kardiotonen Effekte und mutmaßlich auch postkonditionierte kardioprotektive Effekte zu den relevanten Mechanismen [52,53].

Das früher vermutete statische Konzept der „Lipid-Sink“-Theorie, nach der Lipidtröpfchen im Blut lipophile Lokalanästhetika „aufsaugen“ bzw. binden und so zu einer Reduktion der toxischen Wirkung der Lokalanästhetika führen, wird aufgrund neuerer Erkenntnisse von Experten immer mehr aufgegeben. Aktuell vermutet man vielmehr, dass die Lipidtröpfchen die LA in Geweben mit hoher Durchblutung (Herz und Gehirn) binden („Scavenging“) und in andere Gewebe (v.a. Muskulatur) umverteilen („Shuttle-Theorie“) bzw. die Detoxifikation in der Leber erleichtern (vgl. Tabelle 6). Als Netto-Effekt resultiert eine verkürzte Eliminationshalbwertszeit der Lokalanästhetika. Diese Shuttle-Theorie erklärt pharmakokinetisch deutlich besser als die verworfene „Lipid-Sink“-Theorie, warum die Lipidtherapie bei den stärker lipophilen Lokalanästhetika wie etwa Bupivacain und auch Ropivacain signifikant effektiver ist als bei den weniger (aber immer noch ausgeprägt) lipophilen Lokalanästhetika (wie z.B. Prilocain, Lidocain, Mepivacain) [54,55].

Das Ausmaß der Reduktion der Serumkonzentration von Lokalanästhetika durch Fette korreliert also mit der Lipophilie/Lipidlöslichkeit des jeweiligen Lokalanästhetikums und ist für Bupivacain größer als für Ropivacain und für Mepivacain [56,57].

Lipidgaben konnten in experimentellen Studien eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität (mit konsekutiver HZV-Steigerung und verbesserten Perfusion der Organe) und des arteriellen Blutdrucks (vermutlich durch einen ungeklärten, direkten positiven Einfluss auf den Gefäßtonus) nachweisen („kardiotoner Effekt“) [58,59]. Somit kann die LA-induzierte Vasodilatation in Abhängigkeit von der Lipidlöslichkeit des Lokalanästhetikums durch Lipidlösung „antagonisiert“ werden [60,61].

Lipidlösungen können bei systemischer Applikation auf molekularer Ebene zur Aktivierung kardioprotektiver Signalwege in Kardiomyozyten führen. Dies könnte möglicherweise einen weiteren klinischen Vorteil im Sinne eines kardioprotektiven Effekts aufweisen [52,58].

*Tabelle 6. Mutmaßliche multimodale pharmakologische Mechanismen der Lipidtherapie bei LAST (nach: [52])*

Mechanismus	Effekt
<b>(Scavenging) Shuttle-Effekt</b>	Redistribution lipophiler Lokalanästhetika in periphere Gewebekompartimente Lipidtröpfchen binden lipophile Lokalanästhetika in Geweben mit hoher Perfusion (Herz und Gehirn), verteilen diese in Muskulatur und Leber um und erleichtern die Detoxikation Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit
<b>Kardiotonischer Effekt</b>	Ungeklärter direkter positiver Einfluss auf den Gefäßtonus Verbesserung von HZV und Perfusion
<b>Kardioprotektive Postkonditionierung</b>	Aktivierung kardioprotektiver Signalwege in Kardiomyozyten

Beispiele für derzeit in Deutschland erhältliche Lipidlösungen sind: ClinOleic® 20%; Deltalipid® LCT 20%; Lipofundin® MCT 20%; Lipovenoes® 20%; Lipovenoes® MCT 20%; SMOFlipid® 20%. Die kommerziell erhältlichen Lipidlösungen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung und ihrem Anteil an lang- und mittelkettigen Fettsäuren.

Bezüglich der unterschiedlichen Lipidlösungen gibt es bislang keine eindeutige Evidenz einer Überlegenheit einer bestimmten Lipidlösung in der Therapie der LAST. Daher verzichten die Autoren dieser Leitlinie aufgrund mangelnder Vergleichsdaten weiterhin bewusst auf die konkrete Empfehlung einer der genannten 20%igen Lipidlösungen.

Dabei stellt Propofol keinen adäquaten Ersatz für eine Lipidemulsion dar. Der Lipidanteil von Propofollösung ist zur Therapie von LAST-Ereignissen nicht auszureichend, zusätzlich weist Propofol eine negative Inotropie und eine vasodilatatorische Komponente auf, die die Symptome einer kardialen LAST zusätzlich verschlechtern können.

