

Ingezonden

28

Buiten verantwoordelijkheid van de redactie

Articaïne met natriumbisulfiet: een potentiëel gevaar?

Binnen de anesthesiologie in Nederland bestaat er in toenemende mate belangstelling voor het gebruik van articaïne (Ultracain DS®) voor epidurale, intrathecale, en plexus anesthesie. Door de snelle inwerking, de excellente kwaliteit van de blokkade en de geringe toxiciteit, is articaïne met adrenaline van grote waarde gebleken. In dit tijdschrift werd hierover recent gepubliceerd door van Oss e.a. (1)

Tegen het gebruik van articaïne als farmaceutisch specialité, in Nederland geleverd als Ultracain DS, is echter een bezwaar aan te voeren. Er is alle reden voorkeur te geven aan lokaalanesthetica waaraan geen hulpstoffen zijn toegevoegd.^{2,3} Aan de 1,7 ml carpule's Ultracain DS® is 1 mg/ml methylparabeen toegevoegd. Aan de 20 ml flacons is behalve methylparabeen ook nog 0,5 mg/ml natriumbisulfiet toegevoegd. Vooral deze laatste toevoeging is bedenkelijk, gezien de calamiteiten die in het recente verleden beschreven zijn bij het gebruik van 2-chloroprocaïne met als hulpstof natriumbisulfiet, geleverd als Nesacaine CE®.

Tussen 1980 en 1982 verschenen enkele case-reports over irreversibele neurologische uitvalsverschijnselen bij patiënten na epidurale toediening van 2-chloroprocaïne met natriumbisulfiet 2 mg/ml. (4-7) Het ging om totaal 9 patiënten, 8 vrouwen, waarvan 7 gravida of één dag postpartum. Het volume was in 7 gevallen groot, n.l. 20-28 ml (gemiddeld 25,5 ml). In 6 gevallen was sprake van accidentele intrathecale toediening met als gevolg een "totale spinale anesthesie". Bij de overige 3 was sprake van een hoog opgelopen niveau van blokkade, waarbij intrathecale toediening niet werd uitgesloten. De daarop volgende hypotensie was in geen van de gevallen extreem of langdurig. In alle gevallen was er na regressie van de blokkade

sprake van neurologische uitval. Eén patiënt herstelde na vier dagen volledig. Bij alle andere patiënten was sprake van een cauda equina syndroom. Dit werd bij één patiënt enkele weken later gecompliceerd door een arachnoïditis met verslechtering van haar neurologische toestand.

Ravindran e.a. toonde bij honden aan dat het specialité (2-chloroprocaïne 3% - pH 3,8) bij opzettelijke intrathecale toediening tot permanente paraplegie leidde. Gelijke volumina bupivacaïne 0,5% (pH 5,5), en een fysiologische zoutoplossing (pH 3,0) waren niet neurotoxisch. Wang e.a. deed een soortgelijk onderzoek bij konijnen waarbij 2-chloroprocaïne 3% intrathecaal werd vergeleken met natriumbisulfiet 2 mg/ml in Ringer lactaat, zowel als bolus-injectie als met kleine intermitterende injecties. Alleen de bolus-injectie van natriumbisulfiet gaf dwarslaesies die zich niet meer herstelden.⁹ Gissen e.a.¹⁰ liet bij honden zien dat intrathecale toediening van grote volumina NaCl 0,9% waarbij de subdurale druk opliep tot 200 à 300 mm Hg terwijl tegelijkertijd de arteriële druk kunstmatig laag werd gehouden met i.v. trimethaphan, tot irreversibele neurologische beschadiging kon leiden (zelfs met dodelijk afloop).

Vervolgens liet hij bij een in vitro studie met de nervus vagus van een konijn zien, dat natriumbisulfiet 2 mg/ml in 2-chloroprocaïne 3% neurotoxisch is bij een pH van 3,3. Als men de pH buffert tot 4,8 of hoger is dit niet meer het geval. Zonder toevoegingen is 2-chloroprocaïne 3% bij een pH van 3,3 onschadelijk. Bupivacaïne 0,5% met natriumbisulfiet 0,5 mg/ml was bij een pH van 3,5 eveneens schadelijk maar bij een pH van 4,7 of hoger niet meer.¹¹

Hieruit mag geconcludeerd worden, dat natriumbisulfiet neurotoxisch is, indien het intrathecaal wordt toegediend in een groot volume vooral bij een lage pH. Hierbij lijken zwangeren een verhoogd risico te lopen. Een bloeddrukdaling kan in een dergelijke situatie extra neurologische schade in de hand werken. De pH van een specialité wordt veelal laag ingesteld om de stabiliteit van de toegevoegde adrenaline te bevorderen.

*Afdeling Anesthesiologie, Dr. Daniël den Hoed Kliniek, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam

**Apotheek, Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam

Of het gebruik van Ultracain DS® veilig is, hangt vooral af van de concentratie natriumbisulfiet en de pH. De concentratie natriumbisulfiet in Ultracain DS® is slechts een kwart van die van Nesacaine CE® destijds. De pH werd door ons gemeten en bleek 7,0 te zijn. Bovendien is het benodigde volume Ultracain DS® dat epiduraal wordt toegediend lager dan dat van Nesacaine CE®.

Ondanks deze mogelijk bredere veiligheidsmarge lijkt een waarschuwing op zijn plaats. Het feit dat naar schatting al bij vijf- à tienduizend patiënten Ultracain DS® in Nederland voor epidurale toediening is gebruikt, zonder dat melding gemaakt is van neurotoxiciteit, is geruststellend. Echter 2-chloroprocaine werd al 25 jaar gebruikt, voor de eerste toxische reacties werden gemeld.

Wij pleiten ervoor dat uitsluitend geneesmiddelen zonder toevoegingen worden gebruikt voor epidurale toediening. Het zou jammer zijn indien een goed lokaalanestheticum als articaïne in diskrediet kwam door de ongewenste effecten van onnodige additiva.

P.C. de Jong*, P.J. Kansen*,
P.J. Lieveerse*, P.J. Roos**

Referenties:

1. Van Oss G.E.C.J.M., Booij L.H.D.J.
Articaïne 4% met adrenaline 1:200.000 (Ultracaine DS®) voor peridurale anesthesie: enige gegevens.
Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie augustus 1988; 1:12-6.
2. Roos P.J., Dirksen R., Rutgers M.J., Coolen J.M.W.
Enkele kanttekeningen bij perispinale toediening van farmaca.
Pharmaceutisch Weekblad 1986; 121:29-31.
3. De Lange J.J., Van Loenen A.C.
Perispinale toediening van farmaca (ingezonden brief).
Pharmaceutisch Weekblad 1986; 121:193-94.
4. Covino B.J., Marx G.F., Finster M., Zsigmond E.K.
Prolonged sensory/motor deficits following inadvertent spinal anesthesia (editorial).
Anesthesia and Analgesia 1980; 59:399-400.
5. Reiser L.S., Hochman B.N., Plummer M.H.
Persistent neurologic deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection.
Anesthesia and Analgesia 1980; 59:452-54.
6. Ravindran R.S., Bond V.K., Tasch M.D., Luerksen T.G.
Prolonged neural blockade following regional anesthesia with 2-chloroprocaine.
Anesthesia and Analgesia 1980; 59:447-51.
7. Moore D.C., Spierdijk J., Van Kleef J.D., Coleman R.L., LOVE G.F.
Chloroprocaine neurotoxicity: four additional cases.
Anesthesia and Analgesia 1982; 61:155-59.
8. Ravindran R.S., Turner M.S., Muller J.
Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine-CE, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs.
Anesthesia and Analgesia 1982; 61:279-83.
9. Wang B.C., Hillman D.E., Spielholz N.I., Turndorf H.
Chronic neurologic deficits and Nescaïne-CE: An effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite?
Anesthesia and Analgesia 1984; 63:445-47.
10. Gissen A.J., Datta S., Lambert D.
The chloroprocaine controversy I: A hypothesis to explain the neural complications of chloroprocaine epidural.
Regional Anesthesia 1984; 9:124-34.
11. Gissen A.J., Datta S., Lambert D.
The chloroprocaine controversy II: Is chloroprocaine neurotoxic?
Regional Anesthesia 1984; 9:135-45.