

## Leserbrief zum Beitrag:

### Kreislauf- und Lungenversagen nach primär überlebter Koffein-Intoxikation

(Anästh Intensivmed 2018;59:32-37)

#### Leserbrief

Mit großem Interesse haben wir die Kasuistik zum Kreislauf- und Lungenversagen nach primär überlebter Koffein-Intoxikation [1] gelesen. Da es bislang nur wenige Publikationen zur Koffein-Intoxikation gibt, ist die Kasuistik zu dieser Thematik besonders interessant und dem Autor für die Darstellung sehr zu danken. Bei der Lektüre sind uns verschiedene Punkte aufgefallen, die wir gerne für zukünftige Fälle thematisieren möchten. Die unseres Erachtens diskussionswürdigen Punkte sind das hämodynamische Monitoring, die Volumentherapie und der Einsatz von Levosimendan.

Im Rahmen der Fallbeschreibung bleibt offen, warum bei einer schweren Laktazidose und der Notwendigkeit einer hochdosierten Katecholamintherapie (Noradrenalin im Maximum 16,7 µg/kg/min) und massiven Volumentherapie (Abb. 4) mit letztlich Einsatz von Levosimendan kein erweitertes hämodynamisches Monitoringverfahren zum Einsatz kam. Unter anderem bleibt unklar, wonach die Volumenzufuhr von durchschnittlich 1000 ml/h gesteuert wurde.

Wenngleich es keinen wissenschaftlich dokumentierten Benefit für ein spezifisches Überwachungsverfahren im Hinblick auf das Überleben kritisch Kranker gibt [2], liegen Empfehlungen vor, die den Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahrens im beschriebenen Szenario favorisieren. Im Fallbericht wird einzig erwähnt,

dass eine Echokardiographie in der Initialphase keine pathologischen Befunde erbrachte.

Zwischenzeitlich wurden zum Noradrenalin kontinuierlich Dobutamin und als Bolus Adrenalin ohne Effekt auf den Blutdruck verabreicht. Schlussendlich erfolgte die kontinuierliche Gabe von Levosimendan. Der Autor hält in seinem Fazit fest, dass in der genannten Konstellation die Frage nach der bestmöglichen Substanzwahl nicht pauschal beantwortet werden kann. Dies ist in unseren Augen sehr gut nachvollziehbar. Allerdings erscheint gerade aus diesem Grunde zur differenzierten Bewertung der Effekte der verschiedenen Substanzen mit letztendlich Einsatz des Levosimendans eine Überwachung des Herzzeitvolumens (HZV) und weitergehender Kreislaufvariablen sinnvoll [3]. Gemäß aktuellen Daten wäre der Einsatz eines validierten Verfahrens zur Messung des HZV (Thermodilutionsmethode) naheliegend gewesen [4]. Wie von der „Cardiovascular Dynamic Section“ der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft (ESICM) vorgeschlagen, sollte bei Vorliegen eines akuten Kreislaufversagens in Kombination mit einem schweren ARDS – im beschriebenen Fall betrug der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient  $<70$  mmHg – das transpulmonale Thermodilutionsverfahren oder (bei einer Rechtsherzdyssfunktion) ein Pulmonalarterienkatheter eingesetzt werden [5].

Die Volumentherapie mit im Durchschnitt 1000 ml/h wird leider nicht erläutert. Woran wurde dieser Volumen-

bedarf festgemacht? Über den Behandlungsverlauf von 18 Stunden ergibt sich eine Volumenzufuhr von 18,8 Litern. Nicht auszuschließen ist hier ein negativer Effekt auf die Lungenfunktion bzw. den Verlauf insgesamt, der nach einer Phase der Stabilisierung durch ein sekundäres Organversagen mit erneuter Laktazidose charakterisiert war.

Prinzipiell sollte der Einsatz von Levosimendan in diesem Szenario kritisch bewertet werden. Die Gabe von Levosimendan erscheint pathophysiologisch nicht plausibel, da Koffein eine intrazelluläre Kalzium-Freisetzung verursacht [6] und insoweit von einem Kalzium-Sensitizer keine (wesentlichen) kontraktionssteigernden Effekte zu erwarten sind.

