

Intravenöse Lipidemulsion (ILE) als Antidot

Stand Februar 2016
C. Reichert, C. Rauber-Lüthy

Beschreibung:	Lipidemulsion 20%
Primäre Wirkungen:	Aufhebung der Kardiotoxizität stark lipophiler Substanzen
Indikationen: (als Antidot)	Kardiotoxizität unter Lokalanästhetika Lebensbedrohliche kardiotoxische Symptome nach Überdosierung stark lipophiler Medikamente ($\log P > 2$), trotz Anwendung etablierter Therapien zur kardialen Reanimation
Verfügbarkeit:	siehe Abschnitt Produkte in der Schweiz

Physiologie und Pharmakodynamik:

In verschiedenen Tierversuchen wurde durch Weinberg et al. aufgezeigt, dass die Infusion von Lipiden die Kardiotoxizität von Lokalanästhetika aufheben kann¹⁻³. Schon bald darauf folgten die ersten Fallberichte mit guter Wirkung bei lebensbedrohlicher Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika beim Menschen⁴. Erfolgreiche Anwendung wurde auch in Fällen mit Kardiotoxizität durch andere Substanzen beschrieben, darunter verschiedene Calciumkanalblocker, Betablocker, Trizyklika, Flecainid und Cocain, sowie bei schweren Symptomen durch andere Medikamente, darunter Quetiapin, Sertralin und Olanzapin⁵.

Der Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt. Es gibt verschiedene Theorien dazu («Lipid sink» mit Umverteilung lipidlöslicher Medikamente in die Lipidpartikel, Verbesserung des mitochondrialen Fettsäuretransportes, Aktivierung der Ionenkanäle mit positiv inotroper Wirkung, Aktivierung zytoprotektiver Mechanismen, pharmakokinetische Effekte). Vgl. dazu auch verschiedene Reviews⁵⁻¹¹.

Pharmakokinetik:

Zur Pharmakokinetik^{12,13} ist wenig bekannt.

Elimination aus dem Blutkreislauf gleich wie bei Chylomikronen durch Abbau der Lipide im Kreislauf und Metabolisierung in der Leber. Die HWZ der Triglyzeridämie wird als kurz angegeben (ca. 15min)⁵. In einem Fall betrug die HWZ der verabreichten Lipidemulsion ca. 3h⁴⁹.



Anwendung als Antidot:

Indikationen

- Kardiotoxizität unter Lokalanästhetika (am besten belegte, «klassische» Indikation)
- Lebensbedrohliche kardiotoxische Symptome nach Überdosierung stark lipophiler, Medikamente ($\log P > 2$)^{14,15}, trotz Anwendung etablierter Therapien zur kardialen Reanimation.

Dosierung (Erwachsene und Kinder)

Die Dosierung wird kontrovers diskutiert. Das Dosierungsschema unter A ist etabliert bei Kardiotoxizität unter Lokalanästhetika. Das Dosierungsschema unter B wird bei Kardiotoxizität durch andere Wirkstoffe vorgeschlagen.

A) Nach [ASRA](#)¹⁶ und [AAGBI](#)¹⁷

- Bolus Lipidemulsion 20% 1.5ml/kg über eine Minute
- CPR aufrechterhalten (Lipid muss zirkulieren)
- Direkt anschliessend kontinuierliche Infusion von Lipidemulsion 20% mit 0.25ml/kg/min
- Der Bolus kann 1- bis 2-mal wiederholt werden, falls keine adäquate Zirkulation erreicht wird.
- Infusionsrate kann bei weiterbestehender Hypotonie auf 0.5ml/kg/min erhöht werden.
- Infusion nach kardialer Stabilisierung für mindestens 10 Minuten aufrechterhalten.
- Empfohlene maximale Dosierung: Ca. 10ml/kg Lipidemulsion während der ersten 30 Minuten

B) *Fettiplace et al*⁴²

- Bolus Lipidemulsion 20% 1.5ml/kg über eine Minute
- Dann 0.25ml/kg/min über 3 Minuten
- Anschliessend Infusion von 0.025ml/kg/min, diese Infusion kann bis zu 6.5h gegeben werden
- Die maximal empfohlene Menge ist 12.5ml/kg/24h.
- Bei Verschlechterung der kardiovaskulären Situation ist auch die Gabe eines zusätzlichen Bolus möglich, ohne dass die Menge von 12.5ml/kg/24h Lipide überschritten wird.
- Die Serumtriglyceridkonzentration sollten während der Infusion monitorisiert werden, Zielkonzentration ca. 1% (1000mg/dl).

Anmerkung: Diese Therapie ist ein **Off-Label-Use** von Lipidemulsionen.

Die Anwendung von Lipiden im Rahmen einer Intoxikation kann gemeldet werden unter www.lipidrescue.org.

Kontroversen:

- **Lipiddosis:** Bei den ersten 12 in der Literatur beschriebenen Fällen wurde eine mittlere Lipiddosis von 3.7ml/kg verabreicht⁵, in einem Fall insgesamt 5020 ml (61 ml/kg) über 2h⁴. In einem Rattenversuch wurde eine LD₅₀ für Lipidinfusion von 67±11ml/kg Lipiden gefunden¹⁸. Zurzeit wird empfohlen max. 10ml/kg während der ersten 30 min zu infundieren¹⁶, respektive max. 12.5ml/kg/24h⁴².

In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen es nach sehr hohen Lipiddosen (> 2-3l total) zu unerwünschten Wirkungen wie Hyperamylasämie, Atemnotsyndrom oder Verstopfen von Dialysefiltern kam^{43,45,46}. *Fettiplace et al*⁴² empfehlen deshalb eine Dosierung mit niedrigkonzentrierter Infusion. Siehe auch Abschnitt Dosierung Schema B weiter oben.

- **Wahl der Lipidemulsion:** In den meisten bis anhin beschriebenen Fallberichten und Tierversuchen wurde Intralipid® verwendet und nur selten andere Präparate. Die Datenlage ist zurzeit widersprüchlich. Es gibt dazu keine Studien bei Menschen. In einem Versuch mit Schweinen wurde gezeigt, dass sowohl Lipidinfusionen mit nur langkettigen Triglyceriden (LCT), als auch solche mit einer Mischung aus lang- und mittelkettigen Triglyceriden (MCT) die kardiotoxischen Symptome von Bupivacain aufheben¹⁹. Eine weitere Studie bei Ratten zeigte, dass Infusionen mit LCT und LCT/MCT initial beide effektiv waren in der Aufhebung der Toxizität von Bupivacain, dass



aber im Verlauf in der LCT/MCT Gruppe mehr Ratten (8/23) einen nichttherapierbaren Herzstillstand erlitten als in der LCT Gruppe (2/24)²⁰. Bei einem in vitro Test extrahierte eine LCT/MCT Mischung diverse Lokalanästhetika besser aus menschlichem Serum als eine LCT Emulsion²¹. In einem in vitro Versuch zeigten sowohl Lipidzubereitungen mit nur LCT, als auch solche mit LCT/MCT 50/50 eine hohe Bindungskapazität. Wobei die Bindungskapazität der LCT Emulsion etwa 2.5x grösser war als die der LCT/MCT Emulsion⁴⁸.

- **Zeitpunkt der Lipidverabreichung:** Der ideale Zeitpunkt wird kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise, dass die möglichst frühzeitige Gabe bei Toxizität durch Lokalanästhetika vorteilhaft sein könnte^{5,22}. Andererseits wurde in einem Versuch mit Ratten gezeigt, dass nach intravenöse Verabreichung von Lipidemulsion 30min nach oraler Überdosierung mit Amitriptylin weniger Tiere überlebten und die Amitriptylin Spiegel höher waren als nach Gabe von Natriumbicarbonat 8.4% oder Ringerlaktat²³. Gemäss Fettiplace et al⁴² könnte sich die frühzeitige Verabreichung von Lipidinfusion gemäss Schema B (niedrigdosiertes) vor Beginn schwerer kardiovaskulärer Symptome positiv auswirken.
- **Anwendung bei nicht-kardiotoxischen schweren Symptomen:** Die Anwendung in solchen Situationen ist noch unklar. In zwei Fallberichten kam es zu einer deutlichen Besserung eines Komas verursacht durch Quetiapin plus Sertralin respektive Olanzapin nach Lipidinfusion^{24,25}. In einem Versuch mit Kaninchen führte die Lipidinfusion zu einer Vertiefung eines Thiopental-induzierten Komas²⁶.

Unerwünschte Wirkungen:

Unter Lipidtherapie zur parenteralen Ernährung sind verschiedene Nebenwirkungen beschrieben. Die Literatur zu unerwünschten Wirkungen durch Lipidinfusion unter Anwendung als Antidot ist spärlich. Es ist ein Fall mit einer massiven Überdosis von Lipiden (nicht im Rahmen einer Intoxikation) bei einem Neugeborenen beschrieben (ca. 66ml/kg), ohne dass es zu unerwünschten Wirkungen von Seiten der Lipide kam²⁷.

Bei zwei Fällen, kam es bei Mischintoxikationen mit kardiotoxischen Substanzen innert 30, respektive 60 Sekunden nach Verabreichung von Lipidemulsion zu einer reanimationspflichtigen Asystolie²⁸. Vor Anwendung der Lipidemulsion waren die Patienten aufgrund lebensbedrohlicher Symptome bereits erfolglos mit Kalzium, Glukagon und Insulin/Glukose respektive Katecholaminen, Atropin und Insulin/Glukose therapiert worden.

In einzelnen Fallberichten wird das Auftreten eines Amylaseanstieges oder einer Pankreatitis nach Anwendung von Lipiden beschrieben^{29,30,31,32}. Bei allen Patienten lag eine schweren Vergiftungen vor in deren Rahmen es zu einer Reanimation kam, involvierte Medikamente waren Amitriptylin, Doxepin und zwei Mal Bupivacain. Die Patienten litten unter Magenschmerzen und Erbrechen, alle erholten sich vollständig. Eine Pankreatitis kann bedingt sein durch die Hyperlipidämie³³, ist aber auch nach Herzstillstand im Rahmen einer Ischämie³⁴ und nach Trizyklikaüberdosierung beschrieben^{35,36}.

Ein Verstopfen der Filter von Nierenersatzverfahren und ECMO durch die Lipide im Blut ist beschrieben.^{43,44,47}

In einer Studie mit Kaninchen wurde die Tiefe, nicht aber die Länge eines Thiopental-induzierten Komas durch Lipidinfusion signifikant erhöht²⁶. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen wäre die initial erhöhten Plasmaspiegel durch an Lipide gebundenes Thiopental, die durch Equilibriumsprozesse zu einer erhöhten ZNS Konzentration führen könnten. Dies könnte direkt nach einer Lipidinfusion zu vertieftem Koma führen, dieser Effekt wurde bis jetzt beim Menschen nicht beschrieben.



Interaktionen:

In der Literatur gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass die gleichzeitige Anwendung von Lipidemulsion und Adrenalin (Epinephrin) zu einem schlechteren Ergebnis führen könnte³⁷⁻⁴⁰. In den bis jetzt beschriebenen Fallberichten bei Menschen wurden aber oft beide Massnahmen mit guten Ergebnissen gleichzeitig verwendet. Aufgrund theoretischer Überlegungen wird aber empfohlen bei toxischen Kardiomyopathien Adrenalin nur in Dosen von $< 1\mu\text{g}/\text{kg}$ zu verwenden⁵.

Die hohen Lipidgehalte im Serum kurz nach der Infusion können zu erheblichen Interferenzen mit analytischen Methoden führen, und gewisse Parameter sind nicht mehr messbar²⁶. Dieser Effekt kann einige Stunden anhalten⁵. Kolorimetrische Methoden sind anfälliger für diese Effekte. Die Interferenzen können durch kurzes Zentrifugieren der Serumprobe minimiert werden⁴¹.



Produkte in der Schweiz:

SMOFlipid® (Mischung LCT/MCT)

Hersteller: Fresenius Kabi (Schweiz) AG
Spichermatt 30
Postfach 344
CH-6371 Stans

Tel.: 041 619 50 50
Fax.: 041 619 50 80
E-mail: info@fresenius-kabi.ch
Web: www.fresenius-kabi.com

Lipofundin® MCT/LCT 20%

Hersteller: B. Braun Medical AG
Seesatz 17
CH-6204 Sempach

Tel.: 058 258 50 00
Fax.: 058 258 60 00
E-mail: info.bbmch@bbraun.com
Web: www.bbraun.com

ClinOleic® 20% (nur LCT)

Hersteller: Baxter AG
Müllerenstrasse 3
CH-8604 Volketswil

Tel.: 044 908 50 50
Fax.: 044 908 50 40
Web: www.baxter.ch

Intralipid® 20% (nicht mehr im Handel seit September 2011)
Lipovenös® 20% (nur LCT) (nicht mehr im Handel seit September 2012)
Structolipid® (Mischung LCT/MCT) (nicht mehr im Handel)

Aktuellste Informationen zum Thema finden sich unter: www.lipidrescue.org



Referenzen:

- 1) **Weinberg G**, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5.
- 2) **Weinberg G**, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202.
- 3) **Weinberg G**, Ripper R, Murphy P et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Pain Med* 2003; 31:296-303.
- 4) **Rosenblatt MA**, Abel A, Fischer MD et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-8.
- 5) **Weinberg GL**. Lipid emulsion infusion: Resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117(1):180-7.
- 6) **Picard J**, Ward SC, Zumpe R et al. Guidelines and the adoption of lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009; 64: 122-5.
- 7) **Picard J**, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009; 64: 119-21.
- 8) **Weinberg GL**. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106: 1340-2.
- 9) **Felice K**, Schumann H. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: a review of the literature. *J Med Toxicol* 2008; 4: 184-91.
- 10) **Cave G**, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anaesthetic toxicity: A systematic review. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 815-24.
- 11) **Jamaty C**, Bailey B, Larocque A et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systemic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010; 48: 1-27.
- 12) Fachinformation der Lipidlösungen unter www.swissmedinfo.ch
- 13) **Mirtallo JM**, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 688-700.
- 14) www.drugbank.ca (Quelle für logP Werte von Medikamenten)
- 15) <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/> (Quelle für logP Werte von Medikamenten)
- 16) American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity. www.asra.com
- 17) Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Management of severe local anaesthetic toxicity. <http://www.aagbi.org/>.
- 18) **Hiller DB**, Di Gregorio G, Kelly K et al. Safety of high volume lipid emulsion infusion: A first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):140-4.
- 19) **Candela D**, Louart G, Bousquet PJ et al. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiological changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;110(5):1473-9.
- 20) **Li Z**, Xia Y, Dong X et al. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: Long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011;115(6):1219-28.
- 21) **Ruan W**, French D, Wong A et al. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetics from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology* 2012;116(2):334-9.
- 22) **Neal JM**, Bernards CM, Butterworth JF et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2012;35(2):152-61.
- 23) **Perichon D**, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A. An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and hemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol* 2013;51(4):208-15.
- 24) **Finn SD**, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009; 64: 191-4.
- 25) **Yurtlu BS**, Hanci V, Gür A, Turan IO: Intravenous lipid infusion restores consciousness associated with olanzapine overdose. *Anesth Analg* 2012;114(4):914-5.



- 26) **Kazemi A**, Harvey M, Cave G, Lahner D. The effect of lipid emulsion on depth of anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia* 2011;66(5):373-8.
- 27) **Bora KM** et Hedge MW. Neonatal triglyceride levels after massive lipid bolus - implications for lipid rescue. *Clin Tox* 2009; 47: 760. (Abstract 285 NACCT 2009)
- 28) **Cole JB**, Stellpflug SL, Engebretsen KM,. Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. *J Med Toxicol* 2014;10(93):307-10.
- 29) **Levine M**, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treatment with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130(2):e432-8.
- 30) **Marwick PC**, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.
- 31) **Levine M**, Skolnik A, Levitan R, Pizon AF. Assessing the prevalence of pancreatitis following resuscitative use of intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(7):681. [Abstract 238 NACCT Congress 2012]
- 32) **Levine M**, Graeme K, Skolnik A. Pancreatitis following treatment with intravenous lipid emulsion therapy for severe TCA toxicity. *Clin Toxicol* 2012;50(7):684. [Abstract 245 NACCT Congress 2012]
- 33) **Cruz-Santamaria DM**, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012;3(3):60-70.
- 34) **Piton G**, Barbot O, Manzon C et al. Acute pancreatitis following cardiac arrest: A case report. *JOP* 2010;11(5):456-9.
- 35) **Roberge RJ**, Martin TG, Hodgman M, Benitez JG. Acute chemical pancreatitis associated with a tricyclic antidepressant (clomipramine) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(4):425-9.
- 36) **Pezzilli R**, Melandri R, Barakat B et al. Pancreatic involvement associated with tricyclic overdose. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(4):418-20.
- 37) **Hiller DB**, Di Gregorio G, Ripper R et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose. *Anesth* 2009; 111: 498-505.
- 38) **Mayr VD**, Mitterschiffthaler L, Neurauder A et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106: 1566-71.
- 39) **Harvey M**, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009; 108: 1163-8.
- 40) **Hicks SD**, Salcido DD, Logue ES et al. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine induced cardiac arrest. *Anesth* 2009; 111: 138-46.
- 41) **Grunbaum AM**, Gilfix BM, Gosselin S, Blank DW: Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(9):812-7.
- 42) **Fettiplace MR**, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. Confusion about infusion: Rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdose. *Ann Emerg Med* 2015;62(2):185-8.
- 43) **Rodriguez B**, Wilhelm A, Kokko KE. Lipid emulsion use precluding renal replacement therapy. *J Emerg Med* 2014;47(6):635-7.
- 44) **Jeong J**. Continuous renal replacement therapy circuit failure after antidote administration. *Clin Toxicol* 2014;52(10):1296-7.
- 45) **Bucklin MH**, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol* 2013;51(9):896-8.
- 46) **Martin C**, Gonzales H, Ruiz S et al. Acute respiratory distress syndrome following verapamil overdose treated with intravenous lipid emulsion: a rare life-threatening complication. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33(6):e101-2.
- 47) **Lee HM**, Archer JR, Dargan PI, Wood DM. What are the adverse effects associated with the combined use of intravenous lipid emulsion and extracorporeal membrane oxygenation in the poisoned patient? *Clin Toxicol* 2015;53(3):145-50.
- 48) **Mazoit JX**, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110(2):380-6.
- 49) **Kryshnal DO**, Dawling S, Seger D, Knollmann BC. In vitro studies indicate intravenous lipid emulsion acts as lipid sink in verapamil poisoning. *J Med Toxicol* 2015 Nov. 9 [Epub ahead of print]