

# Sind intraartikulär applizierte Lokalanästhetika zytotoxisch?

Seit 15 Jahren werden immer mehr Fallberichte und Studien publiziert, die auf eine zytotoxische Wirkung von intraartikulär applizierten Lokalanästhetika insbesondere auf Chondrozyten hindeuten.

Mittlerweile gibt es eine Reihe von Fallberichten, in denen eine Chondrolyse bei Patienten beschrieben wird, die nach einer Schulterarthroskopie Bupivacain über Schmerzpumpen kontinuierlich verabreicht bekamen. In einer retrospektiven klinischen Studie am Kniegelenk nach vorderer Kreuzbandrekonstruktion erhielten zwar 99 von 105 Patienten einmalig eine intraartikuläre Injektion von 0,25 Prozent bzw. 0,5 Prozent Bupivacain oder 1 Prozent Lidocain. Eine Chondrolyse trat aber ausschließlich bei 13 von 46 Patienten auf, die zusätzlich postoperativ zwei Tage lang mittels einer Schmerzpumpe 0,25 Prozent oder 0,5 Prozent Bupivacain und Epinephrin intraartikulär erhielten (Buchko et al. 2015). Da ein toxischer Effekt in gewissen Grenzen eine Funktion aus Dosis und Expositionszeit ist, ist die ausschließlich nach postoperativem Einsatz von Schmerzpumpen beobachtete Chondrolyse nachvollziehbar. Es gilt hervorzuheben, dass diese Fallberichte und retrospektiven Studien keinen kausalen Zusammenhang zwischen intraartikulär appliziertem Lokalanästhetikum und Chondrolyse beweisen, jedoch eine Assoziation nahelegen.

Aufgrund von ethisch-rechtlichen Vorgaben sind tierexperimentelle Studien insbesondere zum Nachweis einer toxischen Wirkung unumgänglich. So geht derzeit die Deutsche Forschungsgemeinschaft davon aus, dass die Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen hinsichtlich unerwünschter Wirkungen, auch Nebenwirkungen oder toxische Wirkungen genannt, bei ca. 70 Prozent liegt und zudem viel toxikologisches Wissen ausschließlich von den gesetzlich vorgeschriebenen Tierexperimenten stammt. Tierexperimentell ließ sich der klinische Befund einer fehlenden Zytotoxizität bei einmaliger Injektion von Bupivacain nur bei einer Studie mit Hunden bestätigen. Jedoch gibt es auch mehrere Studien sogar mit verschiedenen Spezies wie Hund, Ratte und Hase, die über eine zytotoxische Wirkung von Bupivacain oder Lidocain auf Chondrozyten und z.T. auch auf Synoviozyten nach einmaliger intraartikulärer Applikation berichten.



Die tierexperimentellen Studien bestätigen somit auch weitgehend die mit kultivierten humanen und bovinen Chondrozyten und Knorpelimplantaten in zahlreichen *in vitro* Studien bereits erhobenen zytotoxischen Befunde (Kreuz et al. 2018). So konnte mit kultivierten Chondrozyten gezeigt werden, dass die zytotoxische Wirkung von Bupivacain, Mepivacain und Ropivacain abhängig war von der Konzentration, der Substanz und der Expositionszeit. Ein klinisch relevanter Schwellenwert z.B. ein No-Observed-Effect Level für eine zytotoxische Wirkung, ist derzeit jedoch nicht bekannt. Möglicherweise können Lokalanästhetika die mitochondriale DNA schädigen, so dass es infolge einer Funktionsstörung der Mitochondrien zu Apoptose und Nekrose kommt.

**Einige klinische und tierexperimentelle Befunde zeigen, dass eine zytotoxische Wirkung auch erst nach Monaten nachweisbar sein kann.**

So wurde in der retrospektiven klinischen Studie von Buchko et al. (2015) eine Chondrolyse bei den betroffenen 13 Patienten in einem Zeitraum von vier bis 30 Monaten diagnostiziert. Saltzman et al. (2009) berichten von einem Fall einer erst neun Monate nach Schulterarthroskopie festgestellten Chondrolyse, wobei 0,5 Prozent Bupivacain über eine Schmerzpumpe appliziert wurde.

