

# Die Toxizität von Ropivacain ist dosis-, nicht konzentrationsabhängig

## Leserbrief

M.P. Müller · R.J. Litz · A. Heller

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

Mit Interesse haben wir die Kasuistik „Versehentliche intravenöse Infusion von 380 mg Naropin (Ropivacain)“ von Pfeiffer et al. [8] gelesen und erlauben uns, einige Anmerkungen zu machen.

Die Autoren schließen aus der Tatsache, dass im Rahmen der zitierten Studien und Kasuistiken neurologische Symptome erst nach Applikation von Ropivacain in Konzentrationen von größer 5 mg/ml auftraten, darauf, dass die Toxizität von der verwendeten Konzentration des Pharmakons abhängt. Diese Einschätzung wird von der Literatur in dieser Form nicht unterstützt.

Die Toxizität von Ropivacain, wie auch die anderer Lokalanästhetika (LA), ist direkt abhängig von dem Anteil des ungebundenen Pharmakons. Dieser ist abhängig von der Aufnahme und der Elimination aus dem Plasma und damit von der applizierten Dosis, dem Injektionsort und der Elimination. Die für die Elimination maßgeblichen Mechanismen sind im pharmakologischen Mehrkompartimentmodell hinlänglich abgebildet (Plasmaprote-

inbindung, Umverteilung, Metabolismus und Ausscheidung) [7]. Nach Injektion werden Aminoamid-LA an Plasmaproteine mit hoher Bindungsaffinität, aber niedriger Bindungskapazität ( $\alpha$ -saures Glykoprotein) gebunden und bei einer Überschreitung der Sättigungskapazität an Plasmaproteine niedriger Affinität, aber hoher Kapazität (Albumin) [3]. In zweiter Linie sind Umverteilung und Clearance maßgeblich. Bei der quantitativen Auf-sättigung der relevanten Serumbindungsproteine ist die pro Zeiteinheit infundierte absolute Dosis und weniger die Konzentration maßgeblich. Diese für Bupivacain belegten allgemeinen Aussagen sind auch für das pharmakologisch sehr ähnliche Ropivacain anzunehmen.

Aus diesem Grund erscheint uns die Schlussfolgerung der Autoren, dass die niedrige Konzentration von Ropivacain selbst bei hoher Gesamtdosis (380 mg) eine Sicherheit bietet, nicht plausibel, sondern vielmehr trügerisch. In der Kasuistik führte am ehesten die von den Autoren angenommene, aber letztlich nicht gesicherte, niedrige Infusionsgeschwindigkeit in Kombination mit der niedrigen Ropivacainkonzentration zu einer niedrigen Dosis pro Zeiteinheit und somit zu niedrigen freien LA-Spiegeln.

Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass späte Krampfanfälle allein durch langsame Resorption (ohne i.v.-Injektion) hoher Gesamtdosen auftreten können [2, 6].

Die Autoren erwähnen zu Recht, dass in den Probandenuntersuchungen von Knudsen et al. [4] und Scott et al. [9] mit dem primären Studienendpunkt „zerebrale Toxizität“ unterschiedliche Spiegel von

freiem und gebundenem LA auch dann auftraten, wenn die verwendeten Dosen auf das Körpergewicht der Probanden bezogen wurden. Diese individuelle Streubreite der Toxizität ist durch zwei Hauptfaktorkomplexe erklärbar, die ihrerseits einer Vielzahl von Einflüssen unterliegen. Auf der einen Seite stehen die in vivo sehr variable Bindungsaffinität und -quantität von LA an Plasmaproteine, die durch Hypoproteinämie, Schwangerschaft, Blut-pH-Wert, Hyperkapnie, Hypoxie, Urämie oder Komedikation mit Pharmaka, die um dieselben Bindungsstellen im Plasma konkurrieren (z. B. Kalziumantagonisten,  $\beta$ -1-Mimetika etc.), modifiziert werden [1, 10]. Auf der anderen Seite stehen weitere hiervon unabhängige patientenspezifische Faktoren, über die die Autoren in ihrer Kasuistik keine Angaben machen, wie individuelle Krampfschwelle, Prämedikation mit Benzodiazepinen, Geschlecht, Leberfunktion und Komorbiditäten, wie Arrhythmieeigung, aber auch der Applikationsort des LA.

