Reviving older drugs to deal with anesthesia drug shortages

Jennifer J. Szerb, MD

Received: 23 April 2015 / Revised: 25 May 2015 / Accepted: 16 July 2015 / Published online: 4 August 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Anesthesiologists across Canada are still mourning the withdrawal of preservative-free chloroprocaine from the Canadian market in 2012. This withdrawal occurred due to a combination of corporate decisions by its manufacturer as well as a shortage of the raw materials required to produce chloroprocaine.^A Although not approved for intrathecal use in the United States, chloroprocaine is available for use in Europe (Sintetica S.A., Mendrisio, Switzerland; 10 mg·mL⁻¹ and an ever-increasing number of studies have been undertaken to establish the optimal dose to provide a safe, reliable, and short-lived subarachnoid blockade.^{1–4} Nevertheless, difficulty in obtaining regulatory approval to study intrathecal chloroprocaine has made it very challenging to perform adequately powered randomized clinical trials in the USA and Canada.⁵ Without chloroprocaine, we must consider “*revival of old local anesthetics for spinal anesthesia in ambulatory surgery*”⁶ in order to maximize efficiency for outpatient surgery.

Prilocaine, an intermediate-acting local anesthetic, was first used in 1965,⁷ while ropivacaine, a long-acting agent, was released in 1996.⁸ Until now, there has been a lack of studies comparing the intrathecal administration of these two drugs in terms of time to motor block resolution, postanesthesia care unit (PACU) discharge time, speed of onset, time to voiding, or adverse effects. This lack of data has now been addressed. In this issue of the *Journal*, Aguirre *et al.* compare hyperbaric 2% prilocaine 60 mg with 0.4% plain ropivacaine 12 mg

for same-day discharge arthroscopic knee surgery.⁹ The primary outcome, median time to motor block resolution, was significantly shorter in the 2% prilocaine group than in the 0.4% ropivacaine group (180 min vs 240 min, respectively; mean difference, 60 min; 95% confidence interval [CI] of difference, 23 to 97; $P < 0.036$). Nevertheless, this did not translate to a difference in PACU discharge time (330 min for prilocaine vs 335 min for ropivacaine; mean difference, 5 min; 95% CI, –25 to 35; $P = 0.330$) as patients were required to void prior to discharge. No neurological sequelae were present in either group after follow-up for 48 hr.

The question arises: If the average knee arthroscopy lasts 30–45 min, why would an anesthesiologist choose an anesthetic that lasts at least threefold longer than the duration of surgery? Is prilocaine a reasonable alternative to 35–40 mg of intrathecal chloroprocaine which has a reliable motor offset time of 60 min with an ambulation time of 104 min?⁴ The answer is *perhaps*. With a high prevalence of obstructive sleep apnea¹⁰ and an aging population with many comorbidities, there are strong arguments to continue to provide subarachnoid anesthesia for our patients.¹¹ The avoidance of airway manipulation, respiratory depression, and hemodynamic instability favours providing spinal over general anesthesia in a population who may well require prolonged PACU monitoring anyway (by virtue of their comorbidities). Many anesthesiologists would choose to sacrifice the desirability of a short PACU stay and utilize, for example, low-dose hyperbaric bupivacaine, accepting that there is a wide variation in motor offset time and tolerating

J. J. Szerb, MD (✉)

Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, QEII Health Sciences Centre, Dalhousie University, Victoria General Site, 10 West Victoria, 1276 South Park St., Halifax, NS B3H 2Y9, Canada
e-mail: szerbj@ns.sympatico.ca

^A <http://www.ashp.org/menu/DrugShortages/CurrentShortages/Bulletin.aspx?id=849>.

a small chance that, if too low a dose is chosen, the block might fail.¹²

The value of Aguirre *et al.*'s well-conducted clinical trial is to provide the impetus for further refinement of the prilocaine dosage to make it clinically relevant in the ambulatory knee arthroscopy setting. The authors based their choice of prilocaine dosage on work performed by Guntz *et al.*,¹³ where 40 mg of prilocaine provided effective anesthesia in 92% of patients. On the other hand, Black *et al.* reported successful knee arthroscopy with only 20 mg of plain prilocaine and 20 µg of subarachnoid fentanyl.¹⁴ In the Black study, 22% of patients receiving prilocaine had no demonstrable motor weakness, and 75% of patients had resolution of motor block at one hour. Discharge times were not specifically commented on in this study. There were no cases of conversion to general anesthesia in the prilocaine group itself. Clearly, there is room for other investigators to attempt further refinement of the optimal dose of intrathecal prilocaine for ambulatory knee arthroscopy.

Finally, we should not forget the value of peripheral nerve blockade for patients where general anesthesia is less favourable. Research has shown that combined femoral/sciatic block is an acceptable alternative to spinal anesthesia for knee arthroscopy with reasonable discharge times.¹⁵ Of course, the caveat of this approach is the logistics of placing these blocks well ahead of time in either a dedicated block room or a "swing room" so as not to delay the onset of surgery.

In this era of continued anesthesia drug shortages, anesthesiologists need to use their ingenuity, as well as the data from clinical trials, to find reasonable alternatives. In some circumstances, national organizations need to exert pressure on drug companies to emphasize the importance of anesthesia drugs to the health of our citizens. In the meantime, we will continue to *revive what is old* in an effort to provide both safe and efficient anesthesia care to our patients.

Raviver les vieux médicaments pour combattre les pénuries de médicaments anesthésiques

Plusieurs anesthésiologistes regrettent encore le retrait de la chloroprocaine sans agent de conservation du marché canadien en 2012. Le retrait de cet agent est dû à une combinaison de décisions exécutives du fabricant, et de pénurie des matières premières nécessaires à sa production.^A Bien que son utilisation intrathécale ne soit

pas approuvée aux États-Unis, la chloroprocaine est disponible en Europe (Sintetica S.A., Mendrisio, Suisse; 10 mg·mL⁻¹) et un nombre toujours croissant d'études ont été menées afin d'établir la dose optimale pour obtenir une rachianesthésie sécuritaire, fiable et de courte durée.¹⁻⁴ La difficulté à obtenir l'approbation des autorités pour étudier la chloroprocaine intrathécale a toutefois rendu très ardue la réalisation d'études cliniques randomisées ayant suffisamment de puissance aux États-Unis et au Canada.⁵ Par conséquent, en l'absence de la chloroprocaine, nous devons envisager de « ranimer d'anciens anesthésiques locaux pour la rachianesthésie en chirurgie ambulatoire »⁶ afin d'optimiser l'efficacité des chirurgies d'un jour.

La prilocaine, un anesthésique local à action intermédiaire, a d'abord été utilisée en 1965,⁷ alors que la ropivacaine, un agent à durée d'action prolongée, a été distribuée pour la première fois en 1996.⁸ Avant aujourd'hui, aucune étude n'a comparé l'administration intrathécale de ces deux agents en ce qui a trait au temps nécessaire à la résolution du bloc moteur, au moment de congé de la salle de réveil, au délai d'action des blocs, au temps jusqu'à la première miction ou aux effets néfastes - mais cette lacune est désormais comblée. Dans ce numéro du *Journal*, Aguirre *et coll.* ont comparé l'utilisation de 60 mg de prilocaine 2 % hyperbare à 12 mg de ropivacaine 0,4 % pour une arthroscopie du genou réalisée en clinique ambulatoire.⁹ Le critère d'évaluation principal, soit le temps moyen jusqu'à résolution du bloc moteur, était significativement plus court dans le groupe prilocaine 2 % que dans le groupe ropivacaine 0,4 % (180 min *vs.* 240 min, respectivement; différence moyenne, 60 min; intervalle de confiance [IC] 95 % de différence, 23 à 97; *P* < 0,036). Cependant, cette réduction de temps jusqu'à la résolution du bloc ne s'est pas traduite en une différence en matière de temps jusqu'au congé de la salle de réveil (330 min pour la prilocaine *vs.* 335 min pour la ropivacaine; différence moyenne, 5 min; IC 95 %, -25 à 35; *P* = 0,330) étant donné qu'on attendait la première miction avant d'accorder le congé aux patients. Aucune séquelle neurologique n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe au suivi de 48 h.

Dès lors, la question suivante se pose : si une arthroscopie du genou dure en moyenne 30 à 45 minutes, pourquoi l'anesthésiologiste choisirait-il un agent anesthésique qui agit pendant au moins trois fois plus de temps que la durée de la chirurgie? La prilocaine constitue-t-elle une alternative acceptable à 35-40 mg de chloroprocaine intrathécale, dont le temps de récupération d'une fonction motrice stable est de 60 minutes et le temps jusqu'à ambulation de 104 minutes?⁴ La réponse? *Peut-être.* Étant donné la prévalence élevée d'apnée obstructive du sommeil et une population vieillissante sujette à de nombreuses comorbidités, plusieurs arguments

justifient de continuer à offrir la rachianesthésie à nos patients.¹¹ Chez une population de patients qui pourrait nécessiter un monitoring prolongé en salle de réveil de toute façon, en raison de comorbidités, le fait d'éviter de manipuler les voies aériennes, la dépression respiratoire et l'instabilité hémodynamique pourraient justifier la préférence d'une rachianesthésie plutôt que d'une anesthésie générale. Bon nombre d'anesthésiologistes choisiront de sacrifier un court séjour en salle de réveil et d'utiliser, par exemple, de la bupivacaine hyperbare à faible dose, acceptant ainsi l'importante variation en matière de temps de récupération de fonction motrice, et tolérant un faible risque d'échec du bloc, si la dose est trop faible.¹²

La valeur de l'étude clinique rigoureuse d'Aguirre *et coll.* réside dans le fait qu'elle procure l'élan nécessaire pour raffiner la posologie de la prilocaïne afin de la rendre pertinente d'un point de vue clinique dans le contexte d'une arthroscopie du genou réalisée en chirurgie ambulatoire. Les auteurs ont basé leur choix de posologie sur les travaux de Guntz *et coll.*,¹³ dans lesquels 40 mg de prilocaïne ont procuré une anesthésie efficace chez 92 % des patients. Black *et coll.*, en revanche, ont rapporté une arthroscopie du genou réussie avec seulement 20 mg de prilocaïne et 20 µg de fentanyl en injection rachidienne.¹⁴ Dans l'étude de Black, 22 % des patients recevant de la prilocaïne n'ont pas démontré de faiblesse motrice, et le bloc moteur s'est résolu après une heure chez 75 % des patients. Les temps de congé n'ont pas été spécifiquement rapportés dans cette étude. Aucun cas de conversion à l'anesthésie générale n'a été rapporté pour le groupe prilocaïne. D'autres chercheurs peuvent donc assurément tenter de déterminer encore plus précisément la dose optimale de prilocaïne intrathécale pour l'arthroscopie du genou en chirurgie ambulatoire.

Enfin, n'oublions pas l'importance des blocs nerveux périphériques pour les patients chez lesquels l'anesthésie générale n'est pas recommandée. Les recherches démontrent qu'un bloc fémoral / sciatique combiné constitue une alternative acceptable à la rachianesthésie pour l'arthroscopie du genou et procure des temps de congé acceptables.¹⁵ Bien entendu, l'inconvénient de cette approche réside dans la logistique nécessaire à mettre ces blocs en place bien avant, soit dans une salle dédiée au bloc ou dans une salle « transitoire », afin de ne pas retarder le début de la chirurgie.

À une époque où les pénuries de médicaments anesthésiques sont fréquentes, les anesthésiologistes doivent faire preuve d'ingéniosité, et se servir des données des études cliniques, afin de trouver des alternatives acceptables. Dans certains cas, les organismes nationaux doivent faire pression sur les compagnies pharmaceutiques

afin de souligner l'importance des médicaments anesthésiques pour la santé de nos citoyens. En attendant, nous continuerons de *raviver les vieux médicaments* pour tenter de procurer des soins anesthésiques à la fois sécuritaires et efficaces à nos patients.

Conflicts of interest None declared.

Conflit d'intérêt Aucun.

References

1. Sell A, Tein T, Pitkanen M. Spinal 2-chloroprocaine: effective dose for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 695-9.
2. Schmittner MD, Gebhardt V. New Short acting local anaesthetics for spinal anesthesia -well tried substances for ambulatory surgery (German). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 166-73.
3. Camponovo C. Spinal 1% 2-chloroprocaine versus general anesthesia for ultra-short outpatient procedures: a retrospective analysis. *Acta Biomed* 2014; 85: 265-8.
4. Kouri ME, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: a comparison with lidocaine in volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98: 75-80.
5. Pollock J. Intrathecal chloroprocaine - not yet "safe" by US FDA parameters *Int Anesthesiol Clin* 2012; 50: 93-100.
6. Forster JG, Rosenberg PH. Revival of old local anesthetics for spinal anesthesia in ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 633-7.
7. Crankshaw TP. Citanest (prilocaïne) in spinal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1965; 16: 287-90.
8. Zink W, Graf BM. Benefit-risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. *Drug Saf* 2004; 27: 1093-114.
9. Aguirre J, Borgeat A, Buhler P, Mrdjen J, Hardmeier B, Bonvini JM. Intrathecal hyperbaric prilocaïne 2% versus plain ropivacaine 0.4% for same-day arthroscopic knee surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Can J Anesth* 2015; 62: this issue. DOI:10.1007/s12630-015-0445-5.
10. Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008; 107: 1543-63.
11. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopps S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD010108.
12. Nair GS, Abrishami A, Lermite J, Chung F. Systematic review of spinal anaesthesia using bupivacaine for ambulatory knee arthroscopy. *Br J Anaesth* 2009; 102: 307-15.
13. Guntz E, Latrech B, Tsiberidis C, Gouwy J, Kapessidou Y. ED50 and ED90 of intrathecal hyperbaric 2% prilocaïne in ambulatory knee arthroscopy. *Can J Anesth* 2014; 61: 801-7.
14. Black AS, Newcombe GN, Plummer JL, McLeod DH, Martin DK. Spinal anaesthesia for ambulatory arthroscopic surgery of the knee: a comparison of low-dose prilocaïne and fentanyl with bupivacaine and fentanyl. *Br J Anaesth* 2011; 106: 183-8.
15. Davarci I, Tuzcu K, Karcioğlu M, *et al.* Comparison between ultrasound-guided sciatic-femoral nerve block and unilateral spinal anaesthesia for outpatient knee arthroscopy. *J Int Med Res* 2013; 41: 1639-47.