Des Weiteren bleibt unklar, warum trotz „problemloser“ Beatmung (Beatmungsdruck 20/7 cmH<sub>2</sub>O) eine  $\text{FiO}_2$  von 0,8 notwendig war, damit die Patientin „sehr gut oxygeniert“ war. Die Angabe des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten als ein Instrument zur Beschreibung der Lungenfunktion wäre auch an dieser Stelle der Arbeit zum Verständnis hilfreich gewesen.

Weiterhin fällt auf, dass anscheinend unterschiedliche Verfahren zur Messung des Serumlaktats zum Einsatz gekommen sind. Bei Aufnahme betrug das Serumlaktat 191,9 mg/dl (Tab. 2), was umgerechnet einer Konzentration von 21,2 mmol/l entspricht. In der Tabelle 1 sind die Werte allerdings deutlich geringer, mutmaßlich ist das Serumlaktat hier in mmol/l angegeben. In der Tabelle 1

sind Zeitpunkte mit „n.m.“ (mutmaßlich „nicht messbar“) aufgeführt, was nahelegt, dass hier ein Point-of-Care-Gerät verwendet wurde, welches nur bis zu einem Wert von 15 mmol/l quantitative Angaben macht. Als Anmerkung: Eine exakte Bestimmung oberhalb dieses Schwellenwertes bedarf auch in den eigenen Institutionen der Analytik im Zentrallabor.

Wie aus der Literaturzusammenstellung (Tab. 3) hervorgeht, ist die eingenommene Menge an Koffein nicht per se letal. Es bleibt letztlich offen, ob der letale Verlauf durch die lange prä- und innerklinische Reanimationsphase oder andere Faktoren bedingt war.

Da aktuell zur Koffein-Intoxikation nur wenig und meist kasuistische Literatur vorliegt und die Auskunft der Vergiftungszentrale eher dürtig ausfiel, möchten wir den Autor bitten, die aktuellen Therapieoptionen synoptisch in einer Ergänzung zu dem Artikel zusammenzufassen.

Mit kollegialen Grüßen

**Egbert Hüttemann**, Worms  
**Samir G. Sakka**, Köln

## Literatur

1. Anthoston S: Kreislauf- und Lungenversagen nach primär überlebter Koffein-Intoxikation. *Anästh Intensivmed* 2018;1:32-37
2. Ospina-Tascón GA, Cordioli RL, Vincent JL: What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients? *Intensive Care Med* 2008;34:800-820
3. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-1815
4. Siegenthaler N, Giraud R, Saxon T, Courvoisier DS, Romand JA, Bendjelid K: Haemodynamic monitoring in the intensive care unit: results from a web-based Swiss survey. *Biomed Res Int* 2014;129593
5. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al: Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:1350-1359
6. Danko S, Kim DH, Sreter FA, Ikemoto N: Inhibitors of  $Ca^{2+}$  release from the isolated sarcoplasmic reticulum. II. The effects of dantrolene on  $Ca^{2+}$  release induced by caffeine,  $Ca^{2+}$  and depolarization. *Biochim Biophys Acta* 1985;816:18-24.

## Antwort auf den Leserbrief

Wir freuen uns sehr, dass unsere Kasuistik zur Koffein-Intoxikation [1] zur Diskussion um eine Weiterentwicklung der Therapieempfehlung aufruft, und nehmen diesbezüglich gern Stellung zu den angesprochenen Punkten.

Im dargestellten Fall einer Intoxikation mit einer als letal beschriebenen Menge Koffein-Pulvers ist die primäre Stabilisierung der Organperfusion durch Etablierung eines ausreichenden Blutdrucks notwendig. Alle bisher publizierten Fallbeschreibungen schilderten eine primäre tachykardie Arrhythmie als Ursache des Kreislaufversagens [2-16]. Nach der Reanimationsphase und Sicherstellung eines ausreichenden Kreislaufs ist die Instrumentierung eines invasiven häodynamischen Monitorings als zusätzliche Steuerungshilfe für den Einsatz von Katecholaminen und Flüssigkeit sicherlich gewinnbringend.

In unserem Fall wurde die Herzfunktion primär und auch im Verlauf echokardiographisch gemessen. Die weitere Flüssigkeitstherapie erfolgte nach klinischen Parametern unter sonographischer Kontrolle. Zur Übersichtlichkeit unseres Fallberichts wurde auf diese Punkte nicht näher eingegangen. Eine gesteigerte Nierenperfusion durch großzügige Flüssigkeitsgabe erschien zur Elimination des Koffeins förderlich. Bei der Patientin setzte kurze Zeit nach Beginn der Therapie eine Spontandiurese ein, so dass eine Hämofiltration zurückgestellt wurde.

