

Fall des Monats – September 2017

CIRSmedical Anästhesiologie - Berichten und Lernen

Der Fall:¹ Die Kombination eines thorakalen PDK mit der Gabe von Neostigmin bedingt möglicherweise mehrere kurzfristige Asystolien

Zuständiges Fachgebiet: Anästhesiologie

Wo ist das Ereignis eingetreten? Krankenhaus – ITS / IMC

Tag des berichteten Ereignisses: Wochentag

ASA-Klassifizierung: ASA II

Patientenzustand:

Patient mittleren Alters am 1. post-operativen Tag nach einem unkomplizierten Baucheingriff (ca. 100 ml Blutverlust). Sonst keine relevanten Vorerkrankungen bekannt.

Wichtige Begleitumstände:

Der Patient wurde mit einem thorakalen PDK versorgt. Unkomplizierte präoperative Anlage bei Th_{8/9}. Bereits intraoperative Nutzung des Katheters (Testdosis Bupivacain 0,5% 2,6 ml bei wachem Patienten; dann vor Schnitt fraktioniert Ropivacain 0,75% 10 ml, Sufentanil 10 µg; Pumpe mit Ropivacain 0,2% + Sufentanil 0,75 µg/ml mit 6 ml/h gestartet). Postoperativ sehr gute analgetische Wirkung. VAS 0/0; keinerlei zusätzliche Boli angefordert (theoretisch über PCEA-Pumpe 4 ml der Mischung alle 30 min möglich), kein Anhalt für spinale Wirkung; post-OP - Motorik vollständig intakt, ganz diskrete sensorische Abschwächung von Th₆₋₁₂.

Fallbeschreibung:

Bei stabil laufender Analgesie über den PDK wie oben beschrieben, wurde am ersten post-operativen Tag früh morgens 1 Amp. Neostigmin (0,5 mg) s.c. zur Anregung der Peristaltik appliziert. Ca. eine halbe Stunde später kommt es plötzlich aus einem normofrequenten Sinusrhythmus heraus zu einer Asystolie. Sofortiger Beginn der Herzdruckmassage durch das ITS-Team - nach 20 sec. wieder normaler Sinusrhythmus am Monitor mit erkennbaren ST-Hebungen. Der Patient ist nach kurzer Bewusstlosigkeit sofort wieder wach und reagiert adäquat. Das 12-Kanal-EKG ist o.B. Etwa eine Stunde später kommt es während einer transthorakalen Herz-Echo-Untersuchung durch den Kardiologen nochmals zur Asystolie - diesmal nur ca. 10 sec. Nach Atropin-Gabe und kurzer Herzdruckmassage sofortige Rekompensation. PDK vor notfallmäßiger Koronarangiographie entfernt - weiterhin unauffälliger neurologischer Befund; kein Anhalt für intraspinale Fehllage. Koronarangio o.B. Im weiteren Verlauf bei prolongierter Intensivüberwachung keinerlei Auffälligkeiten. Bei zunehmenden Schmerzen weitere analgetische Versorgung mittels i.v.-PCA; Kardiologischerseits keinerlei Anhalt für vorbestehende Herzrhythmusstörungen oder strukturelle Herzerkrankung.

Was war besonders gut?

Der Patient befand sich noch auf der IMC, wo auf die Asystolie sofort adäquat reagiert wurde. Er stand eigentlich zur Verlegung auf eine Normalstation (ohne Sufentanil aber mit Ropivacain Gabe über PDK) an, wo das Ereignis wahrscheinlich weniger schnell bemerkt und behandelt worden wäre.

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

Wo sehen Sie die Gründe für dieses Ereignis und wie hätte es vermieden werden können?

Möglicherweise fatale bradykardisierende Wirkung von PDA + Neostigmin. Diese Kombination wird - sicherlich nicht nur bei uns - regelmäßig auf Normalstation verabreicht.

Welche Faktoren trugen zu dem Ereignis bei? Medikation (Medikamente beteiligt?)

Wer berichtet? Arzt / Ärztin, Psychotherapeut/in

Die Analyse aus Sicht des Anästhesisten

In dem Fall wird ein (fast) rein medizinisches Thema behandelt: Ein Patient mit kontinuierlicher Periduralanalgesie erhält zur Förderung der Darmperistaltik am 1. postoperativen Tag Neostigmin s.c. Eine halbe Stunde später wird er asystol. Die Asystolie wiederholt sich ca. 30 min später erneut. Der Melder vermutet, dass die Kombination aus Periduralanalgesie und Neostigmin hierfür ursächlich war und möchte mit dieser Meldung auf die Gefahr hinweisen. Die Meldung ist wichtig, denn nicht selten sind durch Einzelfallbeobachtungen schwere Nebenwirkungen von Medikamenten erstmals aufgefallen.

- **medizinischer Aspekt**

Acetylcholin ist der Transmitter an nikotineren und muskarineren Synapsen. Nikotineren Rezeptoren (nAChR) befinden sich an der motorischen Endplatte. Bei den muskarineren Rezeptoren (mAChR) werden 5 Subtypen unterschieden. Sie modulieren das parasympatische Nervensystem und haben so u.a. Einfluss auf den Tonus glatter Muskulatur, Wachheit, Hormonsekretion, Drüsenfunktion, Herzfrequenz, Blasen- und Darmtätigkeit.

Neostigmin ist ein unselektiver Hemmer der Acetylcholinesterase. Entsprechend werden sowohl nikotineren als auch muskarineren Rezeptoren erregt. Ziel der Gabe sind meist die motorischen Endplatten – z.B. im Rahmen einer Antagonisierung von Muskelrelaxantien oder bei Myasthenia gravis. Die Stimulation der muskarineren Rezeptoren führt dann zu Nebenwirkungen, die in Kauf genommen werden (müssen). Gefürchtet ist insbesondere die bradykardisierende Wirkung auf den AV-Knoten. Nach einer i.v.-Gabe tritt diese bei herzgesunden Patienten regelhaft auf, weshalb bei einer i.v.-Gabe stets eine Kombination mit Atropin oder Glykopyrronium erfolgen muss.

Asystolie ist eine Nebenwirkung von Neostigmin, die auch in der Fachinformation aufgelistet ist. Tatsächlich tritt sie wahrscheinlich aber sehr selten ein, da die prophylaktische Gabe von Atropin oder Glykopyrronium regelhaft erfolgt.

In dem Fall wurde Neostigmin aber nicht i.v. sondern s.c. appliziert. Die Indikation war eine prophylaktische Stimulation der Darmtätigkeit am 1. postoperativen Tag. Auch wenn der propulsive Effekt von Neostigmin bekannt ist, kann die Indikation diskutiert werden. In der (abgelaufenen) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie [1] wird die Gabe von Neostigmin bei Ogilvie-Syndrom erst nach Versagen supportiver Maßnahmen empfohlen. Die Dosierung ist dann allerdings deutlich höher (2 mg). Eine prophylaktische Behandlung einer möglichen postoperativen Darmatonie mit Neostigmin findet sich in keiner Empfehlung.

Die größte Erfahrung mit dem Medikament unter der Indikation Darmstimulation haben Intensivmediziner [2]. Asystolien scheinen sehr selten zu sein, aber Bradykardien werden beobachtet. Die Suche nach Publikationen, die eine Asystolie mit Neostigmin assoziieren (Indikation Darmstimulation) führt nur zu einem Treffer [3]. Nichtsdestotrotz gibt es Stimmen, die auch bei dieser Indikation die Kombination mit Atropin oder Glykopyrronium empfehlen [4]. Anhand der Datelage war die s.c.-Gabe von Neostigmin wahrscheinlich nicht die Ursache für die Asystolien, aber sie kann ein wichtiger Co-Faktor gewesen sein.

Die Schmerztherapie erfolgte über einen Periduralkatheter. Eine Sympathikolyse senkt die Herzfrequenz. Daneben wurden und werden immer wieder reflektorische Asystolien bei Spinal- oder Periduralanästhesien beschrieben. Sie werden allerdings meist in der Einleitung, im OP-Saal oder im Aufwachraum beobachtet. Verzögert im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie gibt es hierzu keine Daten. Deshalb gilt auch hier: Die Periduralanalgesie kann ein weiterer Co-Faktor gewesen sein.

Bei der postoperativen Schmerztherapie sollte noch ein weiterer Mechanismus beachtet werden: Auch nach korrekter periduraler Applikation kommt es über die Zeit zu messbaren Plasmaspiegeln der Lokalanästhetika. Obwohl diese Spiegel nicht im toxischen Bereich liegen, kann ein gewisser Effekt auf kardiale Ionenkanäle nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend hat der Melder u.U. Recht: Die Kombination eines Acetylcholinesterasehemmers mit einer Periduralanalgesie kann zu den Asystolien beigetragen haben. Dass sie diese ausgelöst haben, ist eher unwahrscheinlich, aber vielleicht haben sie eine zu Grunde liegende (kardiale?) Pathologie demaskiert, die vielleicht nicht mit den üblichen Untersuchungsmethoden nachweisbar war.

Abschließend eine letzte medizinische Anmerkung: Bei einem gut funktionierenden PDK scheint die Notwendigkeit einer zusätzlichen Gabe von Neostigmin am ersten postoperativen Tag nicht unbedingt zwingend. Eine mögliche Konsequenz wäre, in Zukunft auf diese prophylaktische Routinemedikation zu verzichten.

- ***Vorgehen bei einem Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung***

Auch wenn Medikamente vor ihrer Zulassung ausgiebig getestet werden, werden nicht selten erst im Verlauf ihrer Anwendung Nebenwirkungen, Interaktionen oder Unverträglichkeiten bekannt. Natürlich sind die Hersteller verpflichtet bereits zugelassene Medikamente kontinuierlich ob ihrer Verträglichkeit zu monitoren. Daneben ist aber auch der Anwender in der Pflicht.

Gemäß der Berufsordnung für Ärzte ist bereits der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung meldepflichtig (siehe § 6 Musterberufsordnung). Adressat ist die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die Meldung kann online, schriftlich oder auch anonym abgegeben werden (Link siehe [5]). Die AkdÄ bewertet die Meldungen und gibt sie entsprechend der Zuständigkeit an die deutschen Bundesoberbehörden weiter (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder Paul-Ehrlich-Institut (PEI)).

Abgegebene Meldungen haben Sentinel-Charakter und sind daher im Geiste ähnlich wie Meldungen bei CIRS-AINS: Lernen für die Zukunft aus den Erfahrungen Anderer. Es gibt auch noch eine weitere Gemeinsamkeit: Die Meldequote selbst für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beträgt wahrscheinlich nur zwischen 5-10% (siehe auch [6] – eine sehr informative Broschüre der AkdÄ). Das ist schade, aber sollte keine Entschuldigung sein, keine Meldung abzugeben. In der Tabelle sind zur Erinnerung die Ereignisse aufgeführt, die von besonderem Interesse sind.

Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind von besonderem Interesse [6]
• schwere UAW, die tödlich oder lebensbedrohend war
• UAW von Substanzen, die in den letzten 5 Jahren zugelassen wurden
• neue UAW, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind
• UAW bei Kindern
• verzögert auftretende UAW
• UAW, die mit der Beobachtung einhergehen, dass eine Reaktion zunehmend häufiger auftritt (auch Verdachtsfälle).

Die Analyse aus Sicht des Juristen

Die jeweiligen Berufsordnungen der Landesärztekammer gelten für jeden approbierten Arzt, der im Bereich der Ärztekammer seinen Beruf ausübt oder dort seinen Wohnsitz hat. Die Regeln der Berufsordnung sind für jedes Mitglied der Ärztekammer verbindlich. Durchgesetzt werden können die Regelungen der Bundesärztekammer über das sog. „berufsrechtliche Verfahren“, das im Einzelnen in den Heilberufsgesetzen der Länder geregelt ist. Eine Verletzung der Berufspflichten kann durch Warnung, Verweis, Geldbuße, Entziehung des aktiven und passiven Kammerwahlrechts und durch die Feststellung, dass der beschuldigte Arzt unwürdig ist, seinen Beruf auszuüben, geahndet werden. Verstöße gegen die Berufsordnung können also erhebliche Konsequenzen haben.

Take-Home-Message

- **Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination aus einem Acetylcholinesterasehemmer mit einer Periduralanalgesie bei Patienten u.U. gefährlich ist.**
- **Die prophylaktische Gabe von Neostigmin zur Darmstimulation nach einer Operation muss kritisch hinterfragt werden.**
- **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gemeldet werden.**
- **Der Meldevorgang ist einfach, kann online, schriftlich und sogar anonym erfolgen.**
- **Der Meldevorgang ist in der Berufsordnung vorgesehen. Die Berufsordnung ist für alle der jeweiligen Ärztekammer angehörigen Ärzte verbindlich. Verstöße gegen die Berufsordnung können geahndet werden.**

Weiterführende Literatur

- [1] https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/Leitlinie_Intestinale_Motilitaetsstoerungen.pdf
- [2] Vincent JL, Preiser J-C. Getting Critical About Constipation. Pract Gastroenterol 2015; August: 14-25.
- [3] Maher L, Young PJ. Cardiac arrest complicating neostigmine use for bowel opening in a critically ill patient. Crit Care Resusc 2011; 13: 192-3.
- [4] Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med 1999; 341: 137-41.
- [5] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/>
- [6] AkdÄ. Pharmakovigilanz <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Pharmakovigilanz.pdf>

Autoren:

Prof. Dr. med. M. Hübler, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Dresden
Dr. iur. E. Biermann, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg
Prof. Dr. med. A. Schleppers, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg
Dipl.-Sozialw. T. Rhaiem, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg