

Inget stöd för att lipidterapi är en effektiv antidot vid akut förgiftning

En systematisk litteraturöversikt och analys av 114 fallbeskrivningar

MATILDA FORSBERG, medicin-studerande, termin 11
SUNE FORSBERG, med dr, överläkare, anesthesi och intensivvårdskliniken, Norrtälje sjukhus

JONAS HÖJER, docent, överläkare, Giftinformationscentralen; de båda sistnämnda Karolinska institutet, institutionen Södersjukhuset, Stockholm
 Jonas.hojer@gic.se

Lipidterapi är en ny behandlingsmetod vid allvarliga tillbud efter feladministrering av lokalanestesimedel. Upptäckten att intravenös tillförsel av lipidemulsion (Intralipid 20 procent) tycktes minska de negativa effekterna av parenteralt feladministrerat lokalanestesimedel gjordes vid en experimentell observationsstudie av Weinberg och medarbetare 1998. En uppföljande studie av samma forskargrupp bekräftade fyndet och man observerade då att bupivakainet fördelades till lipidfasen i plasma, vilket eventuellt skulle kunna förklara effekten [1]. Efter publiceringen av dessa fynd och ett antal humana fallrapporter, i vilka lipidemulsion indikerat positiva effekter, har lipidterapi använts allt oftare som motgift vid parenteral feladministrering av lokalanestetika.

Metoden har under senare år även använts alltmer som behandling av diverse symtom i samband med perorala förgiftningar. Många entusiaster rekommenderar att lipidterapi alltid bör övervägas om förgiftningsmedlet är fettlösligt [2, 3]. Lipidterapi har sedermera införts i flera länders riktlinjer för behandling av livshotande symtom efter tillbud med lokalanestetika. Redan år 2007 gjordes detta i Storbritannien och Irland, något senare i USA och Australien [2, 4-6]. Behandlingen har blivit alltmer accepterad trots att dess vetenskapliga dokumentation är mycket begränsad, särskilt vad gäller dess användning vid perorala överdoseringar.

Oklara indikationer

Det finns flera djurstudier som bekräftar behandlingseffekt vid parenteral feladministrering av lokalanestesimedel [1, 8], men också sådana som motsäger någon positiv effekt [9-11]. Kontrollerade studier på människor saknas, vilket innebär att

»En orsak till den divergerande vetenskapliga litteraturen är att man inte säkert vet om och i så fall hur lipidterapi fungerar.«

den humana vetenskapliga dokumentationen är begränsad till publicerade fallrapporter [2, 7]. Det finns fallbeskrivningar som rapporterar positiva effekter av lipidterapi, men också sådana med negativa resultat. I en litteraturöversikt år 2011 beskrivs 42 förgiftningstillbud där lipidterapi använts. Den sammanfattar att det fortfarande är oklart på vilka indikationer lipidterapi ska användas men att sådan bör övervägas vid svår hemodynamisk instabilitet om förgiftningsmedlet är fettlösligt [2]. Även andra litteraturöversikter har publicerats. Dessa har ofta utmynnat i positiva slutsatser, dock med viss tveksamhet. Man har ofta framhållit att bevisen för att lipidterapi kan ge en positiv effekt saknas [12, 13].

Det har diskuterats om effekten av lipidterapi kan påverkas av hur förgiftningsmedlet administrerats – peroralt eller parenteralt. I en studie av Perichon och medarbetare förgiftades råttor med amitriptylin peroralt till skillnad från publicerat som i de flesta experimentella studierna. Resultaten visade att överlevnaden var sämre hos de råttor som behandlats med lipidterapi jämfört med de råttor som fått natriumbikarbonat samt att ingen förbättring av hemodynamiken kunde noteras i lipidterapigruppen. I denna studie gavs lipidterapi 30 minuter efter att djuren förgiftats, och författarna drar slutsatsen att tidig lipidterapi efter peroral intoxikation skulle kunna förvärra effekten av giftet genom att underlätta dess absorption från tarmen, alternativt öka distributionen av giftet till organ med hög blodgenomströmning [14]. Vidare har diskuterats om lipidterapi är mest effektiv som enskild farmakologisk behandling eller inte. Även i denna fråga är resultaten från experimentella studier motsägelsefulla [15, 16].

Osäkert hur lipidterapi fungerar

En orsak till den divergerande vetenskapliga litteraturen är att man inte säkert vet om och i så fall hur lipidterapi fungerar. Den dominerande föreslagna hypotesen är den så kallade »lipid sink«-teorin som innebär att lipidlösningen skapar en depå, en lipidfas i plasma, där de fettlösliga toxiner stannar men också dras till från omkringliggande vävnad [1, 2, 17-19]. Man har hävdad att ju mer fettlösligt ett ämne är, desto bättre torde denna behandling vara. En markör för ett ämnes fettlöslighet anges vara logaritmen P (log P-värdet), vilket är fördelningskoefficienten för ämnet i vatten och i oktanol, det vill säga förhållandet mellan koncentrationerna av ett ämne i de två vätskorna vid jämvikt [20-22]. Enligt en artikel av Weinberg innebär ett log P-värde >2 att ämnet har en hög fettlöslighet [23].

Det finns emellertid flera forskare som är tveksamma till denna teori och vars experimentella fynd visar att »lipid sink«-teorin åtminstone inte ensam kan förklara en eventuell positiv effekt av lipidterapi [24-26]. Det bör alltså enligt dessa forskare finnas andra mekanismer bakom lipidterapins eventuella effekt. Exempel på föreslagna teorier är att strikt vid hjärtischemi råder fettmetabolism och inte glukosmetabolism, som är mer gynnsam för hjärtmuskulaturen. Tillförsel av lipidlösning skulle möjligtvis resultera i att hjärtvävnaden

SAMMANFATTAT

Lipidterapi rekommenderas vid tillbud med parenterala lokalanestesimedel som orsakat allvarlig hjärtpåverkan.

Indikationen har i klinisk praxis vidgats till att även omfatta perorala överdoseringar samt neurologiska symtom, trots svag vetenskaplig dokumentation.

Denna analys av publicerade fallbeskrivningar av förgiftningar där lipidterapi getts ger varken

stöd åt »lipid sink«-teorin eller hypotesen att lipidterapi är en effektiv antidot.

Då en rad potentiellt negativa följder av lipidterapi rapporterats förefaller det rimligt att strikt begränsa dess indikation till direkt livshotande situationer då etablerade behandlingsåtgärder varit verkningslösa. Det sistnämnda gäller i synnerhet perorala förgiftningar.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

övergår till glukosmetabolism [27-29]. Ytterligare bidragande faktorer skulle kunna vara en jonkanalpåverkan eller att lipid-emulsion indirekt stimulerar insulininsöndringen och på så sätt underlättar upptag av kolhydrater i myokardiet [30, 31].

I dag rekommenderar Giftinformationscentralen och Svensk förening för anestesi och intensivvård att ge lipidterapi vid tillbud med lokalanestetika som gett upphov till allvarlig hjärtpåverkan. Den bör ges som tillägg till annan adekvat behandling samt när fri luftväg är säkrad [32, 33]. En successivt tilltagande vidgning av dessa indikationer har skett under de senaste åren. Syftet med denna studie är att utröna om lipidterapi är en effektiv behandlingsmetod vid akut förgiftning och i så fall för vilka förgiftningsmedel och vid vilka förgiftningstyper (parenterala/perorala).

METOD

Litteratursökning utfördes i PubMed och Web of Science genom att använda specifika nyckelord som exempelvis »lipid rescue«, »intravenous lipid emulsion« och »lipid therapy«. Denna sökning utmynnade i 3 919 träffar. Förutbestämda inklusionskriterier utgjorde engelskspråkiga originalartiklar och abstrakt som beskriver tillbud där lipidemulsion tillförts intravenöst som behandling av förgiftningssymtom hos människa under tidsperioden 1 januari 1998 till 1 mars 2013. De 126 artiklar som uppfyllde dessa kriterier vid genomläsning av abstrakten inkluderades. Två erfarna intensivvårdsläkare och kliniska toxikologer (SF och JH) gjorde ytterligare en av varandra oberoende bedömning av vilka av dessa 126 artiklar som var relevanta. Bedömningen gjordes utifrån en modifierad version av WHO-UMC causality categories [36], vilken framgår av Tabell I. Det är en 6-graderad poängskala som kombinerar kliniska och farmakologiska aspekter med kvaliteten av den dokumentation som gjorts i de enskilda patientfallen och som graderar sannolikheten för att ett orsakssamband föreligger mellan lipidterapi och patientens förbättrade tillstånd efter dess administrering. En följd av detta blev att enbart artiklar där man rapporterat en positiv effekt av lipidterapi togs med i WHO-UMC-klassificeringen. I de fall där lipidterapi använts men man inte rapporterat eftersträvad effekt, alternativt negativ effekt, bedömdes artikeln som negativ.

92 rapporterade patientfall med positiv effekt

De 126 artiklarna [37-75, 78-164] bedömdes således i detalj av

de två intensivvårdsläkarna. Se Bilaga 1 (www.giftinfo.se/publikationer) angående resultatet av deras WHO-UMC-klassificeringar. Ett antal artiklar exkluderades vid detaljgranskningen då de inte uppfyllde de fördefinierade inklusionskriterierna [37-62]. Slutligen togs 11 artiklar, omfattande 22 förgiftningstillbud, bort från WHO-UMC-klassificeringen på grund av att de inte rapporterat någon positiv effekt av lipidterapi [63-73]. Dessa artiklar fick en 5:a enligt den modifierade WHO-UMC-skalan. Totalt exkluderades sålunda 37 artiklar från WHO-UMC-klassificeringen, vilket lämnade 89 kvar [74, 75, 78-164]. Av dessa 89 innehöll 3 artiklar 2 patientbeskrivningar, vilket innebar att studien slutligen utgörs av 92 rapporterade patienter med positiv effekt av lipidterapi och 22 patienter utan positiv effekt.

Av de 92 fallen med rapporterad positiv effekt var intensivvårdsläkarna initialt helt eniga beträffande orsakssambandsklassificeringarna i 58. Efter samråd kom de fram till en gemensam klassificering av samtliga patienter som visas i Bilaga 1 och 2. Relevanta data extraherades ur fallbeskrivningarna med rapporterad positiv effekt av lipidterapi och redovisas utförligt i tabellform i Bilaga 2 (www.giftinfo.se/publikationer). Då den dominerande teorin angående lipidterapiens verkningsmekanism är den så kallade »lipid sink«-teorin togs även förgiftningsmedlens log P-värden fram. Dessa värden söktes fram via internetsidorna drugbank.ca och chembank.broadinstitute.org.

RESULTAT

Av de 92 patienterna för vilka det rapporterats positiv effekt av lipidterapi utgjordes 31 av parenterala tillbud med lokalanestetika. Av de resterande 61 tillbud var 15 överdoseringar av TCA (tricykliska antidepressiva läkemedel), 11 av kalciumblockerare, 7 av betablockerare, 6 av neuroleptika, 5 av antiarytmika samt 2 tillbud vardera med överdoseringar av venlafaxin, bupropion, lamotrigin, difenhydramin, kokain samt bekämpningsmedlet glyfosat. De återstående var enstaka förgiftningsfall med baklofen, klorokin, warfarin, pentobarbital och dexmedetomidin. Av de 92 fallbeskrivningarna med positivt utfall var 22 blandförgiftningar. Vissa förgiftningsmedel förekom således fler gånger än vad som redovisas ovan, där endast huvudförgiftningsmedlet tagits med. Kön fördelningen var relativt lika, 50 kvinnor och 41 män. I en fallbeskrivning var könet oklart. Barn (under 18 år) förekom i 14 fallbeskrivningar, vilket motsvarar cirka 15 procent. Fyra personer avled under vårdförloppet.

I Bilaga 1 och 2 (www.giftinfo.se/publikationer) går att utläsa att 3 av de 92 beskrivna patienterna fick klassificeringen 1 (»säkert«), det vill säga att lipidterapi haft positiv effekt, 32 patienter fick klassificeringen 2 (»troligt«), 50 patienter fick klassificeringen 3 (»möjligt«) och 7 patienter fick klassificeringen 4, det vill säga »osannolikt« att lipidterapi haft positiv effekt.

Tabell II illustrerar antalet patienter inom de olika WHO-UMC-klassificeringarna för respektive förgiftningsmedelsgrupp och visar även respektive grupps klassificeringsmedelvärde och log P-medelvärde. Tabellen innehåller bara de förgiftningsmedelsgrupper som innehåller fler än 4 patienter. Man kan notera att lokalanestesimedel erhöll bedömningen 1 för 3 patienter och 2 för 18 patienter, vilket var klart bättre än bedömningen av de perorala förgiftningsmedlen. 78 av de 92 rapporterade patienterna gavs även annan farmakologisk förgiftningsbehandling utöver lipidterapi, det vill säga endast 14 patienter erhöll enbart lipidterapi. Tabell III redovisar vilka förgiftningsmedelsgrupper dessa 14 patienter ingick i och respektive medelvärde av WHO-UMC-klassificeringarna. Hos 9 av de 14 patienterna som enbart erhöillt behandling med lipidterapi var huvudindikationen neurologiska symtom.

TABELL I. Modifierad version av WHO-UMC:s bedömningsskala.

Sannolikhetsgrad av orsakssamband	Bedömningskriterier
Säkert (1)	Sannolikt tidssamband mellan lipid-administrering och effekt. Kan inte förklaras av annan behandling.
Troligt (2)	Rimligt tidssamband mellan lipid-administrering och effekt. Osannolikt att annan behandling skulle kunna förklara.
Möjligt (3)	Rimligt tidssamband mellan lipid-administrering och effekt. Skulle kunna förklaras av annan behandling.
Osannolikt (4)	Tidssambandet mellan lipidadministrering och effekt är osannolikt men inte omöjligt. Annan behandling är en möjlig förklaring.
Oklassificerbar (5)	Mer data behövs för att kunna bedöma. Lipidterapi hade ingen eller negativ effekt. Dubbelpublikation eller review.
Oklassificerbar (6)	Uppfyller inte inklusionskriterierna, exempelvis fel språk alternativt djur- eller in vitro-studie.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL II. Antal rapporterade patienter inom de olika WHO-UMC-klassificeringarna för förgiftningsmedelsgrupperna samt respektive grupps klassificeringsmedelvärde och log P-medelvärde. (TCA = tricykliska antidepressiva.)

Förgiftnings- medelsgrupp	WHO-UMC-klassificering				Klassificerings- medelvärde	Log P- medelvärde
	1	2	3	4		
Lokalanestetika	3	18	9	1	2,3	3,6
TCA		2	10	3	3,1	4,5
Kalciumblockerare			9	2	3,2	4,3
Betablockerare		1	5	1	3,0	2,6
Neuroleptika		3	3		2,5	3,2
Antiarytmika		1	4		2,8	3,2

TABELL III. Antal rapporterade patienter och deras klassificeringsmedelvärde då enbart lipidterapi förekom som förgiftningsbehandling. (TCA = tricykliska antidepressiva.)

Förgiftningsmedelsgrupp	Antal fall	Klassificerings- medelvärde
Lokalanestetika	8	1,6
Neuroleptika	3	2,3
Spasmolytikum	1	3,0
Anestesimedel	1	3,0
TCA	1	3,0

Perorala förgiftningar förekom i 58 patientfall och parenterala i 34, varav lokalanestesimedel utgjorde 31. I Tabell IV redovisas hur många av de perorala respektive parenterala förgiftningarna som förekommer inom de olika WHO-UMC-klassificeringarna samt medelvärdet av klassificeringarna.

I Tabell V redovisas huvudindikationerna för lipidterapi och hur många patienter som hade respektive huvudindikation samt patienternas klassificeringsmedelvärden. För en patient gick det inte att utläsa vilken huvudindikation var. För 27 patienter uppgavs hjärtstopp vara huvudindikation, varav 10 utgjordes av tillbud med lokalanestetika. Neurologiska symtom utgjorde huvudindikation för 20 patienter och i 9 av dessa utgjorde neurologiska symtom den enda indikationen för lipidterapi.

Tabell VI visar att förgiftningsmedlen för de patienter som erhållit de mest positiva WHO-UMC-klassificeringarna hade den lägsta fettlösligheten och vice versa. I 6 av de 92 patienterna hade förgiftningsmedlen ett log P-värde <2. För 18 patienter hade förgiftningsmedlen ett log P-värde >4.

DISKUSSION

Innan man analyserar fynden i denna studies resultatdel bör man värdera betydelsen av den allmänt accepterade förekomsten av publikationsbias. Denna är inte försumbar, särskilt inte i fallrapporter där nya behandlingsmetoder beskrivs. Det är betydligt vanligare att fallbeskrivningar med positiva resultat och lyckosam utgång publiceras jämfört med situationer där terapin inte haft avsedd effekt. Trots detta saknas rapporterade positiva effekter av lipidterapi i 22 av de beskrivna förgiftningsfallen i de initialt inkluderade 126 artiklarna. Före utvärdering av resultaten bör man även betänka den speciella karaktär av vårdförloppet som gäller förgiftade patienter generellt. Dessa patienter är oftast somatiskt friska, unga personer som plötsligt fått allvarliga symtom på grund av en tillfällig påverkan av något förgiftningsmedel som kroppen då snarast försöker göra sig av med. Elimineras den toxiska halten av medlet tillräckligt, innan irreversibla skador uppstått, så försvinner förgiftningssymtomen ofta snabbt spontant. Det sistnämnda gäller särskilt vid parenteral feladministration av lokalanestesimedel.

I Bilaga 1 redovisas de två intensivvårdsläkarnas bedömning av sannolikheten för ett orsakssamband mellan lipidterapi och dess rapporterade positiva effekt på förgiftnings-

»Det är betydligt vanligare att fallbeskrivningar med positiva resultat och lyckosam utgång publiceras jämfört med situationer där terapin inte haft avsedd effekt.«

TABELL IV. Antal perorala och parenterala förgiftningstillbud inom varje klassificering samt medelvärdet av klassificeringarna för de två administreringsvägarna.

	Klassificering enligt WHO-UMC				Klassificerings- medelvärde
	1	2	3	4	
Antal perorala		13	39	6	2,9
Antal parenterala	3	19	11	1	2,3

symtomen. De slutgiltiga konsensusbedömningarna av de 92 fallbeskrivningarna utgjordes av 3 1:or (»säkert samband«) och de övriga 89 erhöll bedömningen 2–4 (32 »troligt«, 50 »möjligt« och 7 »osannolikt«).

I en tidigare litteraturstudie användes en snarlik metodik [2]. I den studien användes också WHO-UMC:s bedömnings-skala, och man kom fram till en snarlik fördelning mellan sannolikhetsgraderna av orsakssamband som i den aktuella studien. De tre fallbeskrivningarna i den föreliggande studien där ett säkert orsakssamband bedömdes föreligga utgjordes av tillbud med parenteralt feladministrerat lokalbedövningsmedel där huvudindikationen för lipidterapi var neurologiska symtom för två patienter och takykardi för den tredje. Enligt gällande nationella och internationella riktlinjer är neurologiska symtom inte en indikation för att initiera lipidterapi. Trots detta framgår i Tabell V att neurologiska symtom utgjorde huvudindikation för 20 av de 92 patienterna. I Tabell II och IV kan man konstatera att lipidterapi i samband med de parenterala förgiftningstillbud fick en något gynnsammare bedömning jämfört med vid de perorala förgiftningarna. Dock utmynnade bedömningen även bland de parenterala förgiftningarna i »osäkert samband« (2–4) i en överväldigande majoritet.

I Tabell II och VI kan man konstatera att det inte finns någon korrelation mellan förgiftningsmedlens fettlöslighet och sannolikhetsgraden av orsakssamband mellan lipidterapi och symtomförbättringen, vilket man hade kunnat förvänta sig om »lipid sink«-teorin varit den viktigaste verkningsmekanismen. Två av de 92 patienterna [74,75] som erhöll WHO-UMC-klassificeringen 2 utgjordes av förgiftningar med glyfosat, ett uttalat vattenlösligt bekämpningsmedel med log P-värdet –1,53. I Tabell III och Bilaga 2 framgår att endast en minoritet av de 92 patienterna hade erhållit lipidterapi som enda farmakologiska förgiftningsbehandling samt att de flesta av dessa hade neurologiska symtom som huvudindikation, vilket försvårar sannolikhetsbedömningen av dess eventuellt positiva effekt.

Vissa djurförsök har visat positiv effekt

De enda strikt vetenskapliga beläggen för att lipidterapi kan ha en positiv effekt vid förgiftningstillbud utgörs av experimentella djurstudier varav flera publicerats av samma forskargrupp [1, 8, 18, 19]. Det finns dock ett ökande antal publicerade djurstudier som motsäger en sådan hypotes [9–11, 14, 24]. I de flesta experimentella studierna har förgiftningsmedlet tillförts djuren intravenöst. Nyligen publicerade dock en fors-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL V. Antal rapporterade patienter för varje huvudindikation för lipidterapi och medelvärden av fallens WHO-UMC-klassificering.

Huvudindikation för lipidterapi	Hjärtstopp	Blodtrycksfall	Neurologiska symtom	QRS-komplex >110 ms	Takyarytmi	Bradyarytmi
Antal fall	27	22	20	13	5	4
Klassificering enligt WHO-UMC	2,7	2,9	2,3	2,9	2,4	2,8

TABELL VI. Medelvärde av log P-värdena för de 92 rapporterade patienterna inom respektive WHO-UMC-klassificeringsgrupp.

	WHO-UMC-klassificering			
	1	2	3	4
Log P-medelvärde	3,2	3,1	3,5	4,2

kargrupp två studier i vilka djuren förgiftats peroralt (amitriptylin respektive verapamil) och sedan erhållit behandling med lipidterapi eller konventionell terapi. Båda studierna påvisade en klart sämre behandlingseffekt av lipidterapin [14, 76].

Det har ibland framhållits att lipidterapi kan provas tämligen frikostigt vid olika typer av förgiftningar eftersom behandlingen åtminstone är harmlös. Detta synsätt är dock varken rationellt eller överensstämmande med verkligheten. I flera rapporter har man noterat att sedvanliga laboratorieanalyser, som exempelvis glukos, hematokrit, LPK, elektrolyt- och syra-basstatus, inte gått att utföra under en period av cirka 10 timmar efter att lipidterapi getts på grund av laboratorieinterferens orsakad av lipemi [71, 72, 77]. Direkta biverkningar av den snabba och massiva intravenösa tillförseln av lipidlösning som exempelvis pankreatit och lungkomplikationer har också rapporterats [77-79].

Det finns vidare djurexperimentella data som pekar på att lipidterapi skulle kunna förvärpa symtomen vid perorala förgiftningar om den administreras tidigt i förgiftningsförloppet [14, 76]. Det har även framförts farhågor om att den snabba tillförseln av lipidlösning skulle kunna framkalla syrebrist i koronarkärlen, och nyligen publicerades två perorala överdoseringsfall där asystoli inträffat omedelbart efter bolusinjektionen [165]. Ytterligare en potentiell risk med lipidterapi, om »lipid sink«-teorin trots allt har en viss bäring, är att man inte får avsedd effekt av ibland indicerade fettlösliga

»Kontrollerade humanstudier saknas dock, varför osäkerheten kring lipidterapi eventuellt positiva effekt i vissa situationer kvarstår.«

läkemedel som exempelvis amiodaron, som har ett log P-värde på 7,44.

SLUTSATS

Det föreligger i dag inte några kliniska studier eller djurexperimentella data som entydigt visar att lipidterapi har någon positiv effekt vid akut förgiftning, inte ens vid parenterala tillbud med lokalanestesimedel. Den föreliggande studien fann inget stöd för »lipid sink«-teorin eller för hypotesen att lipidterapi är en effektiv antidot. Kontrollerade humanstudier saknas dock, varför osäkerheten kring lipidterapi eventuellt positiva effekt i vissa situationer kvarstår. Då det publicerats ett ökande antal rapporter om potentiellt negativa följdverkningar av lipidterapi, förefaller det rimligt att strikt begränsa dess indikation till direkt livshotande situationer där etablerade behandlingsmetoder varit verkningslösa. Det sistnämnda gäller i synnerhet perorala förgiftningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista, klassificering enligt den modifierade WHO-UMC-skalan av bedömare SF och JH och konsensus för de 126 initialt inkluderade artiklarna (Bilaga 1) samt sammanfattning av de 92 fallbeskrivningar där man rapporterat positiv effekt av lipidterapi (Bilaga 2) finns på www.giftinfo.se/publikationer.

SUMMARY

Lipid rescue is increasingly used as treatment of various types of poisoning despite weak scientific evidence. Some experimental studies have confirmed a positive effect, but others have failed. Clinical studies are lacking, wherefore we decided to do a systematic review of all published human cases. Case reports were searched for in PubMed and Web of Science and thereafter examined by two experts according to an assessment form grading the probability for a causal connection between lipid rescue and improved symptoms. A total of 114 case reports were identified. No correlation was found between the ratings of the cases and the fat solubility of the respective toxins. The findings do not support the predication that lipid rescue is an effective antidote, not even in cases involving local anaesthetics. In view of the potentially negative effects of lipid rescue, it seems reasonable to strictly limit its indication to life-threatening situations where conventional therapies have failed.

REFERENSER

- Weinberg GL, 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.
- Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23:123-41.
- Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S829-61.
- Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37:16-8.
- Picard J, Ward SC, Zump R, et al. Guidelines and the adoption of »lipid rescue« therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*. 2009;64:122-5.
- Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:152-61.
- Picard J, Meek T. Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. *Anaesthesia*. 2006;61:107-9.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:198-202.
- 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. *Anesthesiology*. 2009;111:138-46.
- Mauch J, Martin Jurado O, Spielmann N, et al. Comparison of epinephrine vs lipid rescue to treat severe local anesthetic toxicity – an experimental study in piglets. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:1103-8.
- Varney SM, Bebartha VS, Vargas TE, et al. Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Acad Emerg Med*. 2014;21:1212-9.
- Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2009;16:815-24.
- Jamaly C, Bailey B, Larocque A, et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:1-27.
- Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, et al. An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and haemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:208-15.
- Li B, Yan J, Shen Y, et al. Association of sustained cardiovascular recovery with epinephrine in the delayed lipid-based resuscitation from cardiac arrest induced by bupivacaine overdose in rats. *Br J Anaesth*. 2012;108:857-63.
- Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*. 2008;108:907-13.
- Kriegelstein J, Meffert A, Niemeyer DH. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia*. 1974;30:924-6.
- Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:296-303.
- Chen Y, Xia Y, Liu L, et al. Lipid emulsion reverses bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts: concentration-response and time-response relationships. *Anesthesiology*. 2010;113:1320-5.
- French D, Smollin C, Ruan W, et al. Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:801-9.
- Papadopolou A, Willers JW, Samuels TL, et al. The use of dye surrogates to illustrate local anesthetic drug sequestration by lipid emulsion: a visual demonstration of the lipid sink effect. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37:183-7.
- Leo A, Hansch C, Elkins D. Partition coefficients and their uses. *Chem Rev*. 1971;71:525-616.
- Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012;117:180-7.
- Litonius ES, Niiya T, Neuvonen PJ, et al. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg*. 2012;114:901-6.
- Niiya T, Litonius E, Petaja L, et al. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med*. 2010;56:402-8.e2.
- Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology*. 2013;118:1350-61.
- Tamm C, Benzi R, Papageorgiou I, et al. Substrate competition in postischemic myocardium. Effect of substrate availability during reperfusion on metabolic and contractile recovery in isolated rat hearts. *Circ Res*. 1994;75:1103-12.
- Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, et al. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res*. 1996;32:1008-15.
- Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med*. 2007;49:178-85, 185.e1-4.
- Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med*. 1995;23:1251-63.
- Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med*. 2006;13:134-9.
- Giftinformationscentralens databas för läkare. 2015. www.giftinfo.se/lipidterapi
- Svensk förening för anesthesi och intensivvård (SFAI). Råd för behandling av toxisk reaktion utlöst av lokalanestetika. 2013. http://sfai.se/system/files/21-12_Riktlinje_Toxisk_reaktion_lokalanestetika.pdf
- Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:188-93.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:351-67.
- Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>
- Di Gregorio G, Kessler C, Weinberg G. Lipid emulsion in treatment of sodium channel blocker overdose [abstract]. *Ann Emerg Med*. 2008;51:489.
- Haworth MD, Smart L. Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis. *J Vet Emerg Crit Care*. 2012;22:697-702.
- Zausig YA, Zink W, Keil M, et al. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009;109:1323-6.
- Diaz J, Bernasinski M, Malinovsky JM. Reversal of neurologic symptoms related to lidocaine toxicity with a lipid emulsion administration [artikel på franska]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31:647.