Der Rat der Autoren, Patienten nach Fehlapplikation von LA intensiv zu überwachen, ist in der klinischen Praxis sicher angebracht. Jedoch sind absolute Schwellenwerte für das Auftreten kardialer oder neurologischer Symptome bei Beachtung der großen individuellen Streubreite um den Faktor 2,5 kaum definierbar. Die in der Kasuistik beschriebene Symptomfreiheit bei einem Ropivacainspiegel von 0,48  $\mu$ g/ml ist vor dem Hintergrund der Untersuchung von Knudsen et al. [4] nicht verwunderlich. In dieser Studie traten eindeutige ZNS-Symptome bei 9 von 12 Probanden erst bei einer ungebundenen arte-



Abb. 1 ◀ **Kennzeichnung von Regionalanästhesiekathetern durch farbige Aufkleber mit eindeutiger Aufschrift**

riellen Plasmakonzentration von mehr als  $0,48 \mu\text{g/ml}$  auf.

In den zitierten Untersuchungen [4, 9] wurden die Probanden im Vorfeld der Untersuchung durch intravenöse Lidocaininfusion mit den beginnenden Symptomen der Neurotoxizität vertraut gemacht, so dass die Probanden frühe, teils unspezifische Symptome bereits zuordnen konnten. Diese Erfahrung fehlte der Patientin in dieser Kasuistik, so dass auch unter Berücksichtigung des hohen Alters und der enormen Variabilität neurologischer toxischer Symptome zum Zeitpunkt der Entdeckung der Fehlinfusion nicht sicher von Symptommfreiheit ausgegangen werden kann.

Die Forderung der Autoren nach einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm ist nachvollziehbar, nicht jedoch die generelle Forderung nach einer Echokardiographie. Knudsen et al. führten an allen Probanden auch eine Echokardiographie durch und stellten unmittelbar nach Infusion von Ropivacain einen Abfall der kardialen Ejektionsfraktion (EF) um 7% fest [4]. In der Studie von Scott et al. fiel die EF um 8% [9]. Diese Parameter wurden im weiteren Verlauf nicht mehr untersucht, d. h. es werden keine Angaben darüber gemacht, wie lange dieser Effekt anhält. Die in diesen Untersuchungen dargestellte durchschnittliche Abnahme der EF um 7–8% kann außerhalb von Studien in der klinischen Praxis auch vom Erfahrenen im oberen kardialen Leistungsbereich echokardiographisch nicht hinreichend sensitiv erfasst werden. Da im Falle einer LA-Intoxikation meistens keine unmittelbar präoperativen echokardiographischen Vorbefunde verfügbar sein werden, wird sich aus den Ergebnissen kaum eine therapeutische Konsequenz ergeben, wenn die routinemäßig überwachten Parameter Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus nach einer LA-Intoxikation im Normalbereich liegen.

Die Durchführung eines Elektroenzephalogramms (EEG) bei LA-Intoxikation wird in den meisten Fällen nur mit einiger Verzögerung realisierbar sein, insbesonde-

re sind sichere Aussagen über die tatsächliche Infusionsdynamik (Dosis/Zeit, Infusionsende etc.), wie auch in der beschriebenen Kasuistik, in der Regel nicht möglich. Die Ergebnisse einer EEG-Untersuchung sind ohne therapeutische Konsequenz, da sich die Behandlung an der klinischen Symptomatik orientiert. Bezüglich der neurologischen Symptomatik stehen die Sicherung der Oxygenierung und die Prophylaxe bzw. Therapie von Krampfanfällen im Vordergrund [11].

Die Forderung nach Überwachung bis zum vermuteten Abfall der Serumspiegel unter den toxischen Bereich wird in vielen Kliniken an der mangelnden Verfügbarkeit einer zeitnahen Bestimmung der LA-Konzentration scheitern; des Weiteren können in Anbetracht der zitierten Literatur kaum feste Grenzwerte für den toxischen Bereich angegeben werden.

Offensichtlich handelt es sich bei der beschriebenen Verwechslung nicht um einen Einzelfall.

Gefährliche Zwischenfälle resultieren meist aus einer Verkettung von Fehlern und ungünstigen Umständen, im beschriebenen Beispiel aus dem System zur kontinuierlichen Infusion, das eine Schwerkräftinfusion großer Volumina zulässt, dem falsch eingestellten Dreiwegehahn sowie der Verwechslung des Anschlusses von Regionalanästhesiekatheter und venösem Zugang.

Nach Bekanntwerden eines potenziell gefährlichen Zwischenfalls und insbesondere bei Wiederholung sollten eine Fehleranalyse sowie geeignete Maßnahmen zur zukünftigen Vermeidung des Fehlers eingeleitet werden. Wie auch eigene Erfahrungen zeigen, kann die Gefahr von Fehlinjektionen im Rahmen kontinuierlicher Regionalanästhesie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden [5]. Jedoch kann das Risiko durch den Einsatz von patientenkontrollierten epiduralen Analgesie- (PCEA-)Pumpen, die 200 ml Naropin-Bags aufnehmen, minimiert werden, da die Diskonnektion unter Mobilisation entfällt. Somit erübrigt sich der Anschluss von

Perfusorspritze und Naropin-Bag über einen Dreiwegehahn. Auch ist eine Schwerkräftinfusion von Naropin nicht möglich. An unserer Klinik werden mittlerweile alle Schmerzkatheter zusätzlich mit einem deutlich sichtbaren farbigen Aufkleber mit dem Aufdruck „Lokalanästhetika“ nahe dem Luerlock-Anschluss versehen (◻ Abb. 1). Diese Farbkodierung wird für keine andere Kennzeichnung verwendet. Seit Etablierung dieser Maßnahmen sind an unserer Klinik keine Verwechslungen mehr bekannt geworden.

Es erscheint uns unerlässlich, dass, wie von den Autoren praktiziert, solche Zwischenfälle auch zukünftig publiziert werden, da die Kenntnis der Fehlerquellen und deren konsequente Behebung in besonderem Maße zu einer weiteren Erhöhung der Patientensicherheit beitragen.

## Korrespondierender Autor

**Dr. M. Müller**

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74,  
01307 Dresden  
E-Mail: michael.mueller@uniklinikum-dresden.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

1. Belpaire FM, Bogaert MG (1991) Binding of alfentanil to human alpha 1-acid glycoprotein, albumin and serum. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 29:96–102
2. Chazalon P, Tourtier JP, Thierry Villevielle, Giraud D, Saissy JM, Mion G, Benhamou D (2003) Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 99:1449–1451
3. Denson D, Coyle D, Thompson G, Myers J (1984) Alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum bupivacaine binding. *Clin Pharmacol Ther* 35:409–415
4. Knudsen K, Beckman SM, Bloomberg S, Sjövall J, Edvardsson N (1997) Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 78:507–514
5. Litz RJ, Kreinecker I, Hübler M, Albrecht DM (2001) Inadvertent infusion of a high dose of potassium chloride via a thoracic epidural catheter. *Eur J Anaesthesiol* 18:697–699

6. Litz RJ, Frank M, Wagner B, Koch T, Albrecht DM (2003) Intraoperative Asystolie bei axillärer Plexusblockade mit Ropivacain. *Anaesthesiol Intensivmed* 40:179
7. Müller M, Litz RJ, Hübner M, Albrecht DM (2001) Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Br J Anaesth* 87:784–787
8. Pfeiffer G, Bär K, Neubauer P, Höhne M (2004) Ver-sehentliche intravenöse Infusion von 380 mg Naro-pin (Ropivacain). *Anaesthesist* 53:633–636
9. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R (1989) Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 69:563–569
10. Taheri S, Cogswell LP, Gent A, Strichartz GR (2002) Hydrophobic and ionic factors in the binding of local anesthetics to the major variant of human  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 304:71–80
11. Zink W, Graf BM (2003) Toxikologie der Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 52:1102–23

## Erwiderung

### G. Pfeiffer

Klinik für Anästhesie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Behandlungszentrum Vogtareuth

Danke für die sehr ausführlichen Anregungen. Sie bieten noch einmal die Möglichkeit, unsere Zweifel und Fragen bezüglich LA-Intoxikationen zu erörtern. Der Mangel an kontrollierten Studien und die spärlichen Veröffentlichungen über versehentliche intravenöse Infusionen hoher LA-Mengen lassen viele Fragen offen.

Es wird von Müller et al. angemerkt, dass wir aus den von uns zitierten Fallberichten schließen, dass die LA-Toxizität von der verwendeten Konzentration abhängt. Wir sehen hier keinen Widerspruch zu seinen Aussagen, nämlich dass die pro Zeiteinheit infundierte absolute Dosis für Intoxikationserscheinungen verantwortlich sei. Bei gegebener Injektionsgeschwindigkeit und Injektionsvolumen (wie z. B. bei einer axillären Plexusblockade) ist die Dosis direkt proportional der Konzentration, entsprechend der Formel:  $Dosis = Volumen \times Konzentration$ . Somit erreicht man mit hohen LA-Konzentrationen bei gegebener Injektionsgeschwindigkeit auch schneller höhere Gesamtmengen. Dass letztlich die pro Zeiteinheit applizierte Dosis für die klinischen Intoxikationserscheinungen verantwortlich ist, zeigt ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht [1], bei dem dieselbe Menge wie in unserem Fall, jedoch in deutlich kürzerer

Zeit verabfolgt, zu einem generalisierten Krampfanfall führte.

