

# Pharmakokinetik von Articain in der Tumescenzlokalanästhesie

G. Bruning<sup>1</sup>; H. Rasmussen<sup>2</sup>; A. Teichler<sup>3</sup>; T. Standl<sup>4</sup>; I. Moll<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Tabea GmbH & Co.KG, Institut für wissenschaftliche Phlebologie, Hamburg; <sup>2</sup>Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Unfallkrankenhaus Berlin; <sup>3</sup>Dermatologisches Zentrum Buxtehude;

<sup>4</sup>Klinik für Anästhesie, Operative Intensiv- und Palliativmedizin, Städtisches Klinikum Solingen GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln; <sup>5</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf

## Keywords

Tumescence local anaesthesia, articaine, pharmacokinetics

## Summary

Tumescence local anaesthesia (TLA) is being increasingly used in varicose vein surgery. However, this requires doses of local anaesthetics that exceed the licensed limits. Whilst data exist for lidocaine and prilocaine, the literature rarely contains those for the local anaesthetic articaine. **Patients, methods:** Postoperative levels of methaemoglobin as well as plasma concentrations of articaine hydrochloride (articaine HCl) and articaine acid were measured in 100 patients who underwent varicose vein surgery under TLA after subcutaneous infiltration of 2.86 to 19.56 mg articaine pro kg body weight. With the first 20 patients, several blood samples for each parameter were collected at two-hour intervals to construct the plasma concentration versus time curves. In the following 80 patients, the plasma concentrations of methaemoglobin (MetHb), articaine HCl and articaine acid were each measured once only at the time of the previously determined average peak. Patient satisfaction, pre-, intra- and postoperative pain were recorded with the aid of questionnaires and the visual analogue scale (VAS). **Results:** Maximum concentrations of articaine HCl (n = 100) in plasma were 0.0034 to 0.5800 µg/ml (median: 0.0517 µg/ml) and were observed one hour after the start of infiltration. Values considered toxicologically harmful are >5 µg/ml. Levels of MetHb ranged from 0.19 to 1.90% (median: 0.78%) and

were always normal. The median score on the VAS for the pain caused by TLA and the operation was 5 (0–10; n = 43). Preoperative administration of 500 mg ibuprofen reduced the score to 3 (0–10; n = 40). Ibuprofen was well tolerated by the patients. Without ibuprofen, the patients were free of post-operative pain for 2 hours (0–10), while with ibuprofen, they were pain-free for 3.0 hours (0.5–9). Patient satisfaction was extremely high. 91.75% would agree to the same stripping operation being carried out in the same way again. Plasma concentrations of articaine acid, as the inert product of articaine HCl metabolism, peaked after 8 hours and were between 0.92 and 14.58 µg/ml (median: 3.95 µg/ml). **Conclusion:** The use of doses of up to 20 mg/kg body weight articaine in TLA appears to be a safe technique with high patient satisfaction. In comparison with prilocaine, the risk of methaemoglobinaemia is nil. Due to its structure, the use of articaine has none of the carcinogenic potential of the lidocaine metabolite, 2,6-dimethylalanine. The disadvantage of articaine is its rapid metabolism, which gives it a shorter duration of action and hence a shorter postoperative analgesia compared with prilocaine and lidocaine.

## Schlüsselwörter

Tumescenzlokalanästhesie, Articain, Pharmakokinetik

## Zusammenfassung

In der Varizenchirurgie wird die Tumescenzlokalanästhesie (TLA) zunehmend verwendet. Daten bei Verwendung des Lokalanästheti-

kums Articain sind in der Literatur rar. **Patienten, Methodik:** Bei 100 Patienten, die sich einer Varizenoperation in TLA unterzogen, wurden nach subkutaner Infiltration von 2,86 bis 19,56 mg Articain pro kg Kg postoperativ Methämoglobinspiegel, sowie Articain-Hydrochlorid- (Articain-HCl) und Articainsäureplasmakonzentrationen gemessen. Bei den ersten 20 Patienten erfolgten dabei zu jedem Parameter mehrere Blutentnahmen in zweistündigen Abständen zur Ermittlung der zeitlichen Verlaufskurven. Bei den folgenden 80 Patienten wurden Methämoglobinspiegel (MetHb), Articain-HCl- und Articainsäureplasmakonzentration einmalig, zum Zeitpunkt des vorher ermittelten durchschnittlichen Maximums bestimmt. Patientenzufriedenheit, prä-, intra- und postoperative Schmerzen, wurden mit Hilfe von Fragebögen und der Visuellen Analogskala (VAS), erfasst. **Ergebnisse:** Die maximalen Articain-HCl-Plasmakonzentrationen (n = 100) betragen 0,0034 bis 0,5800 µg/ml (Median: 0,0517 µg/ml). Das zeitliche Maximum lag bei einer Stunde nach Infiltrationsbeginn. Die MetHb-Spiegel waren mit Werten zwischen 0,19 und 1,90% (Median: 0,78%) sämtlich unauffällig. Die durch die TLA und Operation entstandenen Schmerzen gemäß VAS waren insgesamt gering und wurden von den Patienten gut toleriert. Die Patientenzufriedenheit war ausgesprochen hoch. 91,57% würden die Stripping-Operation noch einmal in der gleichen Art und Weise durchführen lassen. Die Plasmakonzentration der Articainsäure, als inertes Stoffwechselprodukt von Articain-HCl, hatte ein zeitliches Maximum nach 8 Stunden und lag zwischen 0,92 und 14,58 µg/ml (Median: 3,95 µg/ml). **Schlussfolgerung:** Die Verwendung von Articain in der TLA scheint in Dosierungen bis maximal 20 mg/kg KG ein sicheres Verfahren mit hoher Patientenzufriedenheit zu sein. Das Risiko einer Methämoglobinämie besteht nicht.

## Correspondence to:

Dr. med. Guido Bruning  
Institut für wissenschaftliche Phlebologie  
– Direktor – Krankenhaus Tabea GmbH & Co.KG  
Kösterbergstr. 32, 22587 Hamburg  
E-mail: gbruning@tabea-krankenhaus.de

## Articaine pharmacokinetics in tumescent anaesthesia

Phlebologie 2010; 39: 218–225

Received: February 2, 2010

accepted in revised form: May 21, 2010

Die Tumescenzlokalanästhesie (TLA) ist eine relativ neue, jedoch mittlerweile weit verbreitete Form der Lokalanästhesie, bei der große Mengen eines stark verdünnten Lokalanästhetikums in das subkutane Fettgewebe infiltriert werden. Sie wurde von dem amerikanischen Dermatologen J. A. Klein als Weiterentwicklung der von Illouz 1976 eingeführten *wet-technique* (10) zur Erleichterung der Fettabsaugung entwickelt. Die von Klein verwendete Lösung bestand aus

- Trägerlösung,
- Amid-Lokalanästhetikum Lidocain,
- Adrenalin-Zusatz,
- Natriumhydrogenkarbonat als Puffer.

Durch die Pufferung wurden die bei der Injektion von ungepufferten Lokalanästhetika häufigen brennenden Schmerzen verringert und die Wirksamkeit verbessert (14, 18, 32).

Klein konnte zeigen, dass durch die hohe Verdünnung des Lidocains ein verzögertes Auftreten und eine Verringerung der maximalen Lidocainplasmakonzentration bewirkt wurden. Begünstigt wird dieser Effekt weiterhin durch den Vasokonstriktorzusatz (Adrenalin 1:1 000 000), da die verminderte Durchblutung im Operationsgebiet eine verlangsamte Absorption des Lokalanästhetikums nach sich zieht (24, 29). Dies erlaubt den Einsatz großer Mengen Lokalanästhetika und damit die Betäubung großer Areale. Darüber hinaus führt die verzögerte Absorption zu einer längeren Verweildauer des Lokalanästhetikums im Gewebe, was eine Verlängerung der postoperativen Analgesie bewirkt. Die Sicherheit der TLA im Rahmen von Fettabsaugungen wurde bereits an großen Patientenkollektiven demonstriert (9). Klein gab als maximal sichere Dosierung 35 mg Lidocain pro kg Körpergewicht an (13).

Vor allem in der Dermatologie entwickelte sich die TLA mit Lidocain schnell zu einem etablierten Verfahren, das auch in Europa zunächst durch G. Sattler (1991) eingeführt wurde. 1994 wurde von Sattler und Sommer Lidocain durch Prilocain ersetzt, welches heute aufgrund seiner geringeren systemischen Toxizität bei gleicher lokalanästhetischer Potenz in Europa vornehmlich eingesetzt wird. Ursachen hierfür sind das im Vergleich zu Lidocain deutlich

größere Verteilungsvolumen, die geringere Resorptionsrate und die höhere Eliminationsrate von Prilocain (28, 29).

Allerdings kann Prilocain im Gegensatz zu Lidocain über seinen Metaboliten *o*-Toluidin eine Methämoglobinämie verursachen (5, 11). In früheren Studien zur TLA mit Prilocain wurden die entstehenden Methämoglobinspiegel von bis zu 16,9% von den Patienten zwar gut toleriert (4, 25, 26), jedoch sind gerade Patienten mit Anämie, KHK oder Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches durch eine solche Methämoglobinämie mit daraus resultierender Gewebhypoxie stärker gefährdet.

Zusätzlich zur Methämoglobinbildung bei Anwendung von Prilocain besteht ein weiterer Kritikpunkt an der TLA immer noch in der pharmakokinetisch nicht ausreichend abgesicherten Verabreichung von Lokalanästhetika in hohen, über die derzeit gültigen Maximaldosierungen hinaus gehenden Mengen (4, 25, 26, 30). Verunsicherung über die Sicherheit der Methode entstand vor allem durch berichtete Todesfälle nach Liposuktion in TLA (22). Um die Methämoglobinämie als Risikofaktor auszuschalten, bietet sich das in der Zahnheilkunde seit Jahren etablierte Articain an, dessen analgetische Potenz im Vergleich zu Prilocain und Lidocain als gleichwertig oder sogar höher eingestuft wird bei geringerer Toxizität. Aus der Pharmakokinetik ist bekannt, dass Articain sehr schnell zu Articainsäure metabolisiert wird, die bereits pharmakologisch inert ist. Die Daten hierzu stammen ausschließlich aus der Zahnheilkunde. Speziell fehlt das Risiko einer Methämoglobinämie (2, 3, 6, 15, 16, 20, 21). In den vorliegenden Studien wurden aber nie Dosierungen verwendet, wie es bei der TLA der Fall ist. Daten zur TLA mit Articain sind in der Literatur rar (8)

In dieser Studie wurde die Pharmakokinetik von Articain an 100 Patienten, die zu einer geplanten Varizenoperation in TLA stationär aufgenommen wurden, untersucht. Ambulante Patienten wurde aus organisatorischen Gründen nicht eingeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten-zufriedenheit, Schmerzen anhand von Fragebögen und VAS ermittelt.

## Patienten, Material und Methoden

Es wurden 100 Patienten nach entsprechender schriftlicher Einwilligungserklärung in die durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer genehmigte, prospektive Studie aufgenommen. Alle Patienten kamen zur operativen Sanierung einer Varikosis inklusive Krossektomie und Stripping in allen Stadien der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer (31). Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in ► Tabelle 1 dargestellt.

### Tumescenzlösung

Zur Herstellung der Tumescenzlösung wurden 3 Liter physiologische Kochsalzlösung als Trägersubstanz verwendet, der 2250 mg Articain (Ultracain<sup>®</sup>, Aventis Pharma, Bad Soden), 3 mg Adrenalin (Suprarenin<sup>®</sup>) und 24 ml Natriumhydrogenkarbonat 8,4% zugegeben wurden. Dies entspricht einer Articainkonzentration von 0,069% und einer AdrenalinKonzentration von ca. 1:1 000 000.

### Prämedikation und Vorbereitung

Präoperativ wurden Hämoglobin- und Methämoglobinspiegel, sowie die Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-P-DH) bestimmt. Die dafür notwendigen Blutentnahmen erfolgten aus einem zu Beginn der TLA appliziertem peripher venösen Zugang. Alle Patienten erhielten als Prämedikation 7,5 mg Midazolam per os.

Die CEAP Klassifikation der teilnehmenden Patienten lag zwischen C2 und C6. Die Patienten 53–100 erhielten zur postoperativen Schmerztherapie zusätzlich 500 mg Ibuprofen per os zu Beginn der Betäubung (► Tab. 1).

Die zu operierenden Varizen wurden am Tag vor der Operation mit einem grünen Edding 3300<sup>®</sup> auf der Haut markiert.

Um eine Verfälschung des Schmerz-Scoring zu verhindern wurden auch der präoperative Schmerzstatus anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ermittelt (27).

Patienten	1–20	1–100	ohne Ibuprofen (n = 52)	mit Ibuprofen (n = 48)
Frauen : Männer	13 : 7	72 : 28	37 : 15	35 : 13
Körpergewicht in kg	72 (58–93)	72 (48–13)	72,5 (56–106)	70 (48–113)
Articaïn in mg/kg Körpergewicht	9,86 (7,57–17,9)	10,73 (2,86–19,56)	10,11 (5,01–17,19)	12,49 (2,86–19,56)
Lebensalter in Jahren	64 (28–79)	62 (24–84)	58,5 (24–79)	63 (27–84)

Zahlenangaben: Median (Intervall) oder Anzahl (Verhältnis)

**Tab. 1**  
Demographische  
Daten und post-  
operatives Schmerz-  
mittelregime

## Applikation der TLA

Die Tumescenzlösung wurde unter ständiger palpatorischer Kontrolle des Gewebedrucks mit Hilfe einer elektrischen Rollpumpe in der Krossenregion und entlang der zu strippenden Venen mit einer Geschwindigkeit von ca. 100 ml/min subkutan infiltriert. Die Menge der infiltrierten Lösung wurde durch Wiegen des die Tumescenzlösung enthaltenden Beutels vor und nach der Betäubung ermittelt. Die benötigte Menge Articaïn lag zwischen 225,63 und 1584,24 mg, dies entspricht einer Dosis von 2,86 bis 19,56 mg Articaïn pro kg KG (Median: 10,73 mg/kg KG) und einem infiltrierten Volumen von 327 bis 2296 ml Tumescenzlösung. Während der Infiltration wurden Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung des Blutes mittels Pulsoxymetrie überwacht.

## Operation

Die Operation wurde etwa 30 min nach Betäubungsbeginn unter Aufzeichnung von Herzfrequenz, Blutdruck und pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung des Blutes durchgeführt. Es erfolgte eine komplette Krossektomie mit Stripping der V. saphena magna oder parva am langen Faden und Exhaïrese sämtlicher Seitenäste in Kleinschnitttechnik. Eine weitere intraoperative Sedierung erfolgte nicht. Der Wundverschluss wurde mittels Intrakutannaht in der Leiste bzw. Kniekehle und mittels Wundverschlussstreifen im Bereich der kleinen Schnitte durchgeführt. Um die Klebkraft zu erhöhen wurde vorher, wegen des Durchfeuchtens durch die TLA-Lösung, ein Sprühkleber aufgetragen (Op-site®-Spray). Direkt postoperativ wurde

das Bein der Patienten in Kurzzugtechnik bis in die Leiste gewickelt.

## Postoperatives Vorgehen

Zur Bestimmung der Articaïn-HCL- und Articaïnsäureplasmakonzentration erfolgten bei den ersten 20 Patienten je 9 Blutentnahmen (die erste eine Stunde nach Applikation, die folgenden zweistündlich), zum Parameter MethHb je 8 Blutentnahmen im Abstand von 2 Stunden, beginnend mit der ersten Blutentnahme 2 Stunden nach Betäubungsbeginn. Die daraus ermittelten durchschnittlichen Zeitpunkte der maximalen Konzentrationen ergaben den Zeitpunkt der jeweils einmaligen Blutentnahmen bei den folgenden 80 Patienten zu den entsprechenden Parametern.

Sämtliche Blutproben wurden aus einem unmittelbar präoperativ gelegten peripher venösen Zugang entnommen.

Zur Bestimmung der Articaïnsäure- und der Articaïn-HCL-Plasmakonzentration wurden die mit einer Lithium-Heparinat-Monovette entnommenen 10 ml Blut für 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert und das so gewonnene Plasma bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren. Die Articaïnsäure- und Articaïn-HCL-Plasmakonzentrationen wurden mittels Flüssigkeitschromatographie (Quattro micro mit Electro Spray Interface, Micromass, Manchester, GB) gemessen.

