

## Fall des Monats – August 2013

### CIRSmedical Anästhesiologie - Berichten und Lernen

**Der Fall:**<sup>1</sup> **Akute Hypokalziämie aufgrund akzidenteller Citratinfusion führt zu Kammerflimmern**

**Wo ist das Ereignis eingetreten?** Krankenhaus - ITS/IMC

**Tag des berichteten Ereignisses:** Wochenende/Feiertag **Versorgungsart?** Routinebetrieb

**ASA-Klassifizierung:** ASA III

**Patientenzustand:** Patient erhält bei akutem Nierenversagen eine tägliche Dialysetherapie. Es erfolgt aus medizinischen Gründen eine Citratantikoagulation.

#### **Fallbeschreibung:**

Der Patient betätigt selbstständig den Schwesternruf. Bei Eintreffen des Pflegepersonals ist der Patient zyanotisch, hypoton und hat Herzrhythmusstörungen. Er wird reanimationspflichtig bei Kammerflimmern. Mit Beginn der CPR-Maßnahmen fällt auf, dass das Citrat bei geöffneter Infusionspumpe an der Dialyse vollständig eingelaufen ist (ca. 140 ml). Zu diesem Zeitpunkt stand die Infusionspumpe aus unklarer Ursache im "Pausenmodus" mit geöffnetem Verriegelungshebel, so dass die Citratinfusion vollständig eingelaufen ist. Der Patient wird ca. 6 Minuten reanimiert, erhält Calcium i.v. und kann im Verlauf kreislaufstabilisiert werden. Nach ROSC ist der Patient wieder ansprechbar und neurologisch unauffällig, wird aber im Verlauf bei respiratorischer Insuffizienz intubiert.

#### **Was war besonders gut?**

Der Citratbolus bzw. die Hypokalziämie wurde sehr schnell erkannt, was zur zügigen Calciumgabe führte.

#### **Eigener Ratschlag (Take-Home-Message)?**

- Verwendung von Infusionspumpen mit selbstverschließendem Infusionssystem
- Calcium i.v. im Standby am Patienten vorrätig haben

**Häufigkeit des Ereignisses?** selten **Wer berichtet?** Ärztin / Arzt und Pflegekraft

**Berufserfahrung:** über 5 Jahre

#### **Die Analyse aus Sicht des Anästhesisten**

Vielen Dank für die Übermittlung dieses Falles, der bei aller Dramatik offenbar ein recht gutes Ende genommen hat. Der Patient erhielt akzidentell eine Überdosis Citrat, bemerkte selbst noch die Verschlechterung seines Zustandes und betätigte den Schwesternruf. Bei Eintreffen des Pflegepersonals wurde er zyanotisch vorgefunden, mit Herzrhythmusstörungen, die rasch in Kammerflimmern übergingen. Bei Beginn der Reanimationsmaßnahmen wurde die versehentlich eingelaufene Citratfusion entdeckt und als Gegenmaßnahme eine ausreichende Menge Calcium gespritzt. Nach 6 Minuten CPR konnte der Patient bei gutem neurologischem Zustand stabilisiert werden. Über das endgültige Outcome ist nur bekannt, dass er bei respiratorischer Insuffizienz intubiert wurde. Der Einsender geht davon aus, dass nach der Reanimation die Komplikation der Citratinfusion folgenlos überstanden wurde.

Zunächst einmal Glückwunsch. Nach dem Notruf des Patienten hat das Team offensichtlich sehr gute Arbeit geleistet. Sechs Minuten CPR sind eine relevante Zeit und wenn der Patient danach

<sup>1</sup> Aus Gründen der Anonymität wird im Folgenden bei Personen stets die männliche Bezeichnung verwendet.

direkt wieder ansprechbar wurde und sich neurologisch unauffällig präsentierte, spricht das für eine gute, wenn nicht exzellente Qualität der Reanimationsmaßnahmen.