Die Anwendung von Lipidlösung bei LAST-Ereignissen stellt einen Off-Label-Gebrauch dar, der aber durch die Empfehlungen zur Behandlung von LAST durch Fachgesellschaften klinisch gut begründet werden kann. Aktuelle Fallberichte befürworten den frühen Einsatz von Lipidlösungen bei LAST bei ersten Arrhythmien, prolongierten Krampfereignissen und einer raschen Progredienz der Intoxikation [62-64]. Bei selbstlimitierenden Krampfanfällen ohne ausgeprägte ZNS-Depression kann auf die Lipidgabe verzichtet werden. Bei Zeichen einer schweren ZNS-Reaktion kann die Lipidgabe - aus Sicht der Autoren trotz fehlender Evidenz, aber aufgrund des insgesamt niedrigen Nebenwirkungsprofils der Lipidlösungen - erwogen werden. Bei schwerer Kreislaufreaktion oder Kreislaufstillstand sollte die Lipidgabe umgehend erfolgen.

## Dosierungsempfehlungen

Dosierungsempfehlungen für die Lipidtherapie sowie der dazugehörige Algorithmus sind überwiegend aus experimentellen Arbeiten oder klinischen Fallberichten abgeleitet und stellen nur eine pragmatische klinische Empfehlung dar.

Unverändert und in Analogie zur aktualisierten ASRA-Empfehlung [5] wird bei Auftreten schwerer kardialer LAST-Symptome bzw. eines Kreislaufstillstands die Infusion einer 20%igen Lipidlösung in der Initialdosierung von 100ml (für erwachsene Patienten, alternativ 1,5ml/kg Körpergewicht bei Gewicht <70kg) innerhalb von 2-3 Minuten empfohlen.

Zur raschen Applikation innerhalb des kurzen Zeitraums empfehlen wir eine manuelle Bolusgabe mittels großvolumiger Spritzen (z.B. 50ml Spritzen), da eine Tropfinfusion vermutlich häufig keine ausreichende Infusionsgeschwindigkeit erreichen wird. Bei ausbleibender klinischer Besserung in den ersten 5 Minuten nach Applikation kann ein zweiter Bolus von 100ml Lipidlösung (1,5ml/kg Körpergewicht) appliziert werden.

Nach der Gabe des Initialbolus sollte eine kontinuierliche Lipidinfusion von 200-250ml Lipidlösung (vereinfachte Dosis für normgewichtige Erwachsene, bei einem Gewicht <70kg 0,25ml/kg Körpergewicht/min) über ca. 15-20min appliziert werden. Die Infusion sollte bis zehn Minuten nach Erreichen einer klinischen hämodynamischen Stabilisierung oder der maximalen Höchstdosierung von 12ml Lipidlösung/kg Körpergewicht (900ml Lipidlösung/70kg Erwachsener) fortgeführt werden [25,65].

Entsprechend der genannten Volumina sollten für eine Initialbehandlung daher mindestens 500ml 20%ige Lipidlösung z.B. auf einem zentral positionierten Notfallwagen gelagert werden (s.o.). Weitere 500ml sollten kurzfristig zur Verfügung gestellt werden können. Ein

Therapieschema ist beispielhaft in Abbildung 3 dargestellt. Die Anpassung eines solchen Therapie-Algorithmus an lokale Besonderheiten wird jedoch von den Autoren empfohlen.

### Publizierte Daten zur Lipidtherapie bei LAST

Aufgrund der extrem niedrigen Inzidenz kardialer LAST Ereignisse gibt es neben Einzelfallberichten, Fallserien und retrospektiven Registerdaten keine prospektiven Humandaten oder gar randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Lipidtherapie. Die vorhandene Evidenz unterliegt daher vermutlich einem hohen „publication bias“. Dennoch wurden seit dem ersten Fallbericht von 2006 fast 50 Fallberichte zur Lipidtherapie bei LAST-Ereignissen publiziert. Die publizierten LAST induzierenden Lokalanästhetika waren vor allem die hoch lipophilen Substanzen wie Bupivacain oder Levobupivacain (> 50% der Fälle), aber auch Ropivacain. Prilocain, Lidocain oder Mepivacain wurden meist simultan mit hoch lipophilen Substanzen angewendet. Beispielhaft seien hier sieben publizierte Fälle kurz dargestellt, wobei fünf Patienten eine Asystolie [66-69] und zwei weitere Patienten Kammerflimmern [62,70] als Initialrhythmus aufwiesen. Die Zeit bis zum Eintritt des Herzkreislaufstillstands betrug in den publizierten Fallberichten zwischen drei und 20 Minuten. In sechs Fällen wurden vor dem Herzkreislaufstillstand generalisierte Krampfanfälle beschrieben, in einem Fall ging der Reanimation nur die Apnoe voraus. Die Lipidboli variierten in sechs Fällen zwischen 1,2 und 8,2 ml/kg Körpergewicht, die kontinuierliche Lipidinfusion erfolgte mit 0,1- bis 0,5 ml/kg KG/min. In den beschriebenen Fällen kam es nach 15 Sekunden bis 30 Minuten nach Beginn der Lipidtherapie zu einer hämodynamischen Stabilisierung.

Es liegen ebenfalls Publikationen vor, in denen durch eine Lipidtherapie eine zerebrale oder gemischt zerebro-kardiale Intoxikation mit Lokalanästhetika ohne Herzkreislaufstillstand therapiert werden konnte [63,71-77]. Bei kardialer Intoxikation konnten hauptsächlich ventrikuläre Arrhythmien und Veränderungen der QRS-Komplexe beobachtet werden. Die Lipidboli lagen in den veröffentlichten Fallberichten zwischen 1,2 und 2,7 ml/kg, in drei der Fälle wurde zusätzlich eine kontinuierliche Lipidtherapie fortgeführt [75,76].

Für detaillierte tabellarische Übersichten der publizierten Fallberichte sei auf die Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika der DGAI von 2009 [1] und aktuelle Übersichtsarbeiten [51,78] verwiesen.

Unabhängig vom dargestellten Erfolg der Lipidgabe bei LAST finden sich auch Arbeiten, welche weder bei der zerebralen noch bei der kardialen Intoxikation einen therapeutischen Erfolg mittels Lipidgabe darstellen konnten [78-81]. Non-Responder sind auch in anderen Bereichen der Medizin bekannt. Dieses unterstreicht die Notwendigkeit der Durchführung der Basismaßnahmen mit der Möglichkeit einer Erweiterung der Therapie. Darüber hinaus ist es zwingend nötig auf Grund der niedrigen Inzidenz von LAST auch andere Ursachen (z.B. allergische Reaktion, 4Hs und HITS nach ERC-Leitlinien [44]) schon frühzeitig während der Therapie differentialdiagnostisch auszuschließen.

Exkurs: Lipidtherapie bei sonstigen Intoxikationen mit lipophilen Medikamenten

Einzelne Fallberichte legen eine Lipidtherapie bei Intoxikation mit anderen lipophilen Substanzen wie Verapamil, Lamotrigin, Bupropion und Clomipramin nahe [82-84]. Derzeit liegen jedoch noch



keine Studien vor, die eine Wirksamkeit von Lipidinfusionen bei derartigen Intoxikationen belegen.

### Mögliche Nachteile einer Lipidbehandlung

Die Hersteller der in Deutschland verfügbaren Lipidlösungen (Beispiele: ClinOleic® 20%; Deltalipid® LCT 20%; Lipofundin® MCT 20%; Lipovenoes® 20%; Lipovenoes® MCT 20%; SMOFlipid® 20%) empfehlen für die zugelassene Indikation „parenterale Ernährung“ eine maximale Infusionsrate zwischen 0,1 und 0,15 g Lipid/kg/h. Diese Infusionsrate beträgt nur einen Bruchteil der Infusionsgeschwindigkeit bei der Lipidtherapie bei LAST-Ereignissen.

Die Nebenwirkungen einer Lipidtherapie sind meist geringfügig, transient und reversibel. Typische akute Nebenwirkungen sind laut Herstellerinformationen (Auswahl): Dyspnoe, Zyanose, allergische Reaktionen, Hyperlipidämie, Hyperkoaguabilität, Thrombophlebitis, Übelkeit, Erbrechen, abnormes Wärmegefühl, Hypotonie, Hypertonie, Hautausschläge und unspezifische Schmerzen (Kopf, Rücken, Knochen, Thorax). Als verspätete Reaktionen bzw. Reaktionen bei prolongierter Gabe sind beschrieben: Hepatomegalie, Splenomegalie, transienter Anstieg von Leberenzymen, lobuläre Cholestase, Insulinresistenz sowie akute Pankreatitis [85,86]. Möglicherweise ist das Risiko für Thrombophlebitiden sowie die Entstehung von Fettembolien bei Überschreiten einer Partikelgröße von fünf Mikrometer erhöht [87,88]. Weiterhin sind Infektionen, Immunsuppression und ein kompromittierter pulmonaler Gasaustausch beschrieben. In Fallberichten wurde das Auftreten fokaler und generalisierter Krampfanfälle bei zwei Kindern

beobachtet; bei einem weiteren Kind mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma wurde ein Anstieg des intrakraniellen Drucks nach Lipidtherapie beschrieben [89,90].

Bei den akuten Nebenwirkungen steht vor allem die Reaktion auf typische Allergene in den Lipidlösungen (Sojabohnenöl, Fischöl) im Vordergrund [91]. Aufgrund der Verwendung raffinierter Öle ist der Gehalt an den typischen Protein-Allergenen extrem vermindert. Daher ist das allergene Risikopotenzial eher niedrig einzuschätzen (in Analogie zur Diskussion um das allergene Risiko des Lipidanteils bei Propofol-Lösungen) [92].

Dennoch sollte bei bekannten Allergien gegen einen der Inhaltsstoffe die Anwendung der Lipidlösung kritisch hinterfragt werden.

### Ultima ratio Therapie – extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Sollte es im Rahmen eines Kreislaufstillstandes durch ein LAST-Ereignis trotz Durchführung einer leitliniengerechten Reanimation und der Gabe von Lipidlösung nicht zu einem ROSC („return of spontaneous circulation“) kommen, kann eine extrakorporale CPR (eCPR) mittels peripher kanülierter Gefäße als veno-arterielle ECMO eine adäquate Perfusion (und Oxygenierung) des intoxikierten Patienten sicherstellen. Gerade aufgrund der langen Halbwertszeit der gebundenen lipophilen Lokalanästhetika (insbesondere bei Bupivacain: „slow in- slow out“) an den Rezeptoren ist unter Umständen eine mehrstündige extrakorporale Kreislaufunterstützung als „bridge-to-recovery“ [48] aufgrund der potentiell hohen Reversibilität der Ursache des Kreislaufstillstandes eine sinnvolle Behandlungsstrategie. Die Kenntnis der eigenen lokalen Strukturen ist daher von hoher Bedeutung.

### Relevante Differentialdiagnosen

Bei vermuteter systemischer Lokalanästhetika-Intoxikation mit schwerer Kreislaufdepression oder Kreislaufstillstand ist, entsprechend der gültigen ERC-Leitlinien [44], im Rahmen der weiteren Diagnostik auf typische Differentialdiagnosen („4H’s und HITS“: Hypoxämie, Hypovolämie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypothermie, Herzbeuteltamponade, andere Intoxikationen, Thromboembolie, Spannungspneumothorax) zu achten. Dabei kommt einer anaphylaktischen Reaktion auf das Lokalanästhetikum oder auf andere, im selben Zeitraum verabreichte Substanzen (z.B. perioperative Antibiotikaprophylaxe, Muskelrelaxantien etc.) eine große Bedeutung zu [92].

### Überwachung nach Intoxikation

Nach einem LAST-Ereignis sollte der Patient für einen adäquaten Zeitraum überwacht werden (s.o.). Dieser ist abhängig von der Wirkdauer des verursachenden LA und der Art der Symptomatik (Krampfanfall vs. kardiale Toxizität). Als grobe Orientierung kann eine Überwachungszeit von mindestens 2 Stunden nach stattgehabtem Krampfanfall und mindestens sechs Stunden nach kardialen LAST-Ereignis angesehen werden [25]. Insbesondere bei vermutetem kardialen LAST-Ereignis sollte differentialdiagnostisch nach weiteren möglichen Ursachen perioperativer kardiovaskulärer Instabilität geforscht werden (ggf. 12-Kanal-EKG, kardiale Enzyme, Echokardiographie, Kontrastmittel-Computertomografie).

## Leitlinien anderer Fachgesellschaften

Die vorliegende Handlungsempfehlung stellt eine erweiterte Überarbeitung der ursprünglichen Empfehlung des Arbeitskreises Regionalanästhesie aus dem Jahr 2009 dar.

Mittlerweile haben auch verschiedene andere nationale und internationale Fachgesellschaften überarbeitete Versionen vorgelegt, die an dieser Stelle kurz zusammengefasst werden sollen.

