

Redaktion

R. Rossaint, Aachen

S. Soltesz¹ · K. Dittrich¹ · P. Teschendorf² · I. Fuss² · G. Molter¹

¹ Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin,
 Klinikum Leverkusen gGmbH, Leverkusen

² Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinik Köln

Topische Anästhesie vor Venenpunktion bei Kindern

Vergleich eines wärmenden Lidocain-Tetracain- mit einem Lidocain-Prilocain-Pflaster

Die venöse Punktion beim wachen Kind ist für die kleinen Patienten ein sehr unangenehmer Teil der Narkoseeinleitung. Allerdings ist diese Prozedur oft unumgänglich, wenn keine inhalative Einleitung durchgeführt werden kann. Zur Schmerzreduktion wird in diesen Fällen oft ein Lokalanästhetikumpflaster eingesetzt. Die vorgestellte Studie untersuchte erstmals die Wirksamkeit von Rapydan® im Vergleich zum bewährten EMLA® Pflaster bei der Venenpunktion von Kindern nach einer sehr kurzen Einwirkzeit von nur 30 min.

Lokalanästhetikumpflaster

Das bisher am häufigsten verwendete Präparat ist ein Gemisch aus Lidocain und Prilocain (je 25 mg, EMLA®, AstraZeneca, Wedel, Deutschland; [5, 6, 10]), das eine etwa einstündige Einwirkzeit benötigt, um eine befriedigende Wirkung zu entfalten. Häufig führt das Pflaster zu einer verquollenen, blassen Hautoberfläche, die die Sichtbarkeit der Venen und damit den Punktionserfolg u. U. beeinträchtigt [6, 10]. Um diesen Nachteil auszugleichen, wird das Pflaster in der klinischen Praxis häufig etwa 30 min vor der geplanten Punktion entfernt.

Das Rapydan®-Pflaster (Eusa Pharma GmbH, München, Deutschland; [3, 7, 11]) ist ein neu entwickeltes System zur lokalen Anwendung mit 70 mg Lidocain und 70 mg Tetracain. Es enthält außerdem eine Komponente, die Wärme frei setzt (26–34°C), um die Resorption der Lokalanästhetika zu beschleunigen. Dadurch beträgt die empfohlene Einwirkdauer laut Fachinformation nur 30 min. Das Präparat ist seit Februar 2008 in Europa für Kinder ab 3 Jahren zugelassen.

Vergleichende Studie

Patienten und Methoden

Das Design dieser Anwendungsbeobachtung war randomisiert, monozentrisch, prospektiv und einfach verblindet. Nach Einwilligung durch die Sorgeberechtigten wurden 200 Kinder im Alter von 3 bis 13 Jahren, die sich einem elektiven ambulanten Eingriff unterziehen sollten, 2 Gruppen zugeteilt: Kinder der Gruppe E erhielten 2 EMLA®-Pflaster, Kinder der Gruppe R 2 Rapydan®-Pflaster, jeweils auf Handrücken und Ellenbeuge. Ausschlusskriterien waren fehlendes Einverständnis, Unverträglichkeit einer der verwendeten Substanzen, präoperative Einnahme von Analgetika, ei-

ne Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) >2 und das Fehlen sichtbarer Gefäße an Handrücken oder Ellenbeuge.

Die Patienten erhielten Midazolamsaft (0,3 mg/kgKG) und die Pflaster 30 min vor dem geplanten Beginn der Narkoseeinleitung durch eine Anästhesiefachpflegekraft. Kurz vor dem Transport in den OP wurden die Pflaster entfernt. Die Venenpunktion erfolgte mit einer 22-G-Venenverweilkanüle, zunächst am Handrücken, im Fall einer Fehlpunktion sekundär in der Ellenbeuge.

Beurteilung der Punktionsschmerzen

Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz der Punktionsschmerzen, sekundärer Endpunkt die Intensität der Schmerzen. Dabei wurden durch einen Facharzt für Anästhesie motorische und verbale Reaktionen anhand des folgenden Scores beurteilt:

- 0: keine Reaktion,
- 1: leichte Bewegung und/oder Grimassieren,
- 2: leichtes Wegziehen und/oder Weinen und
- 3: starke Abwehr mit dem ganzen Körper und/oder Schreien.

Tab. 1 Demografische Daten und Einwirkzeit

	Alter (Jahre)		Geschlecht		Gewicht (kg)		Größe (cm)		Body-Mass-Index (kg/m ²)		Einwirkzeit (min)	
	Median	25./75. Perzentile	Männlich	Weiblich	Median	25./75. Perzentile	Median	25./75. Perzentile	Median	25./75. Perzentile	Median	25./75. Perzentile
EMLA®	6	4/8,5	96	4	22	20/32	120	110/134	16	15/18	35	30/45
Rapydan®	7 ^a	5/10	96	4	25	20/36	123	110/148	16	15/18	35	30/42,5

^ap=0,045 für EMLA® vs. Rapydan®.

Tab. 2 Venensichtbarkeit, Notwendigkeit von Zweitpunktionen oder Inhalationseinleitungen

	Venensichtbarkeit ^a		Zweite Punction an anderer Stelle (n)	Inhalationseinleitung notwendig (n)
	Median	25./75. Perzentile		
EMLA®	2	1/2	12	2
Rapydan®	1	1/2	13	4

^a1 gut sichtbar, 2 mäßig sichtbar, 3 kaum sichtbar, 4 nicht sichtbar. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Alle Werte >0 wurden als Schmerzreaktion eingestuft.

Beurteilung der Haut und des Punctionserfolgs

Die Beurteilung der Punctionsstelle erfolgte bei allen Patienten durch denselben Facharzt für Anästhesie, der weder beim Aufbringen noch beim Entfernen der Pflaster anwesend gewesen war, anhand folgender Kriterien.

Die Hautrötung wurde mit einem Score von 1 bis 5 beurteilt:

- 1: sehr blass,
- 2: blass,
- 3: normal wie unbehandelte Haut,
- 4: leicht gerötet und
- 5: stark gerötet.

Die Sichtbarkeit der Venen wurde mit einer Skala von 1 bis 4 bewertet:

- 1: gut sichtbar,
- 2: mäßig sichtbar,
- 3: kaum sichtbar
- 4: nicht sichtbar.

Zusätzlich wurden die Fälle dokumentiert, in denen die Punction am Handrücken nicht gelang. Falls sie an beiden anästhesierten Bereichen nicht möglich war, wurde eine inhalative Narkoseeinleitung durchgeführt.

Statistik

Für die Auswertung wurde das Softwaresystem Sigma Stat for Windows 2.03 (SPSS

Inc., USA) verwendet. Die Auswertung erfolgte mithilfe des Mann-Whitney Rangsummentests [Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Einwirkzeit, Schmerzintensität, Rötung, Venensichtbarkeit] oder des χ^2 -Tests (Geschlecht, Schmerzinzidenz). Die Gruppengröße wurde prospektiv anhand folgender Kriterien abgeschätzt: Um mit einer „power“ $\beta=90\%$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ eine Reduktion der Inzidenz einer Schmerzreaktion um die Hälfte (von 30 auf 15%) zu erfassen, war es notwendig, insgesamt 174 Patienten in die Studie aufzunehmen.

Ergebnisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse oder Komplikationen auf, sodass alle 200 Kinder in die Auswertung einbezogen werden konnten. Sie unterschieden sich nicht hinsichtlich demografischer Daten, mit Ausnahme des Alters, das in Gruppe E im Median 6 Jahre (25./75. Perzentile: 4/8,5 Jahre) und in Gruppe R im Median 7 Jahre (25./75. Perzentile: 5/10 Jahre; p=0,045) betrug. Die Einwirkzeit der Pflaster betrug in beiden Gruppen 35 min (Tab. 1).

Die Inzidenz von Schmerzen unterschied sich signifikant: Eine Schmerzreaktion zeigten 46 Kinder der Gruppe E und 12 Kinder der Gruppe R (p<0,001; Abb. 1a). Auch hinsichtlich der Stärke der Schmerzen ergab sich ein signifikanter Unterschied: Ein Score von 1 (leichte Bewegung/Grimassieren) trat in

24% der Fälle in Gruppe E und 10% der Fälle in Gruppe R auf. Einen Score von 2 (leichtes Wegziehen/Weinen) zeigten in Gruppe E 13%, in Gruppe R aber lediglich 1% der Kinder. Ein Score von 3 (starke Abwehr/Schreien) wurde bei 9% in Gruppe E, jedoch nur bei 1% der Kinder in Gruppe R beobachtet (p<0,001; Abb. 1b).

Während die Haut der Kinder aus Gruppe E häufig blass imponierte, trat bei den Kindern der Gruppe R eher eine Rötung der Punctionsstelle auf (p<0,001; Abb. 2).

Im Hinblick auf die Sichtbarkeit der Venen konnten keine Unterschiede ermittelt werden (Median: 2; 25./75. Perzentile: 1/2 in Gruppe E vs. Median: 1; 25./75. Perzentile: 1/2 in Gruppe R). Auch die Zahl von notwendigen Zweitpunktionen oder einer Inhalationseinleitung aufgrund zweimal fehlgeschlagener Venenpunction war in beiden Gruppen vergleichbar hoch (Tab. 2).

Diskussion

Präparate für die topische Anästhesie

Eine topische Anästhesie vor Venenpunction gehört in der Kinderanästhesie in den meisten Abteilungen zum anästhesiologischen Standard, um den kleinen Patienten die Belastung durch die schmerzhafteste Punction zu ersparen [6]. Ein bewährtes und häufig verwendetes Präparat ist das EMLA®-Pflaster, ein Gemisch aus jeweils 25 mg Lidocain und Prilocain. Die Effektivität von EMLA® konnte in einer Reihe von Publikationen nachgewiesen werden. Allerdings benötigt EMLA® etwa 1-h-Einwirkzeit, um eine zufriedenstellende Wirkung zu entfalten [5, 6, 10]. Dies verzögert den Ablauf in der klinischen Praxis oft. Unterschiede zwischen den beiden zur Verfügung stehenden Applikationsformen,

Pflaster bzw. Creme, scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen [2, 8].

In der vorgestellten Arbeit wurde die Effektivität eines neu entwickelten Lidocain-Tetracain-Pflasters (Rapydan®) zur topischen Anästhesie vor Venenpunktion bei Kindern mit dem Lidocain-Prilocain-Pflaster (EMLA®) verglichen. Rapydan® enthält neben den Lokalanästhetika eine zusätzliche Schicht aus Eisenpulver, medizinischer Kohle, Natriumchlorid und Holzmehl, die nach Entfernen der Hülle durch Kontakt mit Sauerstoff aktiviert wird und in einer exothermen chemischen Reaktion Wärme freisetzt. Dabei entstehen Temperaturen von 26–34°C, die zu einer beschleunigten Resorption der Lokalanästhetika führen. Schädigungen durch übermäßige Erwärmung der Haut wurden bisher nicht beobachtet. In der Fachinformation wird allerdings empfohlen, keinen zusätzlichen Okklusivverband über dem Pflaster anzubringen, um eine Hautschädigung durch einen übermäßigen Wärmestau zu vermeiden.

Analgesiequalität

In der Rapydan®-Gruppe zeigte sich eine deutlich bessere Analgesiequalität. Während in dieser Gruppe R nur 12% der Kinder eine Schmerzreaktion zeigten, war dies in Gruppe E bei 46% der Fall. Auf diese Weise bestand nicht nur ein statistisch signifikanter, sondern aus Sicht der Autoren auch ein klinisch sehr bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen.

Einwirkdauer

Die kurze Einwirkdauer von im Mittel 35 min wurde aus 2 Gründen gewählt: Zum einen empfiehlt die Fachinformation, Rapydan® nach 30 min wieder zu entfernen, um eine zu hohe Lokalanästhetikaresorption zu vermeiden. Zum anderen kann bei einer 30-minütigen Einwirkdauer die orale medikamentöse Prämedikation, die in der Regel bei Kindern mit einem kurz wirksamen Präparat wie Midazolam durchgeführt wird, gemeinsam mit der Pflastergabe vorgenommen werden. Dieses Vorgehen spart Arbeitszeit und reduziert die Zahl notwendiger Patientenkontakte vor der Einleitung, die ängstliche Kinder u. U. beunruhigen. Für Rapydan®

Anaesthesist 2010 · 59:519–523 DOI 10.1007/s00101-010-1727-5
© Springer-Verlag 2010

S. Soltész · K. Dittrich · P. Teschendorf · I. Fuss · G. Molter

Topische Anästhesie vor Venenpunktion bei Kindern. Vergleich eines wärmenden Lidocain-Tetracain- mit einem Lidocain-Prilocain-Pflaster

Zusammenfassung

Hintergrund. In der vorgestellten Untersuchung wurde die Wirksamkeit eines neuen, die Haut erwärmenden Lidocain-Tetracain-Pflasters (Rapydan®) mit dem Lidocain-Prilocain-Pflaster (EMLA®) zur topischen Anästhesie vor Venenpunktion bei Kindern verglichen.

Material und Methoden. Es wurden 200 Kinder im Alter von 3 bis 13 Jahren randomisiert der Gruppe E (EMLA®) oder der Gruppe R (Rapydan®) zugeteilt. Inzidenz und Intensität des Punktionsschmerzes wurden mithilfe einer beobachterbeurteilten Vierpunkterangskala verglichen. Rötung der Punktionsstelle, Venensichtbarkeit und Punktionserfolg wurden ebenfalls dokumentiert.

Ergebnisse. Die Einwirkdauer der Pflaster betrug in beiden Gruppen 35 min. Die Inzidenz von Schmerzreaktionen lag bei 46% in Gruppe E und 12% in Gruppe R ($p < 0,001$). Die Punktionsstelle war in der Gruppe R stärker gerötet ($p < 0,001$). Unterschiede im Punktionserfolg zeigten sich nicht.

Schlussfolgerungen. Das beheizte Rapydan®-Pflaster führte nach etwa 35-min-Einwirkzeit zu einer besseren Analgesie während der Venenpunktion als das EMLA®-Pflaster bei vergleichbarem Punktionserfolg.

Schlüsselwörter

Topische Anästhesie · Venenpunktion · Lidocain · Tetracain · Schmerzen

Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with a lidocaine-prilocaine patch

Abstract

Background. Venepuncture is one of the most stressful situations for children during induction of general anesthesia. Therefore, many clinicians use a local anesthesia patch (EMLA®) containing a mixture of lidocaine and prilocaine in order to reduce the stress for pediatric patients. This study compared the effect of a new heated topical anesthesia delivery system containing lidocaine and tetracaine (Rapydan®) with the lidocaine/prilocaine patch EMLA®.

Methods. The study design was prospective, randomized, single-blinded and mono-center. A total of 200 children aged from 3 to 13 years were randomized into group E (EMLA®) or group R (Rapydan®). The primary endpoint of the study was the overall incidence of pain. Additionally, the intensity of pain during venous puncture was evaluated by means of an investigator-based 4 point pain score: 0 no reaction, 1 gentle movement/gripping, 2 moderate withdrawal of the arm/crying and 3 strong withdrawal/screaming. Furthermore, erythema of the skin, visibility of the veins and success rate of the punctures were assessed.

Results. Mean contact time of the patch with the skin was 35 min in both groups. The overall incidence of pain was 46% in group E and 12% in group R ($p < 0,001$). The intensity of pain also differed significantly between the groups. A pain score of 1 was observed in 24% (group E) versus 10% (group R), a score of 2 was documented in 13% (group E) versus 1% (group R) and a score of 3 was observed in 9% (group E) versus 1% (group R; $p < 0,001$). Erythema of the skin was observed more frequently in group R ($p < 0,001$). Visibility of the veins and success rate of venous puncture did not differ significantly.

Conclusions. After a contact time of 35 min the Rapydan® patch led to superior analgesia during venous puncture than the EMLA® patch. With regard to visibility of the veins and success rate of the punctures, differences between the two patches were not observed.

Keywords

Topical anesthesia · Venous puncture · Lidocaine · Tetracaine · Pain

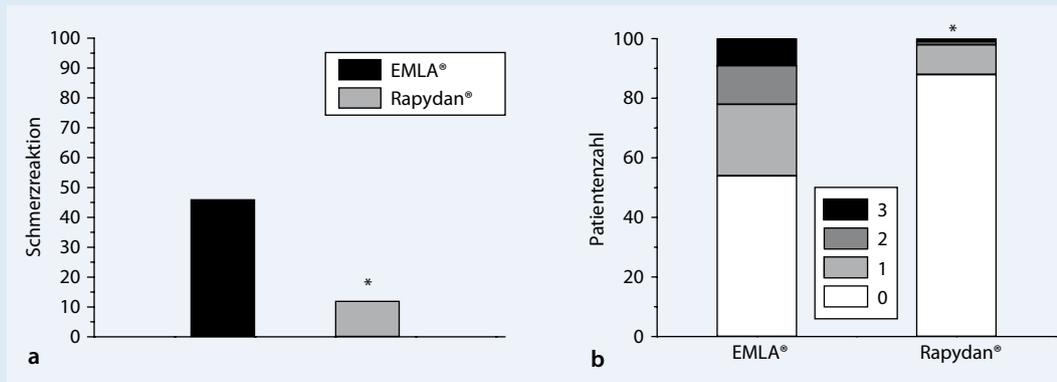


Abb. 1 ▲ **a** Inzidenz von Schmerzen in beiden Gruppen. * $p < 0,001$ für EMLA® vs. Rapydan®. **b** Schmerzreaktion auf die Venenpunktion. Verteilung der verschiedenen Schmerz-Scores in den Gruppen. 0 keine Reaktion, 1 leichte Bewegung und/oder Grimassieren, 2 leichtes Wegziehen und/oder Weinen, 3 starke Abwehr mit dem ganzen Körper und/oder Schreien. * $p < 0,001$ für Rapydan® vs. EMLA®

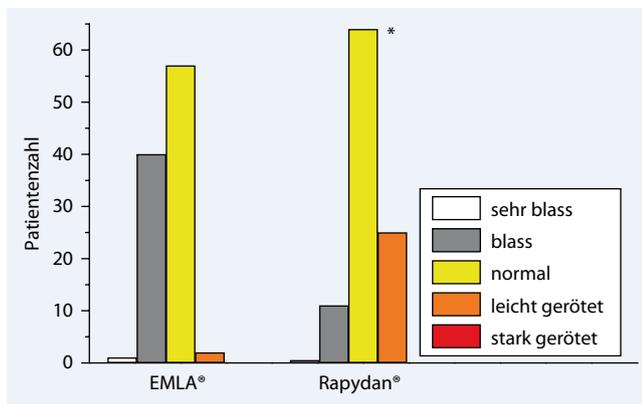


Abb. 2 ◀ Rötung der Punktionsstelle. * $p < 0,001$ für Rapydan® vs. EMLA®

konnte in 2 Studien eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nach einer Einwirkdauer von 20 min bei Probanden [3] bzw. Kindern [12] beobachtet werden.

Bei einer längeren Einwirkdauer der Pflaster wären die Ergebnisse möglicherweise anders ausgefallen. Vergleichende Untersuchungen zwischen Rapydan® und EMLA® bei Kindern wurden bisher noch nicht publiziert. Bei erwachsenen Freiwilligen konnte jedoch gezeigt werden, dass Rapydan® bei einer Einwirkdauer unter 60 min signifikant besser wirkte, während nach 60 min keine Unterschiede zu EMLA® mehr zu beobachten waren [11]. Diese Ergebnisse stützen die Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung.

Venenpunktionsschmerz

Eine sedierende, anxiolytische Prämedikation kann durchaus großen Einfluss auf den Venenpunktionsschmerz nehmen. Ängstliche Kinder mit normaler Vigilanz

reagieren sicher ausgeprägter auf die Venenpunktion als angstfreie Kinder oder solche, die bereits ein gewisses Maß an Müdigkeit mitbringen. In der vorgestellten Arbeit war die orale Prämedikationsdosis mit 0,3 mg/kgKG Midazolam für alle Kinder festgelegt. Die Verabreichung des Midazolamsaftes erfolgte zeitgleich mit der Pflasterapplikation; der zeitliche Abstand zur Venenpunktion betrug somit in beiden Gruppen 35 min. Es kann daher von einem vergleichbaren durch die Prämedikation vermittelten anxiolytischen bzw. sedierenden Effekt in beiden Gruppen ausgegangen werden. Eine Beeinflussung der in den Gruppen beobachteten unterschiedlichen Reaktionen auf die Venenpunktion durch die medikamentöse Prämedikation erscheint deshalb nicht wahrscheinlich.

Limitationen

Ein methodisches Problem dieser Arbeit war die korrekte Verblindung des Unter-

suchers. Zwar konnten die Pflaster von einer anderen Person aufgebracht und wieder entfernt werden. Allerdings war die Gruppenzugehörigkeit durch die in Gruppe R auftretende Hautrötung oft unschwer zu erkennen. Für die Veränderung der Hautfarbe kommt als Ursache neben der Erwärmung auch eine vasodilatierende Wirkung von Tetracain in Gruppe R infrage [13]. EMLA® kann dagegen zu einem Aufquellen der Haut führen, was die Venensichtbarkeit u. U. beeinträchtigt [6, 10]. Dieses Phänomen besteht nur vorübergehend und kann durch eine weitere Wartezeit ausgeglichen werden. Allerdings wird dadurch das Zeitfenster, in dem die schmerzlose Punktion unter guten Bedingungen durchgeführt werden kann, weiter reduziert, und die Abläufe in der klinischen Routine werden verlängert. Hier zeigte sich lediglich ein Trend zu einer besseren Venensichtbarkeit in der Gruppe R ohne statistische Signifikanz. Vielleicht lag dies an der verwendeten Skala, bei der die bestmögliche Klassifizierung nur „gut sichtbar“ war, die schlechteste „nicht sichtbar“. Dadurch wurde nicht zwischen guten und sehr guten Bedingungen unterschieden. Die Mehrzahl der Patienten in der Gruppe R erhielt die bestmögliche Bewertung. Eventuell hätte die Wahl einer Skala mit einer differenzierteren Beurteilungsmöglichkeit, z. B. mit der besten Bewertung „sehr gut sichtbar“, eine bessere Diskriminierung der Venensichtbarkeit erlaubt.

Erfolgsquote der Venenpunktionen

Die pflasterbedingten Hautveränderungen hatten keinen Einfluss auf die Erfolgsquote der Venenpunktionen in den jeweiligen Gruppen. Die Zahl der Fehlpunktionen war allerdings insgesamt relativ gering, vermutlich weil der durchführende Facharzt ein Oberarzt mit langjähriger klinischer Erfahrung war. Ob eine durchaus vorstellbare grundsätzlich höhere Fehlpunktionsrate bei weniger geübten Kollegen zu einem signifikanten Unterschied im Punctionserfolg zwischen den Gruppen geführt hätte, kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden. Unter den vorliegenden Bedingungen war die Zahl der Fehlversuche nicht ausreichend groß, um Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken.

Nebenwirkungsprofil

Beide Präparate haben ein Nebenwirkungsprofil, das in der klinischen Praxis beachtet werden sollte. Der Prilocainzusatz im EMLA®-Pflaster kann bei unkritischer Dosierung zu einer Methämoglobinämie führen [1, 6]. Das im Rapydan®-Pflaster enthaltende Tetracain dagegen hat als Esterderivat ein höheres Potenzial, allergische Reaktionen auszulösen, als die mittlerweile in der Anästhesie hauptsächlich verwendeten Lokalanästhetika vom Amidtyp [9]. Zusätzlich ist die Lokalanästhetikamenge im Präparat Rapydan® deutlich höher als im EMLA® Pflaster. Aus diesem Grund wird Rapydan® in der Fachinformation erst für Kinder ab 3 Jahren empfohlen (maximal 1 bis 2 Pflaster), während EMLA® auch für Säuglinge zugelassen ist und in der Altersgruppe von 1 bis 5 Jahren eine Höchstdosis von immerhin 10 Pflastern möglich wird.

Engberg et al. [4] bestimmten die Plasmakonzentrationen von Methämoglobin, Lidocain- und Prilocain bei Säuglingen, die EMLA® erhalten hatten. Dabei traten nur sehr niedrige, klinisch nicht-relevante Methämoglobinspiegel auf; die Werte für Lidocain und Prilocain lagen stets unterhalb der toxischen Grenze. Für Rapydan® wurden bisher keine Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen zur Resorption von Lidocain oder Tetracain bei Kindern publiziert.

Die einzig verfügbaren Daten stammen aus der Fachinformation, in der die Tetracainspiegel bei Kindern unterhalb der Nachweisgrenze blieben, der höchste gemessene Lidocainspiegel betrug 331 ng/ml und lag damit deutlich unterhalb einer Plasmakonzentration, die mit toxischen Nebenwirkungen einhergeht (etwa 5000 ng/ml).

Fazit für die Praxis

Die vorgestellte Untersuchung kann aufgrund der methodischen Einschränkungen als ein erster Hinweis darauf gewertet werden, dass Rapydan® dem EMLA® im Hinblick auf die Analgesie überlegen sein könnte. Im Hinblick auf die Venenpunktionserfolgsquote scheint es keinen Vorteil zu geben.

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. Soltesz

Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Klinikum Leverkusen gGmbH
Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen
soltesz@klinikum-lev.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Brisman M, Ljung BM, Otterbom I et al (1998) Methaemoglobin formation after the use of EMLA cream in term neonates. *Acta Paediatr* 87:1191–1194
2. Chang PC, Goresky GV, O'Connor G et al (1994) A multicentre randomized study of single-unit dose package of EMLA patch vs EMLA 5% cream for venepuncture in children. *Can J Anaesth* 41:59–63
3. Curry SE, Finkel JC (2007) Use of the Synera patch for local anesthesia before vascular access procedures: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med* 8:497–502
4. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson A (1987) Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine (EMLA). *Acta Anaesthesiol Scand* 31:624–628
5. Fetzter SJ (2002) Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic: a meta-analysis. *Nurs Res* 51:119–124
6. Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF (1994) Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. *Anesth Analg* 78:574–583
7. George RB, Habib AS, Allen TK, Muir HA (2008) Brief report: a randomized controlled trial of Synera versus lidocaine for epidural needle insertion in labouring parturients. *Can J Anaesth* 55:168–171

8. Nilsson A, Boman I, Wallin B, Rotstein A (1994) The EMLA patch – a new type of local anaesthetic application for dermal analgesia in children. *Anaesthesia* 49:70–72
9. Russell SC, Doyle E (1997) A risk-benefit assessment of topical percutaneous local anaesthetics in children. *Drug Saf* 16:279–287
10. Santiago A, Abad P, Fernandez C et al (2000) Premedication with EMLA cream for ambulatory surgery in children. *Ambul Surg* 8:157
11. Sawyer J, Febraro S, Masud S et al (2009) Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth* 102:210–215
12. Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS et al (2005) A randomized controlled trial to evaluate S-Caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology* 102:403–408
13. Willatts DG, Reynolds F (1985) Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. *Br J Anaesth* 57:1006–1011