

Lokalanästhetika – Fluch oder Segen?

Datenlage zur **chondrotoxischen Wirkung** bei intraartikulärer Applikation

KARLSRUHE/GIESSEN Die intraartikuläre Applikation von Lokalanästhetika – entweder allein oder in Kombination mit Steroiden – gehört seit Jahrzehnten zu den diagnostischen und therapeutischen Standard-Prozeduren unseres Faches und wird jeden Tag unzählige Male durchgeführt. Typische Anwendungen sind die Abklärung von Schmerzursache und Schmerzlokalisation, die postoperative Schmerzkontrolle, aber auch die intraartikuläre therapeutische Injektion.

Allerdings sind in den vergangenen 15 Jahren zunehmend Bedenken gegenüber dieser Praxis laut geworden, nachdem Zellkulturexperimente, tierexperimentelle Studien, klinische Fallberichte und retrospektive klinische Studien gezeigt haben, dass die gängigen Lokalanästhetika eine toxische Wirkung auf den Gelenkknorpel entfalten, bis hin zur Chondrolyse – vor allem dann, wenn sie kontinuierlich über eine Schmerzpumpe oder zusammen mit Kortikoiden appliziert werden. Ob auch bereits eine einmalige intraartikuläre Applikation eines Lokalanästhetikums zu einer Chondrolyse führt, ist offen.¹⁻³

Die bisherigen Untersuchungen legen nahe, dass die Schmerzmittel nicht nur Chondrozyten schädigen, sondern auch andere artikuläre Zellen wie Tenozyten und Synoviozyten. Außerdem scheint die Wirkung der Lokalanästhetika am geschädigten Gelenkknorpel toxischer zu sein als am gesunden Gelenkknorpel. Entfernt man zum Beispiel in vitro die oberflächliche Knorpelzone, also die Lamina splendens beziehungsweise die Tangentialzone, können die Lokal-

anästhetika besser in den Gelenkknorpel diffundieren und haben eine höhere zytotoxische Wirkung. Hervorzuheben ist, dass diese Chondrotoxizität auch erst nach Monaten nachweisbar sein kann.

Ein systematischer Review hat vor zwei Jahren das Wissen zur chondrotoxischen Wirkung der gängigen Lokalanästhetika auf humanen Knie-



Johannes
Flechtenmacher

gelenkknorpel zusammengefasst⁴. Allerdings gibt es keine randomisierten klinischen Studien. Diese wird es wohl auch in Zukunft nicht geben, weil sich vermutlich kein pharmazeutisches Unternehmen finden lässt, das bereit wäre, mit jahrzehntealten Schmerzmitteln eine prospektive Studie durchzuführen. Die bisherige klinische Evidenz stützt sich also auf Fallberichte und retrospektive Studien. Diese beweisen keine Kausalität, legen aber eine Assoziation nahe. Das gleiche gilt für die tierexperimentellen Studien.

Wie sieht die Datenlage derzeit aus? Studien mit kultivierten Chondrozyten haben gezeigt, dass die zytotoxische Wirkung von Lidocain, Levobupivacain, Bupivacain, Mepivacain oder Ropivacain je nach Substanz,

Dosierung und Dauer der Exposition variiert, wobei das seit 50 Jahren verfügbare und am häufigsten verwendete Bupivacain am stärksten zytotoxisch wirkt. Ropivacain ist bei einer Dosierung von weniger als 0,5 Prozent am wenigsten zytotoxisch⁴.

Tierexperimentelle Studien mit Hunden, Ratten und Hasen haben die In-vitro-Studien mit kultivierten



Jürgen
Steinmeyer

humanen und bovinen Chondrozyten und Knorpelimplantaten weitgehend bestätigt⁵. Ein klinisch relevanter Schwellenwert, etwa ein sicherer „No-Observed-Effect-Level“, war nicht erkennbar.

Buchko et al.² haben 2015 eine retrospektive Kohortenstudie mit 105 Patienten nach vorderer Kreuzbandrekonstruktion veröffentlicht. 46 der 105 Patienten erhielten nach dem Eingriff eine kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika. Die anderen 59 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. 13 der 46 Patienten mit Schmerzmittel-Exposition entwickelten eine Chondrolyse, in der Kontrollgruppe niemand. Zwölf der 13 Patienten mit Chondrolyse erhielten 0,5 Prozent Bupivacain, einer der 13 Patienten 0,25 Prozent Bupivacain.

Wie die toxische Wirkung der Lokalanästhetika zustande kommt, ist derzeit noch unklar. Möglicherweise schädigen sie die mitochondriale DNA, sodass es zu einer Funktionsstörung der Organellen kommt und damit zur Apoptose und Nekrose. Die Befunde werfen auf jeden Fall Fragen auf, die uns zu denken geben sollten: Welchen möglichen Schaden richten die Injektionen an? Was macht die Applikation von Lokalanästhetika mit einem arthrotisch vorgeschädigten Gelenk? Und: Wie viele Knorpelzellen überleben eine Knorpelzelltransplantation, wenn die Schmerzkontrolle über eine intraartikuläre Applikation von Lokalanästhetika erfolgt?

Empfehlung für die Praxis: Intraartikulär injizierte Lokalanästhetika, insbesondere wenn kontinuierlich appliziert, können eine chondrotoxische Wirkung entfalten. Die intraartikuläre Injektion von Lokalanästhetika durch Schmerzpumpen sollte nicht mehr, oder nur in begründeten Ausnahmefällen, durchgeführt werden.

Die Indikation für intraartikuläre Injektionen von Lokalanästhetika sollte bezüglich erwartetem Nutzen gut überlegt sein. Die Indikation für eine gleichzeitige Applikation mit einem Kortikosteroid sollte aufgrund des chondrotoxischen Potenzials streng gestellt werden und gegebenenfalls Alternativen in Erwägung gezogen werden.

Eine Alternative stellt die gleichzeitige intraartikuläre Applikation eines niedrig dosierten Kortikosteroids mit Hyaluronsäure dar. Die gesetzlichen Vorgaben beim Mischen von Medikamenten sind zu beachten. ■

Literatur:

1. Angele P, Zellner J. Einfluss lokaler Anästhetika auf den hyalinen Gelenkknorpel. Arthroscopie 2016;29:82-88.
2. Buchko JZ, Gurney-Dunlop T, Shin JJ. Knee chondrolysis by infusion of bupivacaine with epinephrine through an intra-articular pain pump catheter after arthroscopic ACL reconstruction. Am J Sports Med 2015;43:337-344.
3. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH et al. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. J Bone Joint Surg Br 2008;90:814-820.
4. Jayaram P, Kennedy DJ, Yeh P, Dragoo J. Chondrotoxic effects of local anesthetics on human knee articular cartilage – A systematic review. PM&R 2018;11(4):379-400.
5. Kreuz PC, Steinwachs M, Angele P. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: A systematic review of the current literature. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018;26:819-830.

► Autoren:

Dr. Johannes Flechtenmacher¹, Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer²
 1. Ortho-Zentrum Karlsruhe
 Waldstr. 67
 76131 Karlsruhe
 E-Mail: flechtenmacher@ortho-zentrum.de
 2. Labor für Experimentelle Orthopädie,
 Orthopädische Universitätsklinik,
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 E-Mail: Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

► **Mittwoch 28.04.** 17:00-18:00 Uhr
 Stream 2