Auch in einem Versuch mit Ratten trat eine verminderte Chondrozytendichte erst in einem Zeitraum von 3–6 Monaten nach einmaliger intraartikulärer Injektion von 0,5 Prozent Bupivacain auf (Chu et al. 2010). Diese lange Zeitspanne zwischen Exposition und Diagnose zeigt, dass ein potenziell chondrotoxischer Effekt der Lokalanästhetika sich subtil entwickeln kann und lässt vermuten, dass es eine Dunkelziffer gibt.

Insbesondere Bupivacain wurde in den klinischen und tierexperimentellen Studien untersucht. Aus *in vitro* Versuchen mit kultivierten Chondrozyten oder Knorpel-explantaten ist bereits bekannt, dass Bupivacain, verglichen mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp, z.B. Mepivacain oder Ropivacain, ein höheres zytotoxisches Potential besitzt. Einige wenige Zellkulturexperimente sowie tierexperimentelle Studien zeigen aber auch das zytotoxische Potential auf andere artikuläre Zellen wie z.B. die Synoviozyten und Tenozyten. Zu den hieraus resultierenden langfristigen klinischen Konsequenzen gibt es derzeit keine Studien. Interessanterweise konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Lokalanästhetika nach Entfernen der lamina splendens besser in den Knorpel eindringen und zytotoxisch wirken konnten, was von klinischer Relevanz bei arthrotisch verändertem Knorpel sein kann.

Lokalanästhetika vom Estertyp werden aufgrund einer höherer Allergieinzidenz und geringeren Verträglichkeit seltener eingesetzt. So gibt es nur eine tierexperimentelle Studie mit Procain, wobei keine Apoptose in Chondrozyten nach 21 Tagen festgestellt wurde. Ein längerer Untersuchungszeitraum sowie weitere Lokalanästhetika vom Estertyp, z.B. das im Auge häufig eingesetzte Tetracain, würde deren Zytotoxizität einschätzen und somit ihr Potential als alternative Lokalanästhetika-Gruppe aufzeigen helfen.

Lokalanästhetika werden bei intraartikulärer Anwendung gelegentlich gemeinsam mit Epinephrin oder einem Glucocorticoid z.B. Triamcinolon, injiziert. Das Aufziehen in eine Spritze von zwei zuvor getrennten Präparaten, z.B. Lokalanästhetikum und Glucocorticoid, ist arzneimittelrechtlich – auch wenn es nur eine Mischung darstellt

– eine bei der zuständigen Bezirksregierung anzeige-pflichtige Herstellung eines Arzneimittels. Präklinische Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass die chondrotoxische Wirkung bei gemeinsamer Applikation eines Glucocorticoids mit einem Lokalanästhetikum erhöht ist (Jayaram et al. 2018). Retrospektiv erhobene klinische Befunde hierzu gibt es bisher nicht.

## Fazit

Über eine potentiell chondrotoxische Wirkung von kontinuierlich intraartikulär applizierten Lokalanästhetika bei Patienten wird immer wieder berichtet. Es wird daher bereits mehrfach empfohlen, die kontinuierliche intraartikuläre Applikation von Lokalanästhetika mit Hilfe von Schmerzpumpen nicht mehr durchzuführen. Eine zytotoxische Wirkung bei einmaliger intraartikulärer Injektion ist klinisch bisher nicht, tierexperimentell jedoch vielfach beschrieben worden. Es gibt hierzu aber nur eine kleine klinische Studie. Daher sollte die Indikation für eine einmalige intraartikuläre Injektion streng geprüft werden. Auch sollte eine strenge Indikationsstellung für die gemeinsame intraartikuläre Injektion eines Lokalanästhetikums mit einem Glucocorticoid aufgrund einer bereits präklinisch festgestellten, zusätzlich erhöhten Chondrotoxizität erfolgen. Anstelle dessen sollte die intraartikuläre Applikation einer Hyaluronsäure evtl. in Kombination mit einem möglichst niedrig, aber wirksam dosierten Glucocorticoids in Betracht gezogen werden.

---

## Literaturempfehlung

- ▶ Angele P, Zellner J. Einfluss lokaler Anästhetika auf den hyalinen Gelenkknorpel. *Arthroscopie* 29:82-88 (2016).
- ▶ Jayaram P, Kennedy DJ, Yeh P, Dragoo J. Chondrotoxic effects of local anesthetics on human knee articular cartilage – A systematic review. *PM R* 2018 Nov 19. doi: 10.1002/pmrj.12007. [Epub ahead of print]



Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer  
Labor für Experimentelle  
Orthopädie,  
Orthopädische Universitätsklinik,  
Justus-Liebig-Universität Gießen