Um den Methämoglobinspiegel zu bestimmen, wurden 0,5 ml Blut mit 9,5 ml Aqua dest. gemischt. Anschließend wurde die Methämoglobinkonzentration nach der Methode von Evelyn und Malloy (7) mit Hilfe eines Photometers gemessen (Photometer UV-200®, Shimadzu, Deutschland).

## Patientenzufriedenheit, Schmerzen, Arbeitsunfähigkeit und Krankenhausliegezeiten

Postoperativ erfolgte die Dokumentation der Patientenzufriedenheit und der Schmerzintensität anhand von Fragebögen. Die subjektiv empfundenen Schmerzen während der Betäubung, sowie während und nach der Operation wurden dabei mit Hilfe von visuellen Analogskalen (VAS) ermittelt. Diese Art der Schmerzmessung hat sich gegenüber herkömmlichen Schmerzskaalen, wie numerischen und ordinalen Skalen als besonders sensitiv erwiesen (27). Die Patienten wurden dabei aufgefordert, sich bei der Einschätzung an den stärksten aufgetretenen Schmerzen zu orientieren.

Durch den Fragebogen wurden weiterhin Krankenhausliegedauer, Arbeitsunfähigkeitszeiten, Dauer der postoperativen Schmerzf়reiheit und Schmerzmittelbedarf erfasst. Zur Ermittlung der Lebensqualitäten beantworteten die Patienten präoperativ sowie 8 Wochen postoperativ den von M. Augustin entwickelten Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität bei Venenerkrankungen (1).

## Statistik

Sofern nicht anders angegeben, sind die aufgeführten Daten als Median und Interquartilsbereich dargestellt. Basierend auf früheren Studien wurde ein Basis-Methämoglobinspiegel von etwa  $4 \pm 2,1\%$  des Gesamthämoglobins erwartet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf  $p=0,05$  festgelegt.

Diese Analyse erreicht eine Power von 0,8 und zeigte an, dass eine Fallzahl von

mindestens 50 Personen pro Gruppe erforderlich war. Die Auswertung der Methämoglobinwerte der beiden Gruppen beinhaltete die Berechnung des Medians und erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-Tests.

Für die Auswertung des Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität wurden die Antwortmöglichkeiten durch die Zahlen 1 bis 5 verschlüsselt und aus den so kodierten Antworten einer Skala der Median berechnet. Eine niedrige Zahl entspricht dabei einer positiven, eine hohe Zahl einer negativen Antwort. Wurden weniger als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet, so wurde diese als ungünstig bewertet. Die Mediane der korrespondierenden Skalen vor und nach der Operation wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben verglichen.

Zur Messung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient verwendet. Bei allen durchgeführten Berechnungen galten Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5% ( $p < 0,05$ ) als statistisch signifikant.

## Ergebnisse

### Articainplasma- und Articansäureplasmakonzentrationen

Das zeitliche Maximum der Articainplasmakonzentrationen der ersten 20 Patienten (►Abb. 1a), lag bei einer Stunde nach Infiltrationsbeginn mit Konzentrationen nahe der Nachweisgrenze. Die Verläufe der Articansäureplasmakonzentrationen der ersten 20 Patienten sind in ►Abbildung 1b dargestellt. Das zeitliche Maximum der Articansäureplasmakonzentrationen lag bei 8 Stunden nach Beginn der TLA. Dementsprechend wurde für die folgenden 80 Patienten der Zeitpunkt der Blutentnahme auf 8 Stunden nach Betäubungsbeginn festgelegt. Bezüglich der Articainbestimmung haben wir uns am zeitlichen Maximum für die Articansäureplasmakonzentrationen orientiert, da die Articainplasmakonzentration am Rande der Nachweisgrenze lag, so dass sowohl Articansäure als auch Articain-HCL bei den folgenden 80

Patienten 8 Stunden nach Infiltration bestimmt wurden.

Die maximalen Articainplasmakonzentrationen ( $n = 100$ ) lagen nach 8 Stunden zwischen 0,0034 und 0,5800  $\mu\text{g/ml}$  bei einem Median von 0,0517  $\mu\text{g/ml}$  (►Abb. 1c). Eine Korrelation zwischen Articainplasmakonzentrationen und applizierter Menge bestand nicht. Die maximalen Articansäureplasmakonzentrationen ( $n = 100$ ) lagen zwischen 0,92 und 14,58  $\mu\text{g/ml}$  bei einem Median von 3,95  $\mu\text{g/ml}$  (►Abb. 1d) ebenfalls ohne Korrelation zur applizierten Menge.

### Methämoglobinspiegel

Die MetHb-Konzentrationen der ersten 20 Patienten sind in ►Abbildung 1e dargestellt, wobei alle ermittelten Werte unauffällig waren. Der Zeitpunkt für die Bestimmung des MetHb-Spiegels wurde bei den folgenden 80 Patienten auf 11 Stunden nach Betäubungsbeginn festgelegt, da dieser in einer früheren Studie zur TLA mit Prilocain den Zeitpunkt des durchschnittlichen Maximums des MetHb-Spiegels darstellte (4), während bei der vorliegenden Arbeit aus den zeitlichen Verlaufskurven der ersten 20 Patienten sich kein zeitliches Maximum heraus kristallisierte.

### Komplikationen

In dem Kollektiv der 100 Patienten traten kaum unerwünschte Ereignisse im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf. Präoperativ kam es vereinzelt zu Kribbelempfindungen bei Verabreichung der TLA, sowie bei einigen Patienten zu einem kurzzeitigen Pulsanstieg auf maximal 120 Schläge/min während der Infiltration der TLA-Lösung, welcher klinisch unbedenklich und innerhalb von 90 Sekunden spontan rückläufig war. Postoperativ trat bei vier Patienten im Zusammenhang mit stärksten Schmerzen Übelkeit auf. Im Rahmen der Kontrolluntersuchung nach zwei Monaten klagten mehrere Patienten über Taubheitsgefühle bestimmter Areale der behandelten Beine, die operationsbedingt und auf Läsionen von Hautnerven durch die Operation zurückzuführen sind.