### ASRA-Empfehlung

Die „American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine“ (ASRA) hat im Jahr 2017 eine überarbeitete Checkliste für das Management von Lokalanästhetika-induzierter systemischer Toxizität vorgelegt [93]. Im Unterschied zu früheren Empfehlungen wird eine frühzeitige Lipid-Gabe bereits beim Auftreten von LAST-Symptomen empfohlen und die maximale Höchstdosis auf 12ml/kg KG angehoben. Zur Vereinfachung wird beim normalgewichtigen (70kg) Patienten ein Initialbolus von 100ml einer 20%igen Lipidlösung empfohlen (ansonsten 1,5ml/kg KG). Besonders bemerkenswert ist, dass die Empfehlungen zur kardiopulmonalen Reanimation (CPR) bei LAST-Ereignissen bewusst von den gültigen Empfehlungen der American Heart Association (AHA) [94] abweichen und empfohlen wird, die Standard-Dosierung von 1mg Epinephrin (Adrenalin) auf  $<1\mu\text{g/kg KG}$  pro Bolus zu reduzieren, ohne belegende Studien für diese Empfehlung anzugeben. Ebenso wird die Anwendung von Vasopressin (sowie von Betablockern, Calciumkanalblockern und Lidocain) als „zu vermeiden“ gewertet. Neu aufgenommen wurde die Empfehlung, Patienten nach einem LAST-Ereignis für mindestens 2-6 Stunden zu überwachen und bei prolongierter CPR rechtzeitig eine va-ECMO-Option zu eruieren.

## Britische & Irische Empfehlungen

Die aktuell gültigen Empfehlungen der britischen & irischen Anästhesiefachgesellschaft (AAGBI) aus dem Jahr 2010 empfehlen vergleichbare Standardtherapien für neurologische und kardiale LAST-Ereignisse [95]. Die Initial- Dosierung von 20%iger Lipidlösung ist vergleichbar zur aktuell gültigen amerikanischen Empfehlung (100ml Bolus bzw. 1,5ml/kg KG, gefolgt von mehreren Boli-Optionen bis zu 12ml/kg KG Höchstdosis). Auch die britische Fachgesellschaft empfiehlt die Etablierung eines extrakorporalen Kreislaufs in Betracht zu ziehen („consider“), falls diese Option zur Verfügung steht.

## Unklare / offene Aspekte

Die Effektivität der Lipidbehandlung oder anderer pharmakologischer bzw. interventioneller Therapien bei (kardialen) LAST-Ereignissen wird vermutlich auch in absehbarer Zukunft aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nicht durch randomisiert-kontrollierte klinische Studien belegbar sein. Daher werden neben Registeranalysen und anderen überwiegend retrospektiven Studienmethoden vermutlich auch zukünftig Therapieempfehlungen aus tierexperimentellen Erkenntnissen abgeleitet werden müssen. Die Anzahl publizierter, „erfolgreicher“ Lipidbehandlungen bei LAST am Menschen ist aus wissenschaftlicher Sicht allerdings kein Beleg einer eindeutigen Wirkung. Aus Gründen des bereits genannten „publication bias“ wird möglicherweise über erfolglose Lipidtherapien weniger in der Literatur berichtet. Daher ist es aufgrund der Seltenheit kardialer und zentralnervöser LAST-Ereignisse außerordentlich wichtig, diese adäquat der Fachwelt zu kommunizieren. Eine niederschwellige

Möglichkeit ist dabei, eine anonyme Meldung über das bundesweite CIRS-Netzwerk der DGAI ([cirs-ains.de](http://cirs-ains.de)) abzusetzen oder im Rahmen der Teilnahme am „Netzwerk Regionalanästhesie“ ([net-ra.eu](http://net-ra.eu)) anonym zu dokumentieren.

## Fazit

Die Intoxikation mit Lokalanästhetika (LAST) ist eine seltene, meist iatrogene Komplikation mit relevanter Morbidität und Mortalität in der perioperativen Medizin. Daher kommt den präventiven Maßnahmen (Auswahl der Lokalanästhetika, Dosisanpassung, fraktionierte Gabe nach Aspirationstest, Anwendung von Ultraschall bei peripheren Blockaden) eine besonders große Bedeutung zu. Bei eingetretenem neurologischen oder kardialen LAST-Ereignis ist eine zügige und strukturierte Behandlung wichtig, die sich nach unverzüglicher Unterbrechung der Lokalanästhetikazufuhr zunächst an den bekannten Notfalltherapien (Behandlung von ABCD-Problemen, Reanimation nach aktuellen Leitlinien) orientiert. Spezifische Behandlungen wie die Gabe von Lipidlösung müssen von Anästhesisten bei kardialem LAST rasch durchgeführt werden. Extrakorporale Therapieverfahren (eCPR) zur Kreislaufunterstützung bei schwerem LAST mit nicht-reversiblen Kreislaufstillstand müssen rechtzeitig erwogen werden.