Zur Pharmakologie der Amidlokalanästhetika: Müller et. al. postulieren, dass die pharmakologischen Daten für Bupivacain für „das pharmakologisch sehr ähnliche Ropivacain“ analog angenommen werden könnten. Zum einen unterscheiden sich beide Pharmaka signifikant in ihren lipophilen Eigenschaften; dies wird bezüglich Ropivacain ursächlich für die niedrigere Kardiotoxizität [4] angesehen. Auch zeigen tierexperimentelle Studien [2, 3], dass die kumulativen Dosen, die zur Erzeugung von Krampfanfällen und Arrhythmien führen, für Ropivacain signifikant höher liegen als für Bupivacain. Ferner scheint der Lebermetabolismus via Zytochrom-P-450 für Ropivacain unter Reanimationsbedingungen besser aufrechterhalten zu werden als für Bupivacain.

Welche Überwachungszeiträume und Untersuchungen sind nach versehentlicher i.v.-Injektion notwendig? Es existiert über derart hohe infundierte Dosen, wie in unserem Fall (380 mg), kaum Literatur. Zum Vergleich: In den Studien von Scott et al. und Knudsen et al. wurden jungen gesunden Probanden maximal 160 mg infundiert. Zumindest gibt der Verlauf des Plasmaspiegels in unserem Fall bei einer 84-jährigen Patientin einen Anhaltspunkt – mehr aber auch nicht –, wie lange eine Überwachung sinnvoll sein könnte. In dem oben zitierten Fallbericht von Dernen-dede et al. [1] zeigte sich bei einem jungen Patienten ohne wesentliche Vorerkrankungen ein sehr schneller Abfall der arteriellen Plasmakonzentrationen von Ropivacain innerhalb von 3 h.

Die Durchführung von Echokardiographie und die EEG-Untersuchung geschehen v. a. in Anbetracht des lückenhaften Wissens bezüglich der Toxizität von derart hohen Ropivacaindosen. Die Neurotoxizität zeigt sich in der Regel als Erstsymptom einer Intoxikation. Gehen vielleicht Spike-and-wave-Muster den Krampfanfällen voraus? Hätte bei pathologischem EEG die Überwachungsperiode verlängert werden müssen? Es bleiben viele Fragen. Im Sinne der Patientensicherheit haben wir uns daher zu mehr, denn zu weniger Überwachung und Diagnostik entschieden. Wir stimmen mit Müller et al. überein, dass die klinische Beobachtung und Thera-

pie von möglichen Krampfanfällen, Blutdruckabfällen und Arrhythmien im Vordergrund stehen sollten.

Ein Fall wie dieser führt zur kritischen Hinterfragung der eigenen Methoden. Wir danken Kollegen Müller besonders für den Hinweis der Farbkodierung von Schmerzkathetern. Auch wir haben seit 1999 unsere Katheter mit Farbkodierung und Beschriftung nach unserem ersten Verwechslungsfall versehen. Trotzdem ereigneten sich zwei weitere Verwechslungsfälle (darunter der im Fallbericht geschilderte), aus unserer Sicht letztlich infolge menschlichen Versagens. Bei mittlerweile über 10.000 dokumentierten peripheren Schmerzkathetern am BHZ Vogtareuth seit 1998 haben wir eine Rate von 0,3‰ versehentlicher intravenöser Infusionen, in allen Fällen gut dokumentiert und letztlich ohne Schaden für die Patienten. Wir ziehen aus unseren Erfahrungen den Schluss, dass es nicht die komplexere Technik ist, die vor Zwischenfällen schützt, sondern nach wie vor der Mensch die unsicherste Variable in unserem System darstellt. Insofern lenken wir unser Hauptaugenmerk mehr und verstärkt in regelmäßige Schulungen von Pflegekräften und Kollegen.

## Korrespondierender Autor

### Dr. G. Pfeiffer

Klinik für Anästhesie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Behandlungszentrum,  
Krankenhausstr. 20, 83569 Vogtareuth  
E-Mail: gpfeiffer@bhz-vogtareuth.de

## Literatur

1. Dernen-dede M, Furlan D, Verbesselt R, Gepts E, Boogaerts J (2004) Grand mal convulsion after an accidental intravenous injection of ropivacaine. *Anesth Analg* 98:521–523
2. Groban L, Deal DD, Vernon JC (2001) Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 92:37–42
3. Ohmura SH, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T (2001) Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 93:743–748
4. Sztark F, Dabadie P, Mazat J (1998) Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 88:1340–1349