### Schmerzen

Die Angabe der Schmerzen erfolgte mittels einer visuellen Analogskala (VAS), wobei 0 gar keinen und 10 stärksten Schmerzen entspricht. Präoperativ erfolgte zur Validierung ebenfalls die Erhebung der Schmerzen mittels VAS.

Bei TLA ohne zusätzliche Einnahme von Ibuprofen gaben die Patienten in den ersten 10 Stunden postoperativ auf der visuellen Analogskala Werte von 0 bis 10, bei einem Median von 5 ( $n = 43$ ), an. Mit Ibuprofen behandelt, erreichten die Schmerzangaben ebenfalls Werte von 0 bis 10, aber nur einen Median von 3 ( $n = 40$ ).

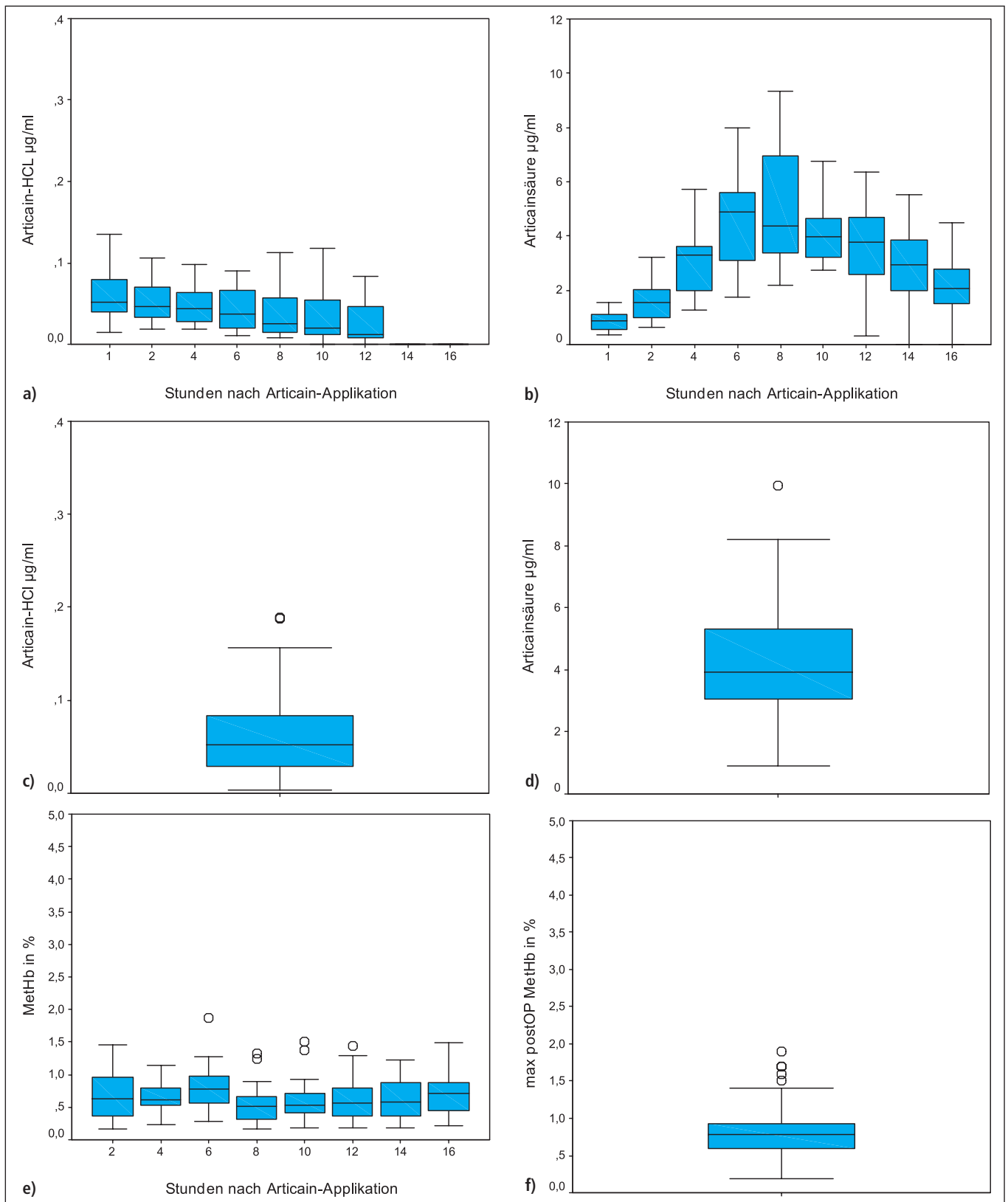
Ähnlich verhielt es sich bei der Dauer postoperativen Schmerzfremheit: hier stehen ohne Ibuprofen Angaben von 0 bis 10-stündiger Schmerzfremheit (Median von 2,0 Stunden), Werten von 0,5 bis 9-stündiger Schmerzfremheit (Median von 3,0 Stunden) bei Behandlung mit Ibuprofen gegenüber.

Und schließlich auch bei der Frage, ob die Patienten die Operation in gleicher Weise noch einmal durchführen lassen würden, ergab sich: Patienten die ohne zusätzliches Ibuprofen behandelt wurden, würden zu 86,1% ( $n = 43$ ), diejenigen, die zusätzlich Ibuprofen bekamen, zu 97,3% ( $n = 40$ ), die Operation in gleicher Weise erneut durchführen lassen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,1159$ ).