Besonders gut war auch, dass trotz der bei Reanimationen präsenten Dramatik die Ursache gesucht und gefunden wurde (die sog. „reversiblen Ursachen eines Kreislaufstillstandes“). Somit konnte unmittelbar eine kausale Therapie durch intravenöse Calcium-Injektion erfolgen.

Lobenswert ist schließlich die Selbstbewertung des Einsenders: Calcium i.v. sollte bei Patienten mit Citrat geführter Antikoagulation stets am Patienten vorrätig sein. Ferner sollen künftig Infusionspumpen mit selbstverschließendem Infusionssystem bereitgestellt werden. Dem können wir uns uneingeschränkt anschließen.

Aus der Einsendung geht nicht hervor, wie es zu dem Zwischenfall gekommen ist. Es ist sicher wichtig zu unterscheiden, ob

(a) eine Dialysemaschine zur Anwendung gekommen ist, die für die citratgeführte Antikoagulation geeignet war. Alternativ könnte man der Einsendung auch entnehmen, dass

(b) eine separate Citratinfusion an eine nicht für Citrat geeignete Dialysemaschine angeschlossen war, d.h. bei der Citratpumpe handelte es sich um eine „normale“ Infusionspumpe.

Zu a: Die uns bekannten Dialysemaschinen weisen für die Citratantikoagulation spezielle Sicherheitsmechanismen auf, die normalerweise (bei sachgemäßer Anwendung) verhindern, dass eine akzidentielle Citratüberdosierung überhaupt stattfinden kann. Wenn dies trotzdem in diesem Fall erfolgt ist, handelt es sich um eine meldepflichtige Komplikation. Wenn es sich um eine Fehlbildung handelte, so wäre es wichtig, dass das betroffene Team noch einmal gemeinsam, evtl. auch zusammen mit einem Mitarbeiter der Herstellerfirma eine Unterweisung in die Dialysemaschine erhält.

Zu b: Citrat-Antikoagulation wird auch mit externen Infusionspumpen vorgenommen, die nicht in das Steuersystem der Dialysemaschine eingebunden sind. Somit obliegt es dem anwendenden Team dafür zu sorgen, dass die Laufgeschwindigkeit der Blutpumpe einerseits und die Infusionsgeschwindigkeit der Citratpumpe andererseits korrekt aufeinander abgestimmt sind. Im Vergleich zur integrierten Lösung (siehe a) ist dieses Verfahren prinzipiell mit dem höheren Risiko einer möglichen Fehldosierung von Citrat belastet. Es spricht einiges dafür, dass im vorliegenden Fall nach dem Wechsel der Citratinfusion die zuständige Pflegekraft gestört wurde und so vergaß, die Pumpe korrekt anzuschließen. Oder die Verriegelung der Pumpe war nicht vollständig eingerastet und konnte sich im weiteren Verlauf lösen. Da die Pumpe aber im „Pausenmodus“ vorgefunden wurde, ist dies nicht wahrscheinlich. In jedem Fall scheint der Typ der verwendeten Pumpe ungünstig zu sein für die potentielle Gefahr, die von einer Citratinfusion ausgeht. Unter dem Aspekt einer maximal möglichen Patientensicherheit, empfehlen wir, diese Version nicht anzuwenden.

Offen bleibt in der Einsendung, wie es zu dem Zustand kommen konnte, dass die Citratinfusion angeschlossen war, die Rollerklemme der Infusion bereits geöffnet war (sonst hätte sie nicht einlaufen können) und trotzdem der Anschluss über die Infusionspumpe unterblieb. Hier sollte sich das Team unbedingt noch austauschen, damit ein solcher Fehler künftig vermieden werden kann.

