

CNS-symtom av ropivakain i blodtomt fält försvann med Intralipid

NINA WIDFELDT, med dr, överläkare
Nina.widfeldt@vgregion.se
LEIF KOLMODIN, med kand, un-

derläkare; båda anestesikliniken, Södra Älvsborgs sjukhus Borås

Behandling med ett lokalbedövningsmedel kan under olyckliga omständigheter ge upphov till en systemisk toxisk reaktion, LAST (local anesthetic system toxicity). Den toxiska reaktionen är väsensskild från påverkan av eventuell adrenalintillsats och allergiska eller vasovagala reaktioner. Symtom uppträder först i CNS och vid högre koncentration av lokal-anestetika i plasma även i kardiovaskulära systemet. CNS-påverkan sker ofta gradvis och kan inledningsvis uppmärksammas som en peroral bedövningskänsla. Därefter följer ofta tinnitus/ljudöverkänslighet, synstörningar, muskelryckningar, tremor, generaliserade kramper och slutligen medvetlöshet. Den kardiotoxiska effekten rör sig från takykardi och blodtrycksfall till hjärtarytmier och, i uttalade fall, asystoli. Detta förlopp kan vara hastigt, och vanligen föregår symtom från CNS de kardiella symtomen [1].

Intravenös lipidemulsion

Intravenös lipidemulsion – i Sverige oftast Intralipid (Fresenius Kabi) – har traditionellt använts för att täcka näringsbehovet hos svårt sjuka patienter och ingår som en komponent i total parenteral nutrition. Fettet är i biologiskt och metabolt hänseende snarlikt de endogent syntetiserade kylo-mikronerna [2]. Flera djurexperimentella studier har visat att intravenöst administrerad lipidemulsion (ILE) kan bryta den kardiotoxiska effekten av lokalanestetika [3]. Även om kontrollerade studier på människa ännu saknas finns ett flertal fallbeskrivningar publicerade som bekräftar att ILE har god effekt vid cirkulationsstillestånd orsakade av lokal-anestetika [4].

Mekanismen är ännu inte helt klarlagd. Den dominerande teorin, »lipid sink theory«, baseras på lokalbedövningsmedels fettlöslighet. Fettet i ILE bildar liposomer i vilka lipofila läkemedel löser sig så att plasmakoncentrationen reduceras. En tillräcklig dos lipidinfusion skapar en diffusionsgradient mellan blodbanan och effektorcellerna i myokardiet eller CNS, den aktiva koncentrationen sänks och symtomen reverseras [3].

Det finns rekommendationer för ILE-behandling vid cirkulationskollaps på grund av LAST men den ultimata dosen ILE är ännu inte helt säkerställd. De rekommendationer som finns ligger i storleksordningen 1,5 ml/kg Intralipid 20% i snabb bolus och därefter en infusion med 0,25 ml/kg/min i 10 min. Bolusdosen kan upprepas med fem minuters mellanrum

maximalt tre gånger, men mer än 12 ml/kg ILE rekommenderas inte [5].

Fallbeskrivning

En 62-årig tidigare väsentligen frisk kvinna genomgick en komplicerad fotoperation, och operationstiden uppgick till 2,5 timmar. Hon hade tidigare gjort ett liknande ingrepp på andra foten utan några komplikationer.

Som anestesiform använde man total intravenös anestesi (TIVA) med propofol och remifentanyl samt ventilation på larynxmask. Det peroperativa förloppet var helt normalt och mot slutet av operationen sprutade operatören 20 ml ropivakain 7,5 mg/ml (totalt 150 mg) i operationsområdet i avsikt att reducera postoperativ smärta. Denna injektion gavs innan man släppte på blodet till det blodtomma fältet.

Narkosen avslutades som vanligt. Patienten var cirkulatoriskt stabil, hon återfick egenandning och larynxmasken kunde avlägsnas innan hon flyttades till den postoperativa avdelningen. Redan vid första kontrollen på den postoperativa avdelningen konstaterade sköterskan att patienten förändrats: från att ha varit trött men kontaktbar blev hon plötsligt okontaktbar och fick ospecifika muskelkontraktioner i ansikte och armar. Hon knep ihop ögonen, men då dessa öppnades såg man att hon hade en uttalad nystagmus.

Narkosläkare tillkallades och vid genomgång av anestesijournalen upptäcktes att ropivakain hade sprutats ca 20 minuter tidigare. Ropivakainintoxikation misstänktes och beslut fattades om att göra ett behandlingsförsök med Intralipid. Under tiden tillkallades neurologjour.

När neurologen anlände fick man viss kontakt med patienten. Hon nickade men svarade inte, hon hade fortsatt nystagmus och muskelryckningar i armar och bål. Här gavs 100 ml Intralipid (ca 1,5 ml/kg kroppsvikt) som en bolusdos, och inom 5 minuter förbättrades hennes status. Hon öppnade nu ögonen på kommando, hade normala ögonrörelser utan nystagmus och svarade adekvat på frågor. Muskelkraften var liksidig utan tonusökning eller ökade reflexer. Efter ca 10 minuter uppmärksammades sekundlånga spasmer i överkroppen. Hon var fortsatt vid medvetande och upplevde dessa ofrivilliga muskelrörelser som mycket obehagliga. Hon fick ytterligare en bolusdos Intralipid på ca 100 ml och man startade en infusion med 50 ml/timme. Under hela tiden var hon cirkulatoriskt stabil utan EKG-förändringar.

Med denna behandling var hon vaken och mådde väsentligen väl; dock återkom ofrivilliga ögonrörelser och vissa ofrivilliga muskelryckningar emellanåt och hon fick därför diazepam intravenöst vid några tillfällen.

Infusionen av Intralipid avslutades efter 10 timmar. Den följande morgonen var hon trött men mentalt opåverkad och fri från muskelryckningar. Hennes postoperativa smärta behandlades med morfin intravenöst.

Under dagen gjordes en fullständig neurologisk undersökning utan anmärkningsvärda fynd, men man genomförde ändå en DT av hjärnan som var invändningsfri. Patienten

■ SAMMANFATTAT

Toxiska symtom uppstod efter en ropivakaininjektion i samband med en operation som genomfördes i blodtomt fält. Injektionen gavs innan blodcirkulationen återställdes, och efter ca 20 minuter blev patienten medvetlös och fick kramper och nystagmus. Alla symtom avklingade efter intravenös injektion av fettemulsion, Intralipid 20%.

Trots att rekommenderade doser

av lokalbedövningsmedel ges kan toxiska symtom uppstå under vissa omständigheter.

Vid operation i blodtomt fält bör lokalbedövningsmedel inte injiceras i operationsområdet innan blodcirkulationen är återställd.

God kunskap om intoxication med lokalbedövningsmedel och dess behandling krävs av alla som injicerar lokalanestetika.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

stannade ytterligare en natt på sjukhuset på grund av uttalad postoperativ smärta.

Vid uppföljning några veckor senare kände sig patienten helt återställd. Hon hade mycket oklara minnen av den första postoperativa tiden och upplevde att hon varit medvetslös under tiden de ofrivilliga muskelryckningarna pågick.

DISKUSSION

Den amerikanske läkaren Guy Weinberg skrev i en artikel 1998 att en lipidinfusion kan minska den hjärttoxiska effekten av bupivakain [3]. Detta ledde till att man i många länder 2007 rekommenderade behandling med intravenös lipidemulsion i samband med lokalbedövningsinducerat hjärtstillestånd [5]. Denna behandling har accepterats trots att man inte kunnat genomföra några större vetenskapliga studier. Man har i stället förlitat sig på olika fallbeskrivningar och experimentella modeller.

Intravenös lipidemulsion har prövats som behandling vid svår cirkulationskollaps orsakad av intoxication av andra fettlösliga läkemedel. I ungefär hälften av de rapporterade fallbeskrivningarna har den kliniska effekten varit positiv [6]. Positiva resultat av ILE har exempelvis visats vid förgiftning med diltiazem, venlafaxin och quetiapin [6, 7].

Nyligen publicerades en litteraturgenomgång av de artiklar som skrivits om behandling med ILE vid intoxication, både med lokalanestetika och med andra fettlösliga substanser [4]. Där finner man 19 fallbeskrivningar av LAST som framgångsrikt behandlats med ILE. I två fall handlar det om förgiftningssymtom efter ropivakaininjektion och i båda fallen handlar det om blockad av plexus brachialis. I det ena fallet var det en 84-årig kvinna med vikten 50 kg som fick 400 mg ropivakain, vilket orsakade generella kramper som senare övergick i hjärtstillestånd [8]. I det andra fallet rörde det sig om en 92-årig kvinna som fick 150 mg ropivakain. Även hon fick initialt kramper och senare asystoli [9]. Båda dessa patienter fick initialt symtomatisk behandling innan man med gott resultat gav ILE. Det är intressant att se att allvarliga förgiftningssymtom kan uppstå vid så olika doser av ropivakain, och det är tydligt att det är andra omständigheter som leder till allvarlig LAST.

Hos vår patient rörde det sig om uttalad toxisk reaktion orsakad av en ropivakaindos på 150 mg, vilket i detta fall var mindre än 2 mg/kg (rekommenderad maxdos är 4 mg/kg). Injektionen gavs i blodtomt fält strax innan man återställde cirkulationen. Detta gör att man kanske kan ha missat att man fått en accidentell intravasal injektion. En annan möjlighet är att man fått en kraftigt ökad absorption av lokalbedövningsmedel på grund av den postischemiska reaktiva hyperemin.

Patienten fick uttalade CNS-symtom men ingen kardiell påverkan. På grund av anamnesen misstänktes lokalbedövningsintoxikation och behandling med Intralipid startades innan annan behandling gavs, vilket gav god effekt på CNS-symtomen. Behandling gavs under 10 timmar (totalt ca 10 ml/kg) eftersom patienten i samband med tidigare utsättningsförsök drabbades av muskelryckningar och svårigheter att fokusera blicken. Att så långvarig behandling krävdes beror troligen på att ropivakain har en relativt lång halveringstid. Tyvärr kontrollerades inte plasmakoncentrationen av ropivakain.

Patientfallet visar att injektion av lokalbedövningsmedel i extremitet inte bör ske innan blodflödet har återställts, detta för att minimera risken för accidentell intravasal injektion och för att minska risken för ökad absorption i samband med postischemisk reaktiv hyperemi. Det visar även att god kunskap om lokalbedövningsmedels toxicitet och behandling av förgiftningar krävs av alla som injicerar lokalbedövningsmedel. Slutligen skall det påpekas att Intralipid 20% eller motsvarande bör finnas tillgängligt på alla platser där injektion av lokalbedövningsmedel ges.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51(4):285-7.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J Parenter Enter Nutr*. 2006;30(4):351-67.
- Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1071-5.
- Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23:123-41.
- AAGBI Safety guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; 2010. http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf
- Waring WS. Intravenous lipid administration for drug-induced toxicity: a critical review of the existing data. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(4):437-44.
- Bartos M, Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(6):501-4.
- Litz RJ, Roessel T, Heller AR, et al. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1575-7.
- Sonsino DH, Fischler M. Immediate intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of ropivacaine-induced cardiac arrest after infraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34(3):276-7.

■ SUMMARY

This report presents a case of local anesthetic intoxication caused by an injection of ropivacaine (2 mg/kg) during a surgical procedure on a foot. The injection was given about 10 minutes before the tourniquet was removed and the circulation restored. The patient developed neurological symptoms approximately 20 minutes after the injection of ropivacaine, while she was in recovery. She became unconscious, with muscular contractions and nystagmus, but recovered within minutes after an injection of intravenous lipid emulsion. Even though local anesthetic is given within the recommended dose, symptoms of intoxication can develop under certain circumstances. Local anesthetic should not be injected into a limb until blood circulation is restored, and good knowledge of the signs of local anesthetic intoxication and of its treatment is necessary.