Vier Stunden nach Krankenhausaufnahme waren in unserem Fall eine stabile Kreislaufsituation, eine kontinuierliche Zunahme der Laktatclearance, sinkender Katecholamin- und Flüssig-

keitsbedarf und einsetzende Diurese zu verzeichnen. Eine zusätzliche Herzzeitvolumen-Messung erschien in unserem Fall deshalb primär nicht notwendig.

Die Auswahl der geeigneten Katecholamine zur Kreislauftherapie bei Koffein-Intoxikation ist, wie bereits dargestellt, nicht geklärt. In den beschriebenen Fällen wurden unterschiedliche Substanzen eingesetzt. In circa einem Drittel der Fälle wurde eine Hämodialyse oder -filtration eingesetzt. Weiterhin war die eingenommene Menge des Koffeins mit einer großen Varianz unterschiedlich.

Somit kann kaum vorausgesagt werden, welche Therapie letztendlich am sinnvollsten ist. Die Implementierung eines häodynamischen Monitorings wäre zur Validierung der Wirksamkeit der eingesetzten Katecholamine interessant gewesen.

In unserem Fallbericht wurde weiterhin nicht näher auf die Beatmungsparameter eingegangen. Tatsächlich ließ sich die Patientin zunächst mit „milden“ Beatmungsdrücken problemlos ventilieren, und der Sauerstoffanteil konnte im Verlauf auch auf 50% reduziert werden.

Zum Zeitpunkt des Lungenversagens wurde radiologisch eine Transparenzminderung der Lunge nachgewiesen. Pleuraergüsse lagen nicht vor. Auch war sonographisch keine erhöhte Vorlast nachzuweisen. Durch Erhöhung des endexspiratorischen Drucks konnte keine ausreichende Verbesserung der Oxygenierung erreicht werden, so dass die Indikation zur Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) gestellt wurde.

Als effektivste Maßnahme zur Stabilisierung eines Patienten nach Koffein-Intoxikation erscheint dem Autor die schnellstmögliche Elimination der Noxe bzw. deren Bindung. Als schnell zugängliche Möglichkeit erscheint die nebenwirkungsarme Verwendung von intravenöser Lipidemulsion, wenngleich sie erst zweimalig beschrieben wurde [17,18]. Auch bei der Vergiftung mit anderen Substanzen war die Verabreichung einer Lipidlösung in 13 von 14 Fällen erfolgreich [18].

Die Elimination des Koffeins durch Hämodialyse bzw. -filtration scheint nach Durchsicht der aktuellen Literatur ein geeignetes Verfahren zu sein. Sie erfordert jedoch ein invasiveres Vorgehen und eine stabilere Kreislaufsituation.

Zur Kreislaufstabilisierung haben wir in unserem Fall Levosimendan eingesetzt. Da durch das Koffein eine Blockade an den Betarezeptoren erwartet wurde, wurde der Einsatz von Dobutamin bereits nach 60 Minuten abgebrochen. In dieser Zeit ließ sich kein Blutdruckanstieg verzeichnen. Da keine Herzzeitvolumen-Messung erfolgte, kann dies nur als Hypothese angesehen werden.

Ebenso wurde die Wirkung des Levosimendan nicht durch hämodynamische Messwerte validiert. Innerhalb von 30 Minuten nach Levosimendan-Gabe konnte allerdings die Noradrenalininfusion von 15,5 auf 3,3 µg/kgKG/min reduziert werden.

Levosimendan wirkt unter anderem durch eine Erhöhung der Calciumsensitivität am Troponin C und wirkt somit auch bei erniedrigten intrazellulären Calciumspiegeln kontraktilitätssteigernd [19]. Durch Koffein wird dosisabhängig, über eine Bindung am Ryanodin-Rezeptor, Calcium freigesetzt [20]. Inwieweit hier eine positive inotrope Wirkung bei erniedrigtem intrazellulärem Kalzium – oder keine – zu erwarten ist, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden.

## Fazit

Als Therapieempfehlung für die Behandlung einer Koffein-Intoxikation ist aus Sicht des Autors in erster Linie der Versuch einer Koffeinbindung an Lipidlösung sinnvoll. Sollte sich keine deutliche Stabilisierung nach dieser Maßnahme zeigen, scheint die Hämodialyse bzw. -filtration das geeignete Verfahren zu sein, um die Elimination des Koffeins zu beschleunigen. Zur Kreislauftherapie kann aus unserer Sicht zunächst nur Lidocain als Antiarrhythmikum empfohlen werden. Die Kreislaufstabilisierung scheint durch Noradrenalin erfolgreich zu sein.

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring würden wir – allein um Medikamentenwirkungen zu validieren – empfehlen. Weitere Fallberichte zu diesem Thema sollten publiziert werden, um die Erfahrungen bei dieser seltenen, aber hochletalnen Intoxikation zu bündeln.

**Sören Anthonsen · Manfred Thien,**  
Osterkappeln

## Literatur

1. Anthonsen S: Kreislauf- und Lungenversagen nach primär überlebter Koffein-Intoxikation. *Anästh und Intensivmed* 2018;1:32-37
2. Yamamoto T, Yoshizawa K, Kubo S, Emoto Y, Hara K, Waters B, et al: Autopsy report for a caffeine intoxication case and review of the current literature. *J Toxicol Pathol* 2015;28(1):33-36
3. Trabulo D, Marques S, Pedroso E: Caffeinated energy drink intoxication. *BMJ Case Rep* 2011 Feb 2;2011
4. Ciszowski K, Biedron W, Gomólska E: Acute caffeine poisoning resulting in atrial fibrillation after guarana extract overdose. *Przegl Lek* 2014;71(9):495-498
5. Ishigaki S, Fukasawa H, Kinoshita-Katahashi N, Yasuda H, Kumagai H, Furuya R: Caffeine intoxication successfully treated by hemoperfusion and hemodialysis. *Intern Med* 2014;53(23):2745-2747
6. Fernandez-Miret B, Castaño Ávila S, Maynar Moliner J, Iturbe Rementería M, Barrasa González H, Corral Lozano E: Severe acute caffeine intoxication. A report of two cases with different outcomes. *Med Intensiva* 2013;37(6):431-432
7. Colin-Benoit E, Friolet R, Rusca M, Teta D, Gobin N: Combination of hemodialysis and hemofiltration in severe caffeine intoxication. *Nephrol Ther* 2017;13(3):183-187
8. Wrenn KD, Oschner I: Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med* 1989;18(1):94-97
9. Zimmerman PM, Pulliam J, Schwengels J, MacDonald SE: Caffeine intoxication: a near fatality. *Ann Emerg Med* 1985; 14(12):1227-1229
10. Bonsignore A, Sblano S, Pozzi F, Ventura F, Dell'Erba A, Palmiere C: A case of suicide by ingestion of caffeine. *Forensic Sci Med Pathol* 2014;10(3):448-451
11. Banerjee P, Ali Z, Levine B, Fowler DR: Fatal caffeine intoxication: a series of eight cases from 1999 to 2009. In: *J Forensic Sci* 2014;59(3):865-868
12. Kerrigan S, Lindsey T: Fatal caffeine overdose: two case reports. In: *Forensic Sci Int* 2005;153(1):67-69
13. Kromhout HE, Landstra AM, van Luijn M, van Setten PA: Acute caffeine intoxication after intake of herbal energy capsules. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(28):1583-1586
14. Barreau M, Lambert B, Tobarias J, Lambert D, Dupouey J, Blin O, et al: Severe Caffeine Intentional Intoxication and Delayed Elimination: a Case Report. *Thérapie* 2015;70(6):551-553
15. Magdalan J, Zawadzki M, Skowronek R: Nonfatal and fatal intoxications with pure caffeine – report of three different cases. *Forensic Sci Med Pathol* 2017; 13(3):355-358
16. Aknouche F, Guibert E, Tessier A: Suicide by ingestion of caffeine. *Egypt J Forensic Sci* 2017;7(1):6
17. Muraro L, Longo L, Geraldini F, Bortot A, Paoli A, Boscolo A: Intralipid in acute caffeine intoxication: a case report. In: *J Anesth* 2016;30:895-899
18. Presley JD, Chyka PA: Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2013;47(5):735-743
19. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM: Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013;5:227-245
20. Kong H, Jones PP, Koop A: Caffeine Induces  $Ca^{2+}$  Release by Reducing The Threshold for Luminal  $Ca^{2+}$  Activation of the Ryanodine Receptor. *Biochem J* 2008;414(3):441-452.