## **Weiterführende Überlegungen zum vorliegenden Fall Antikoagulation im Rahmen der Hämofiltration / -dialyse:**

Im Rahmen einer extrakorporalen Nierenersatztherapie kommen folgende Antikoagulationsmethoden zur Anwendung:

- Systemische Antikoagulation:
  - Unfraktioniertes Heparin
  - Niedermolekulares Heparin
  - Danaparoid
  - Prostazykline
  - Hirudin
  - Argatroban
  - Nafamostat
- Regionale Antikoagulation
  - Heparin-Protamin
  - Citrat-Calcium

Die Indikation ergibt sich für die verschiedenen Verfahren z.B. aus der Frage ob die Patienten mit Heparin antikoaguliert werden können oder nicht (z.B. Kontraindikation gegen Heparin bei HIT). Interessant ist ferner, dass die Tagestherapiekosten von ca. 3 €/Tag (Heparin) bis zu 400 €/Tag (Prostazyklin) schwanken. Für Citrat betragen diese ca. 20 €/ Tag.

Bei der mit Citrat geführten Antikoagulation (CiCa) wird Citrat direkt am Sheldon Katheter per Infusionspumpe kontinuierlich zugeführt. Bei einer ausreichenden Konzentration von Citrat wird Ca im extrakorporalen Kreislauf an Citrat komplex gebunden, so dass es nicht mehr für die Aktivierung der Blutgerinnung zur Verfügung steht. Die Zielgröße für die freie Calcium-Konzentration im Hämofiltrationskreislauf beträgt ca. 0,2-0,3 mmol/l (bei einer Konzentration von weniger als 0,5 mmol/l nimmt die Gerinnbarkeit des Blutes stark ab).

Als Vorteile der CiCa werden genannt:

- Weniger systemische Nebenwirkungen im Vergleich mit Heparin und seinen Derivaten
- Rein extrakorporale Gerinnungshemmung
- Keine systemische Gerinnungshemmung
- Hämofiltrationsmembranen haben eine längere Standzeit und eine bessere Leistung (weniger Probleme mit sog. Sekundärmembranen) [2]

Als Nachteile von CiCa gelten:

- Veränderung der Elektrolytzusammensetzung im Blut (Calcium und Magnesium sind betroffen (werden reduziert) und müssen adäquat zugeführt werden
- Der Magnesiumspiegel sollte regelmäßig bestimmt und Magnesium bei Bedarf als Bolusinjektion zugeführt werden.
- Bei Leberinsuffizienz ist dieses Verfahren nur bedingt einsetzbar, weil die Citrat-Ca-Komplexe in der Leber metabolisiert werden. Überwachung anhand des Säure-Basenhaushaltes. Es können sowohl Azidosen wie Alkalosen entstehen.
- Normalerweise (ausreichende Leberfunktion) wird Citrat in der Leber zu Bikarbonat umgewandelt. Daher resultiert leicht eine metabolische Alkalose mit den bekannten negati-

ven Folgen für die Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Nur selten kommt es bei Leberversagen zu einer Azidose. CO<sub>2</sub> wird vermehrt gebildet. Dies muss bei der Beatmung der Patienten u.U. berücksichtigt werden.

Die Zufuhrmenge von Citrat hängt dabei von der Blutflussgeschwindigkeit in der Hämofiltrations-Maschine ab. Auf dem Rückfluss des Blutes zurück zum Patienten wird möglichst nah am Patienten Calcium als Dauerinfusion zugeführt. Somit besteht eine besondere Anforderung bei der CiCa darin, dass die Laufgeschwindigkeiten von drei Pumpen aufeinander abgestimmt sein müssen:

- Die Blutpumpe
- Die Citratpumpe
- Die Calciumpumpe

Dies erfordert gegenüber der „einfachen“ Antikoagulation mit Heparin einen deutlich erhöhten Aufwand in der Überwachung und eine erhöhte Anforderung an die Qualifikation des Personals. Dazu kommt, dass eine akzidentielle Überdosierung von Heparin relativ harmlos verlaufen kann, während eine akzidentielle Überdosierung von Citrat unmittelbar zu einer Reanimationssituation führt (wie im vorliegenden Fall).