17 Patienten machten keine oder unvollständige Angaben.

Zur Behandlung der postoperativen Schmerzen reichten meist Paracetamol und Tramadol p.o. als Analgetika aus. In zwei Fällen war die Gabe von Piritramid erforderlich. In der Patientengruppe, die mit Ibuprofen behandelt wurde war dabei der Bedarf an zusätzlichen peripher oder zentral wirksamen Analgetika deutlich geringer als in der Gruppe ohne Ibuprofengabe.

Die Patientenzufriedenheit war insgesamt ausgesprochen hoch. 91,57% von 83 Patienten würden die Operation noch einmal in der gleichen Art und Weise durchführen lassen (►Tab. 2).



**Abb. 1** Articainplasmakonzentration (a–d) und Methämoglobinspiegel (e, f)

a, b) zeitlicher Verlauf der ersten 20 Patienten;  
c) nach acht Stunden bei n = 100 Patienten;

d) Maximum nach acht Stunden bei n = 100 Patienten

e) Verlauf der ersten 20 Patienten;

f) Maximum postoperativ elf Stunden nach Infiltration (n = 100 Patienten)

## Diskussion

Articain wurde 1974 auf dem deutschen Markt eingeführt und eignet sich für Infiltrations-, Leitungs-, Epidural- und Spinalanästhesien ohne für letztere Indikationen eine Zulassung zu haben. Articain ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ, das im Gegensatz zum Benzolring der anderen gängigen Säureamid-Lokalanästhetika einen Thiophenring und eine Carbonestergruppe besitzt.

Aufgrund des Thiophenringes besitzt Articain gegenüber z. B. Lidocain einen Vorteil: Da es kein aromatisches Amin enthält, fehlt das karzinogene Potenzial des Lidocain-Metaboliten 2,6-Dimethylalanin (15).

Articain wird, unter anderem Zytochrom-P450-induziert, in die inerte Articainsäure metabolisiert; der erste Inaktivierungsschritt ist dabei die Spaltung der Carbonestergruppe, die durch Esterasen über eine Hydrolyse zu freier Carbonsäure inaktiviert wird. Anschließend folgt eine Zyklisierung zum Säureamid und weitere Metabolisierung in der Leber. Da nicht nur die hepatische Clearance, sondern auch eine esteraseabhängige Spaltung im Blut erfolgt, hat Articain nach subkutaner Applikation eine sehr geringe Plasmahalbwertszeit von etwa 20 Minuten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von 95% ist Articain sogar zum Einsatz bei Schwangeren geeignet.

Insgesamt besitzt Articain im Vergleich zu Lidocain eine höhere analgetische Potenz bei geringerer Toxizität und schwächerer kardiodepressiver Wirkung (3, 6, 15, 16, 20, 21).

Der in der Tumescenzlösung enthaltene Adrenalinzusatz drosselt die Durchblutung und damit auch die vaskuläre Absorption. Dies führt bei Verstärkung der lokalen Konzentration, Tiefe und Dauer der Anästhesie zu einer Reduzierung der maximalen Plasmaspiegel (19, 29).

Durch kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter bei der Infiltration kann zudem eine versehentliche intravasale Applikation größerer Mengen Lokalanästhetikum sofort erkannt und eine weitere intravasale Injektion unterlassen werden, da eine solche in der Regel mit einem sofortigen

Tab. 2 Auswertung der Fragebögen.

Patienten		gesamt	ohne Ibuprofen	mit Ibuprofen
n		83	43	40
Schmerzen (VAS)	intraoperativ	2 (0–8)	2 (0–8)	2 (0–6)
	postoperativ	4 (0–10)	5 (0–10)	3 (0–10)
Schmerzfreiheit postoperativ (Dauer in Stunden)		2,0 (0–10)	2,0 (0–10,0)	3,0 (0,5–9,0)
Die Operation in gleicher Weise wiederholen würden (%)		91,6	86,1	97,3

Zahlenangaben: Median (Intervall) oder der Gesamtanteil in Prozent

Anstieg der Herzfrequenz einhergeht. Vorzuziehen ist bei einer Medikation des Patienten mit Beta Blockern geboten. Eine kurzzeitige intravasale Injektion ist also nicht ausgeschlossen, sollte jedoch aufgrund der starken Verdünnung des Lokalanästhetikums ohne gravierende Komplikationen verlaufen.

Mit den in dieser Studie verwendeten Articain-Dosierungen (2,86–19,56 mg/kg Körpergewicht) wurde die maximal empfohlene Dosis von 4–6 mg/kg Körpergewicht (2, 3, 6, 12, 19) häufig deutlich überschritten. Dennoch lagen die von uns gemessenen Articainplasmakonzentrationen in Übereinstimmung mit der Literatur zur TLA mit Articain (8) deutlich unter dem toxikologisch bedenklichen Schwellenwert, der für mittellang wirksame Lokalanästhetika vom Amidtyp im Allgemeinen bei 5 µg/ml liegt. Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die TLA mit Articain in der Varizenchirurgie als wahrscheinlich sicher eingestuft werden kann, solange eine maximale Dosierung von 20 mg/kg KG nicht überschritten wird und ein konsequentes Monitoring der Patienten erfolgt.

Erklären lassen sich die niedrigen Plasmakonzentrationen durch die geringe Resorption in den Blutkreislauf bei Anwendung der TLA. Faktoren, die die Resorption beeinflussen sind Injektionsort, Durchblutung, Konzentration des verwendeten Lokalanästhetikums und der Zusatz von Adrenalin (29). Im Falle des Articains kommt begünstigend hinzu, dass es in sehr kurzer Zeit metabolisiert wird und nach kurzer Zeit nur die pharmakologisch inak-

tive Articainsäure im Plasma nachweisbar ist (8, 15, 16, 20). Es scheint hierbei bereits eine Metabolisierung des Articainhydrochlorids im Gewebe zur Articainsäure zu erfolgen, so dass die im Plasma nachweisbaren Articainkonzentrationen extrem niedrig waren. Dies würde auch das frühe zeitliche Maximum der Articainplasmakonzentrationen bereits spätestens eine Stunde nach Infiltrationsbeginn erklären. Hierbei ist anzumerken, dass für eine noch exaktere und lückenlose Darstellung der zeitlichen Verlaufskurven der Articainplasmakonzentration weitere Blutentnahmen innerhalb der ersten Stunde nach Infiltration der Tumescenzlösung erfolgen müssten, da das hier ermittelte zeitliche Maximum bereits bei der ersten Blutentnahme nach 1 Stunde vorlag.

Ein weiterer Grund für das frühe zeitliche Maximum könnte eine versehentliche intravasale Applikation von geringen Anteilen der Tumescenzlösung sein, welche so zu einem kurzfristigen Anstieg der Articainplasmakonzentration führt, während der größere Anteil des Articains noch im Gewebe zu Articainsäure hydrolysiert wird, welches dann infolge der verlangsamten Absorption der Tumescenzlösung mit zeitlicher Verzögerung sein Konzentrationsmaximum im Serum erreicht.

Eine ernstzunehmende Komplikation bei der Verwendung von Prilocain, welches im Rahmen der TLA in Europa vornehmlich eingesetzt wird, ist die Methämoglobinbildung. Bei dem hier verwendeten Articain finden sich in der Literatur zur Pharmakokinetik keine Methämoglobinämien (3, 15). Auch unsere Messungen zeigen,

dass bei einer Articaindosierung bis 20 mg/kg KG keine relevanten MetHb-Konzentrationen auftreten.

Das frühe zeitliche Maximum der Articainplasmakonzentrationen (bereits spätestens eine Stunde nach Infiltrationsbeginn) und die fehlende Methämoglobinämie, die bei Anwendung von Prilocain mit einer Verzögerung von 11 Stunden und mehr auftreten kann, erlauben möglicherweise in Zukunft eine der TLA mit Articain auch im ambulanten Bereich.

Einige der ersten 52 Patienten klagten sehr bald nach der Operation über brennende Schmerzen, vor allem im Bereich des Zugkanals. Die postoperative Schmerzfreiheit ist deutlich kürzer, als bisher bei Varizenoperationen unter einer TLA mit Prilocain bekannt (4). Aus diesem Grund entschieden wir uns nach 52 Patienten den restlichen 48 Patienten zusätzlich zur bisherigen Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam 500 mg Ibuprofen per os zu verabreichen. Das Resultat waren geringere postoperative Schmerzangaben auf der VAS und postoperativ eine deutlich längere analgetische Wirkung (► Tab. 2).

Ursächlich für die kürzere Dauer der postoperativen Schmerzfreiheit (ohne zusätzliche Schmerzmedikation mit Ibuprofen) im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika wie Prilocain ist vermutlich die rasche Inaktivierung durch Hydrolyse des aktiven Articains bereits im Gewebe durch unspezifische Esterasen.

Die TLA selbst hat sich als ein sehr schmerzarmes Verfahren bewährt. Die mit der Infiltration einhergehenden Schmerzen waren, entsprechend den auf der VAS angegebenen Werten, gering und wurden von den Patienten insgesamt sehr gut toleriert.

Da die Dauer und Tiefe der postoperativen Analgesie ein wichtiger Faktor bei der Auswahl eines geeigneten Lokalanästhetikums ist, wird vermutlich auch in Zukunft Articain bei der TLA nicht den Stellenwert einnehmen können, den Prilocain zur Zeit besetzt. Dennoch ist Articain besonders bei Patienten, die durch eine mögliche Methämoglobinämie stärker gefährdet sind (z. B. Patienten mit COPD, KHK und Anämie) eine sichere und effektive Alternative zu Prilocain bei Anwendung der TLA.

Bei der Operationsplanung ist zu beachten, dass Patienten mit chronischen Lum-

balgien das Liegen auf dem OP-Tisch über einen längeren Zeitraum bei rein lokaler Betäubung als sehr unangenehm empfinden können. Daher sollte eine Operation in TLA nicht mehr als 1,5 Stunden in Anspruch nehmen. Diese zeitliche Limitierung ist außerdem aufgrund des erfahrungsgemäß nach einiger Zeit auftretenden Harndrangs der Patienten sinnvoll, durch die zusätzliche Belastung mit Flüssigkeit aus der Tumescenzlösung.

Das zeitliche Begrenzen der Operationsdauer und die Möglichkeit der direkten postoperativen Mobilisation bewirken weiterhin eine Minimierung des Thrombose- und Embolierisikos.

Der geringe Blutverlust bei Anwendung der TLA ist ein Vorteil gegenüber anderen Anästhesieformen.

Dies wurde auch in der chirurgischen Versorgung von Brandverletzungen erkannt und bewiesen (23).

Bei Anwendung der TLA ist zu bedenken, dass eine Operation unter Lokalanästhesie für ängstliche Patienten eine große psychische Belastung darstellen kann. In diesem Fall empfiehlt sich, ebenso wie bei der Behandlung von Patienten der Risikogruppe ab ASA III, aufgrund einer eventuell notwendigen intraoperativen Sedierung, sowie zur Gewährleistung einer lückenlosen Überwachung das Hinzuziehen eines Anästhesisten.

## Schlussfolgerungen

Die TLA mit Articaindosierungen bis zu 20 mg/kg Körpergewicht stellt in der Varizenchirurgie ein effektives Verfahren mit hoher Patientenzufriedenheit und sehr guter Verträglichkeit dar. Eine Gefährdung durch diese Art der Anästhesie wurde in unserer Studie nicht beobachtet. Im Gegensatz zu der TLA mit Prilocain entstehen bei Verwendung von Articain keine Methämoglobinämien. In Zusammenarbeit mit einem Anästhesisten lässt sich auch bei schwierigen Voraussetzungen ein sicheres Vorgehen durch adaptiertes Monitoring und anschließende Überwachung des Patienten etablieren.

## Danksagung

Wir danken der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie. Herrn S. Schinzel der Aventis Pharma Deutschland GmbH und Herrn Prof. Dr. J. Berger vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danken wir für die Beratung und Hilfe in statistischen Fragen.

## Interessenkonflikt

Diese Studie wurde finanziell unterstützt von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

## Literatur

1. Augustin M, Dieterle W, Zschocke I et al. Development and validation of a disease-specific questionnaire on the quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *VASA* 1997; 26: 291–301.
2. Aventis Pharma, Ultracain®, Fachinformation. Aventis Pharma Deutschland GmbH, September 2000.
3. Borchard U. Pharmakologische Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. *DFZ* 9/1995; 58–74.
4. Bruning G, Teichler A, Standl T, Diederich A, Moll I. Prilocaine pharmacokinetics and the influence of vitamin C on methaemoglobin concentrations in tumescent anaesthesia. *Phlebologie* 2007; 36: 145–150.
5. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996; 14: 394–405.
6. Dominick B. Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem Lokalanästhetikum Articain nach submukoöser Applikation. Bonn: FW Universität. Dissertation 1985.
7. Evelyn KA, Malloy HT. Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. *J Biol Chem* 1938; 126: 655–662.
8. Grossmann M, Sattler G, Pistner H, Oertel R, Richter K, Schinzel S, Jacobs LD. Pharmacokinetics of articaine hydrochloride in tumescent local anesthesia for liposuction. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1282–1289.
9. Hanke CW, Bernstein G, Bullock S. Safety of tumescent liposuction in 15 336 patients. National survey results. *Dermatol Surg* 1995; 21: 459–462.
10. Illouz YG. Body contouring by lipolysis: A 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 591–597.
11. Jaffé E. Methemoglobinemia in the differential diagnosis of cyanosis. *Hosp Pract* 1985; 20: 92–110.
12. Kirch W, Kitteringham N, Lambers G, Hajdu P, Ohnhaus EE. Die klinische Pharmakokinetik von Articain nach intraoraler und intramuskulärer Applikation. *Schweiz Mschr Zahnheilk* 1983; 93: 713–719.

13. Klein JA. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 248–263.
14. Klein JA. The tumescent technique for lipo-suction surgery. *Am J Cosmetic Surg* 1987; 4: 263–267.
15. Leuschner J, Leblanc D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1999; 49: 126–132.
16. Lipp MDW. Die Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Berlin: Quintessenz Verlag 1992; 5–51.
17. Mang WL, Materak J, Kuntz S, Sawatzki K, Arnold W. Liposuktion in Tumesenzlokalanästhesie – Grenzen der Prilocaindosierung. *Z Hautkr* 1999; 74: 157–161.
18. McKay W, Morris R, Mushlin P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. *Anesth Analg* 1987; 66: 572–574.
19. Niesel HC, Kaiser H. Grenzdosis für Lokalanästhetika. Empfehlungen nach toxikologischen und pharmakokinetischen Daten. *Reg Anaesth* 1991; 14: 79–82.
20. Niesel HC, Van Aken H. Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme 2003; 564–565.
21. Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical Pharmacokinetics of Articaine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 417–425.
22. Rao RB, Ely SF, Hoffman RS. Deaths related to liposuction. *N Engl J Med* 1999; 13: 1471–1475.
23. Robertson RD, Bond P, Wallace B, Shewmake K, Cone J. The tumescent technique significantly reduce blood loss during burn surgery. *Burns* 2001; 27: 835–838.
24. Rubin JP, Bierman C, Rosow CE et al. The tumescent technique: The effect of high tissue pressure and dilute epinephrine on absorption of lidocaine. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 990–996.
25. Sagoo KS, Inoue K, Winker W, Salfeld K. Pharmakokinetische Untersuchungen bei der Tumesenz-Lokalanästhesie mit Prilocain in der Varizenchirurgie. *Phlebologie* 2000; 29: 154–162.
26. Sattler G, Rappich S, Hagedorn M. Tumesenz-Lokalanästhesie – Untersuchung zur Pharmakokinetik von Prilocain. *Z Hautkr* 1997; 7: 522–525.
27. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175–184.
28. Sommer B, Sattler G. Tumesenzlokalanästhesie. Weiterentwicklung der Lokalanästhesieverfahren für die operative Dermatologie. *Hautarzt* 1998; 49: 351–360.
29. Tryba M. Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika – Klinische Bedeutung. In: Tryba M, Zenz M (Hrsg). Regionalanästhesie. Stuttgart: Gustav Fischer 1989.
30. Tumesenz-Lokalanästhesie. Stellungnahme des wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie der DGAI. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000; 41: 114–115.
31. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, Da Silva A. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen, Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I-III. 1959–1978. Bern: Huber 1981.
32. Yang CH, Hsu HC, Shen SC, Juan WH, Hong HS, Chen CH. Warm and neutral tumescent anesthetic solutions are essential factors for a less painful injection. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1119–1122.