Kommerzielle Hämofiltrationsgeräte bieten technische Unterstützungs-Lösungen für die CiCa an:

Fresenius: Hierbei werden Citratlösungen in unterschiedlicher Konzentration verwendet (s. Tabelle 1). Die jeweilige Citratlösung wird mit einer im Gerät integrierten Rollerpumpe appliziert. Diese Pumpe wird automatisch mit dem Blutfluss gesteuert. Calciumlösung wird mit einer zweiten Rollerpumpe appliziert, die ebenfalls in das Steuerprogramm der Maschine eingebunden ist.

Gambro: Niedrig konzentrierte Citratlösung wird gleichzeitig als Prädilutionslösung genutzt. Eine Rollerpumpe ist in das Hämofiltrationsgerät integriert und muss vom Anwender dosiert werden. (Blutfluss und Citrat-Pumpe können unabhängig voneinander eingestellt werden). System beinhaltet eine Kassette, die eine Fehlbedienung weitgehend unwahrscheinlich macht. Calcium muss mit separater Spritzenpumpe oder mit einer weiteren integrierten Spritzenpumpe appliziert werden.

Fehlfunktion wie im vorliegenden Fall wären mit beiden Gerätesystemen bei sachgerechter Bedienung auszuschließen, ferner vorausgesetzt, dass das Gesamtsystem richtig aufgerüstet ist (z.B. die entsprechenden Pumpenschläuche korrekt in die zugehörige Rollerpumpe eingelegt und verriegelt sind).

In der unten angeführten weiterführenden Literatur stellt die Arbeit von Mehta et al [5] aus dem Jahr 1990 eine wichtige und sehr häufig zitierte Basisarbeit zur CiCa dar. Die Arbeiten [1,3,4,6,7] behandeln einzelne Aspekte der CiCa und die Anwendung bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Eine sehr schöne und aktuelle Zusammenfassung über die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei blutungsgefährdeten Patienten findet sich in der Dissertationsarbeit von Taskaya [8].

Tabelle 1: Zusammensetzung von zwei verschiedenen Citratlösungen der Fa. Fresenius (aus [8]).

	HF Citrate 36-010T	HF Citrate 39-210T	
Natrium	140	140	mmol/L
Kalium	0	2	mmol/L
Magnesium	0.75	0.75	mmol/L
Citrat	12	13	mmol/L
Chlorid	105.7	104.7	mmol/L
Glucose	1	1	g/L

### Take-Home-Message

- **CiCa möglichst nur mit dafür ausgerüsteten bzw. zugelassenen Hämofiltrationsgeräten anwenden**
- **CiCa bedarf einer besonderen Einweisung und intensiven Schulung des beteiligten Intensivpersonals**
- **Höchste Sorgfalt beim Anschluss / Systemwechsel der Citratinfusion**
- **Calcium als Antagonist bei versehentlicher Überdosierung beim Patienten bevorzugen**

### Weiterführende Literatur

- [1] Finkel KW, Foringer JR: Safety of regional citrate anticoagulation for continuous sustained low efficiency dialysis (c-sled) in critically ill patients. *Ren Fail* 2005;27:541-545.
- [2] Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye AD, Wagner O, Kapiotis S, Druml W: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *KidneyInt* 1999;56:1578-1583.
- [3] Joannidis M: Regional citrate anticoagulation – Finally on its way to standardization? *Crit Care Med* 2009; 37: 2128-2129
- [4] Kutsogiannis DJ, Mayers I, Chin WD, Gibney RT: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;35:802-811.
- [5] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *KidneyInt* 1990;38:976-981.
- [6] Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009; 37: 2018-2024
- [7] Oberbauer R, Fabrizii V, Druml W, Mayer G: Acute acid-base disorder during plasma immunoadsorption treatment using citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1581-1582.
- [8] Taskaya G: Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei blutungsgefährdeten Patienten auf der Intensivpflegestation. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2011.

### Autoren:

Prof. Dr. med. W. Heinrichs, AQAI GmbH, Mainz

Prof. Dr. med. A. Schlegers, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg

Dipl.-Sozialw. T. Rhaiem, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg

Dr. med. M. St.Pierre, Anästhesiologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen