



Park-Krankenhaus
Leipzig



Vergiftungen

Welche Antidote muß man kennen?

Michael Steingrüber

24. Oktober 2009

12. Leipzig-Probstheidaer Notfalltag

Therapieprinzipien bei akuten Intoxikationen

(Eigenschutz)

- 1. Sicherung der Vitalfunktionen
- 2. Verhinderung der Giftresorption bzw.
primäre Giftelimination
- 3. Symptombezogene Intensivtherapie
Gabe spezifischer Antidote
sekundäre Giftelimination

(Materialasservierung)

Was sind Antidote ?

- Antidote = Substanzen, die spezifisch die Toxizität bereits resorbierter Gifte vermindern oder aufheben.
- existieren nur für wenige Substanzen
 - z.T. selbst hochtoxisch
 - z.T. extreme Dosierungen
- u.U. unterschiedliche Pharmakokinetik von Gift und Antidot

Lebensrettende Antidote

- Antidote, ohne deren Einsatz bei schwerer Vergiftung Überleben nicht möglich ist:
- 4-DMAP bzw. Hydroxycobalamin
- Atropin
- Ethanol
- Toloniumchlorid
- Acetylcystein

Supportive Antidote

- Beeinflussen Vergiftungsverlauf günstig, Behandlung aber auch mit symptomatischen und intensivmedizinischen Maßnahmen möglich:
- Flumazenil
- Physostigmin

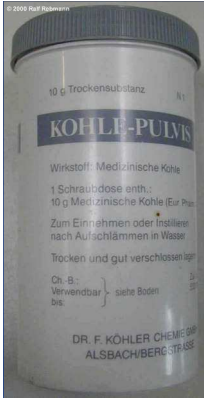
Antidote, die **sofort zur Verfügung** stehen müssen

Antidote, die **in der Klinik vorrätig** gehalten werden müssen

Antidote, die **erst beschafft** werden können.

„Universal-Antidot“ **Aktivkohle**

- Weder „universal“ noch „Antidot“
- Adsorbens; keine Wirkung bei Alkohol, Methanol, Thallium, Lithium, kontraindiziert bei Säuren u. Laugen)
- Dennoch bei Intoxikationen am häufigsten eingesetzte Substanz

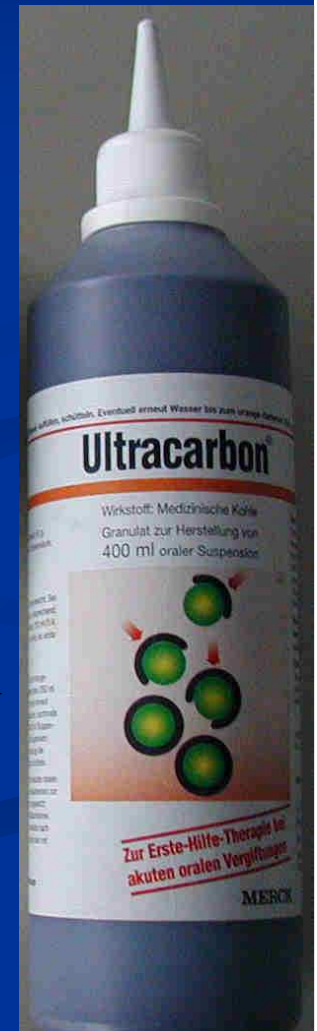


Aktivkohle

- Einmalige Kohlegabe empfohlen nach Einnahme einer potentiell toxischen Dosis eines Giftes innerhalb der 1. Stunde. (AACT/EAPCCT)

„Viel hilft viel“ 25-100 g beim Erwachsenen

- Kontraindiziert bei nicht intubierten Patienten, wenn Schutzreflexe der Atemwege beeinträchtigt sind.
- Keine nachgewiesene Prognoseverbesserung bei Kohleapplikation jenseits von 60 min. nach Ingestion
- Ermessensspielraum ! Großzügige Indikationsstellung.



Flumazenil (Anexate)

- Benzodiazepinintoxikation; Rezeptorantagonist
- Supportive Wirkung
- Relativ kurze HWZ (53 min)
- Probatorische Anwendung zur Diagnostik mgl.

Naloxon (Narcanti)

- **Opiat-Intoxikationen** (Drogennotfälle)
- Miosis, Bewußtseinsstörung, zentrale Atemlähmung, aufgehobene Schutzreflexe
- Probleme der Antidot-Behandlung
 - Induktion eines Entzugssyndroms
 - kurze HWZ des Naloxon (70 min.)
- Initialdosis 0,4-2 mg Naloxon (=1-5 Ampullen Narcanti) i.v. Bei ausbleibendem Effekt nach wenigen Minuten muß Diagnose bezweifelt werden.
- Bei Drogenabhängigen titrierende i.v. Naloxon-Gabe bis suffiziente Spontanatmung (0,8 mg Naloxon auf 20 ml, davon je 4 ml im Abstand weniger Minuten)

Diazepam als Antidot bei Intoxikation mit Chloroquin

Resochin-Tbl. a 250 mg
Chloroquin

Malaria-Therapie und –prophylaxe

„Reiseapotheke“

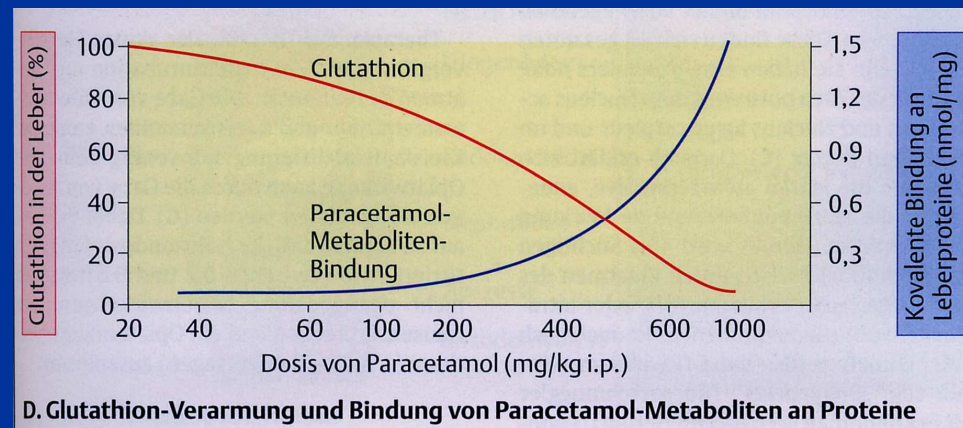
Roger Kusch, der Profiteur des Todes
Hamburgs Ex-Senator Roger Kusch hat
eine alte Frau in den Tod begleitet.

- Tödliche Intoxikationen ab 2-3 g
- Intrazelluläre Anreicherung, sekundäre Gifteliminationsverfahren unwirksam
- Gastrointestinale und cerebrale (Bewußtseinsstörung, Krampfanfälle) Symptome
- Kardiale Wirkung wie Klasse Ia-Antiarrhythmikum ; QRS-, QT-Verlängerung, av-Blockierungen, Kammerflimmern, kardiogener Schock
- Diazepamdosierung: initial 1-2 mg/kg; Erhaltungsdosis 0,25 mg/kg u. h

Acetylcystein (Fluimucil)

Paracetamol-Intoxikation:

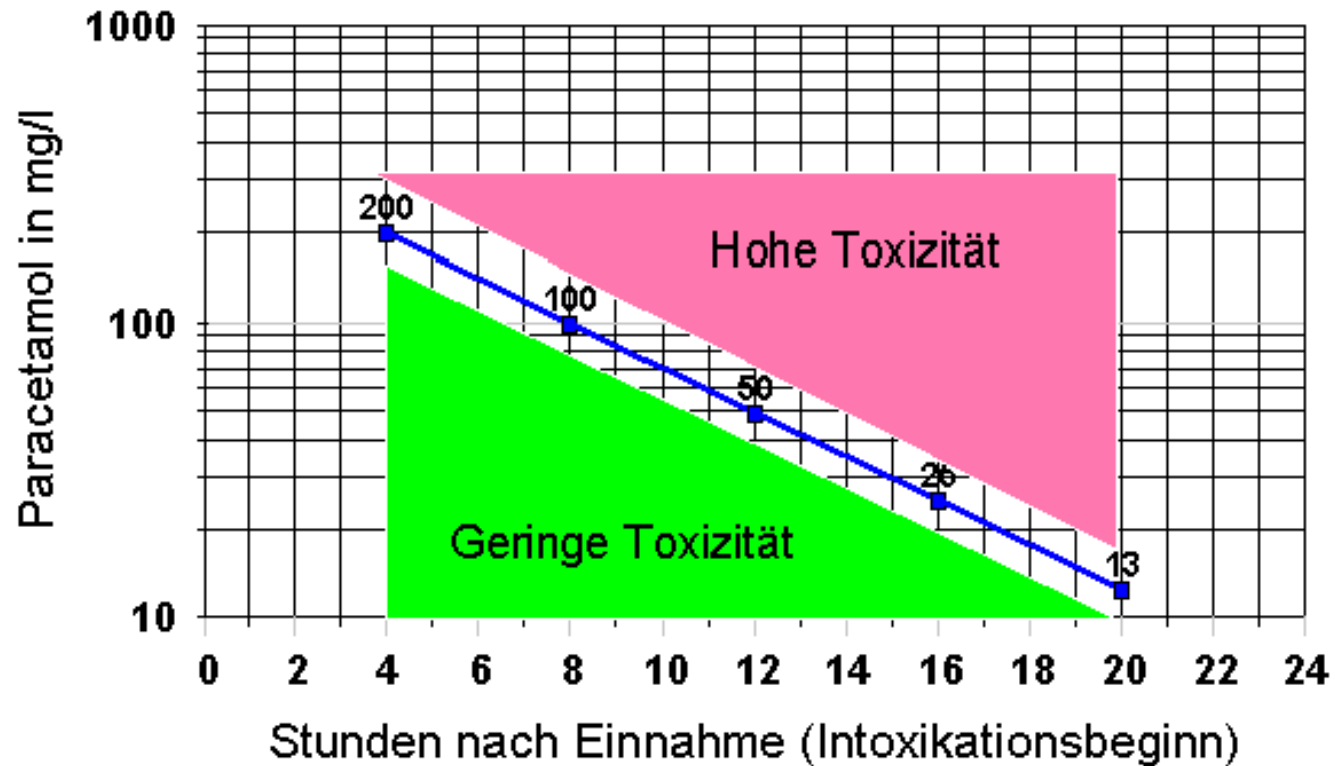
- Bei Überdosierung Oxidation über Cytochrom P450 zu sehr reaktionsfähigem Metaboliten, der mit Glutathion entgiftet wird; Glutathionreserven rasch erschöpft.
- Metabolit reagiert mit Hepatozyten -> Leberzellnekrose
- 12-24 Std. symptomfreies Intervall, danach Oberbauchbeschwerden u. Beginn. Zeichen der Leberinsuffizienz



- Durch Acetylcystein (SH-Gruppen) wird Glutathionsynthese beschleunigt -> Entgiftung des Metaboliten.
- Toxische Wirkung von Paracetamol ab ca. 7 g

Paracetamol-Vergiftung: Befundinterpretation

Alle Werte oberhalb der Geraden zeigen eine hohe Lebertoxizität an



Antidot-Therapie, wenn 4 Stunden nach Einnahme Paracetamol-Spiegel $> 200\mu\text{g/ml}$

Bei potentiell toxischer Dosis Spiegelbestimmung nicht abwarten.

Dosierung **Fluimucil Antidot**

1. 150 mg/kg in 200 ml Glucose 5 +E-lyte über 15 min
2. 50 mg/kg in 500 „ über 4 Std.
3. 100 mg/kg in 1000 „ über 16 Std.

- Möglichst zeitiger Behandlungsbeginn
- Großzügige Indikationsstellung zur Antidotbehandlung bei unbekannter Ingestionsmenge u.-zeitpunkt sowie hepatischen Vorerkrankungen.
- Gute Verträglichkeit von Fluimucil

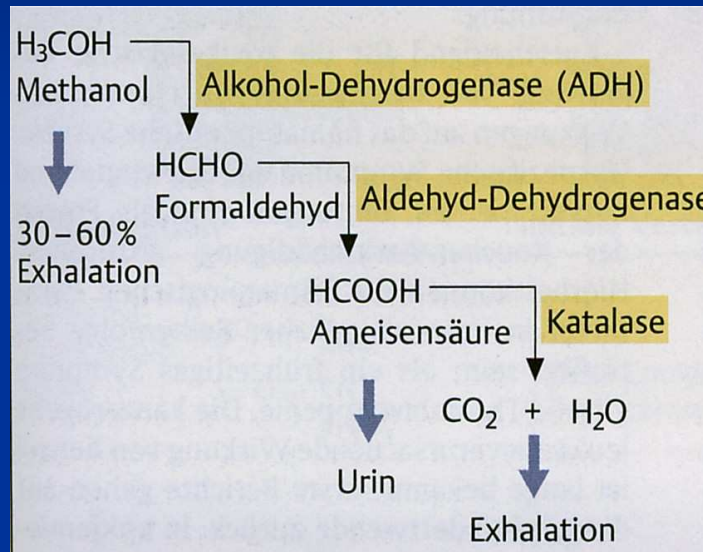
Digitalis-Antidot

Digifab

- Antikörperfragmente aus Serum immunisierter Schafe
- Einsatz nur bei lebensbedrohlicher Digitalisintoxikation)
- Engmaschige Serum-Kalium-kontrollen zwingend erforderlich
- Serumspiegel-Glykosidbestimmungen während der Behandlung mit Antidot nicht verwertbar.

Ethanol als Antidot

- Bei Intoxikationen mit **Ethylenglykol** und **Methanol**
Kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenase durch Ethanol (oral oder i.v.)



- **Ethylenglykol.** Toxisch ab 30 ml, potentiell letale Dosis 100 ml
- Akutwirkung ähnlich Ethanol, toxikologisch relevanter ist Metabolisierung über Ethylenaldehyd zu Oxalsäure, dabei Acidose, Ablagerung von Oxalaten in der Niere; Nierenversagen.

Ethanolapplikation

Alkohol-Konzentrat 95% Braun (20 ml)

- 10% Lösung (50 ml Konzentrat in 500 ml Glucose 5)
- Initial 0,6 g/kg i.v.
möglich auch oral 100-150 ml 40% Alkohol
- Erhaltungsdosis über 2-7 Tage
- Ethanolkonzentration im Blut soll bei 0,5-1,0 g/l liegen.



Alternative: **Fomepizol**

Cholinerges System

Acetylcholin als Transmitter

Muscarinerge Rezeptoren

(Parasympathikus, Gehirn)

- Muscarin: Agonist
- **Atropin** : Antagonist

Nicotinerge Rezeptoren

(Vegetative Ganglien,
Skelettmuskulatur)

- Nicotin: Agonist
- Tubocurarin: Antagonist

Acetylcholinesterase

Hemmstoffe der Acetylcholinesterase
(indirekte Parasympathikomimetika)

Reversibel (**Physostigmin**)

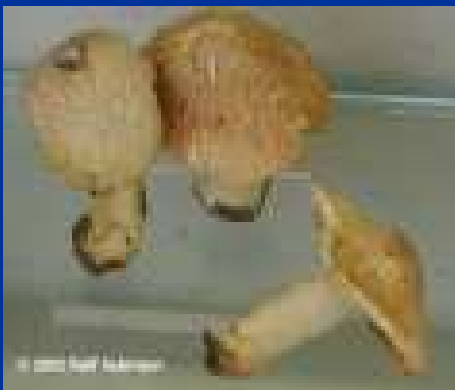
Irreversibel (Phosphorsäureester)

Reaktivatoren der Acetylcholinesterase
(**Obidoxim**)

Atropin als Antidot

Muscarin

- Acetylcholinanalogon, nicht von Acetylcholinesterase abgebaut
- Keine Muscarinvergiftung durch Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) (toxische Substanz: Ibotensäure)
- Muscarinvergiftung durch Rißpilze (Gattung *Inocybe*) und Trichterlinge (*Clitocybe*)
- Kurze Latenzzeit 15-60 min



Atropin als Antidot bei Cholinergem Syndrom

- Miosis, Tränensekretion, Sehstörung
- Bradykardie
- Erbrechen
- vermehrte Speichel- und Bronchialsekretion
- Schwitzen
- Durchfall
- Harninkontinenz

Atropin als Antidot

Alkylphosphate(Phosphorsäureester)

- Hemmung der Acetylcholinesterase
- Parathion (E 605), Dichlorvos (Insektizide)
- Kampfstoffe: Sarin

Neben der muscarinergen Wirkung auch nicotinerge Wirkungen an Skelettmuskulatur:

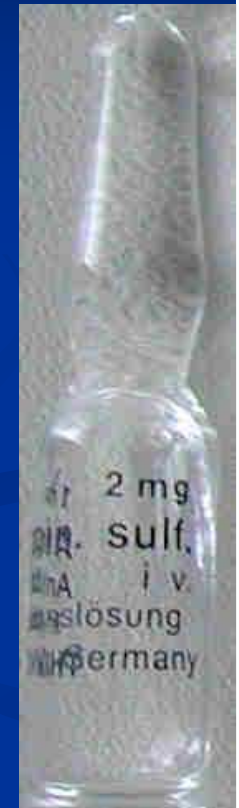
-Fasciculationen , Muskelzuckungen, Augenmuskelparesen, Sprachstörungen, Muskelschwäche bis zur peripheren Atemlähmung

-Zentralnervöse Wirkungen bis zu Krämpfen, Koma und zentraler Atemlähmung



Extrem hohe Dosierung des Atropin als Antidot

- Dosistitration
- Beginn mit 2-5 mg i.v. ;
Wiederholung in 5-10 minütigen
Abständen (bis zu Gesamtdosen
> 100 mg).
- Leitsymptom für Dosierung:
Bronchiale Hypersekretion



Obidoxim (Toxogonin)

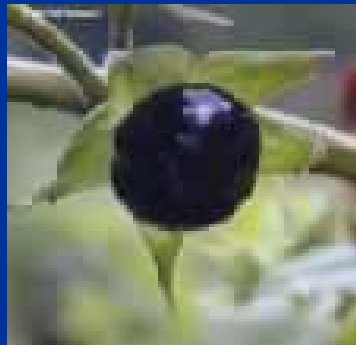


- Reaktivator der Cholinesterase
- Vergiftung mit Organophosphaten (nicht bei allen Substanzen gleich wirksam, z.T. abhängig vom Zeitpunkt des Einsatz) und Kampfstoffen.
- Bolus von 250 mg i.v., dann Erhaltungsdosis als Dauerinfusion über 3 Tage.
- Nie ohne gleichzeitige Gabe von Atropin



Physostigmin (Anticholinium)

- Intoxikation mit Atropin-, Scopolamin-, Hyoscyamin-haltigen Pflanzen (Engelstrompete), Pharmaka mit anticholinergem Wirkkomponente: TAD, Neuroleptika, Antihistaminika
„Biorauschdrogen“
- Physostigmin überwindet Blut-Hirn-Schranke



Physostigmin

bei zentral anticholinergem Syndrom

- heiße, gerötete Haut
- Fieber
- Durst
- Exsikkose
- Schluckstörungen
- Mydriasis
- Tachykardie
- Harnverhalt
- Delir
- visuelle und auditive Halluzinationen
- Krämpfe
- Atemstörungen

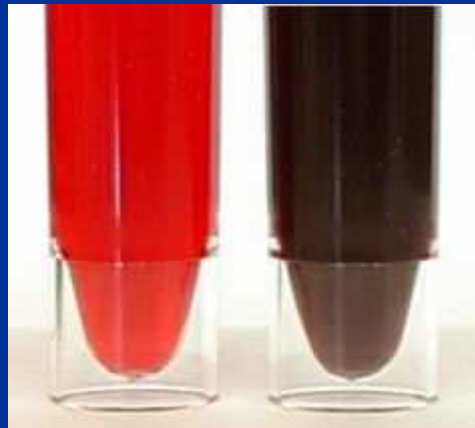


Physostigmin (Anticholinium)

- Einsatz bei klinisch nachweisbarer (zentral) anticholinerger Wirkung des Toxins
- Ventrikuläre Rhythmusstörungen bei TAD-Intoxikationen werden **nicht** beeinflusst.
- Anwendung: 2 mg als Kurzinfusion über 10 min. i.v.
- HWZ 16 min.; Nachinjektion v. 1-2 mg alle 20 min möglich,
- NW (vor allem bei zu schneller Injektion): Erbrechen, Übelkeit, Speichelfluß, Bradykardie, Krampfanfall.

Toloniumchlorid (Toluidinblau)

- **Met-Hb-Bildner** wandeln Hb in Met-Hb um (Oxidation von Fe^{++} zu Fe^{+++}), das O_2 nicht mehr transportieren kann
- Chlorate, Perchlorate, Nitrite, Nitrate, arom. Amine, Nitroverbindungen. (Düngemittel, Verdüner, Farbstoffe ...)
- Hereditärer Mangel an Glucose – 6 – Phosphat-Dehydrogenase disponiert zu schwereren Vergiftungen



Symptome der Methämoglobinämie

- kleiner 5 % meist keine Beschwerden
- 15 - 20 % Zyanose, Kopfschmerzen, Benommenheit
- 20 - 45 % deutliche Zyanose, Übelkeit.
Ab etwa 30% ist das Blut deutlich brauner
- 45 - 70 % Schwere Zyanose, Erbrechen, Verwirrtheit, Kollaps
- über 70 % Tod

Toluidinblau

- Toloniumchlorid = Redoxfarbstoff, beschleunigt Reduktion von Met-Hb
- Toluidinblau „Köhler“; 1 Amp enthält 300 mg
- Applikation von 2-4 mg/kg (i.a. 1 Ampulle) i.v.
- NW: gelegentl. Erbrechen, zunächst scheinbare Zunahme der Zyanose (Blaufärbung von Haut und Urin)



„Falle“ Pulsoxymetrie

- Carboxy- und Methämoglobin zeigen bei den verwendeten Wellenlängen das gleiche Absorptionsverhalten wie Oxy-Hb

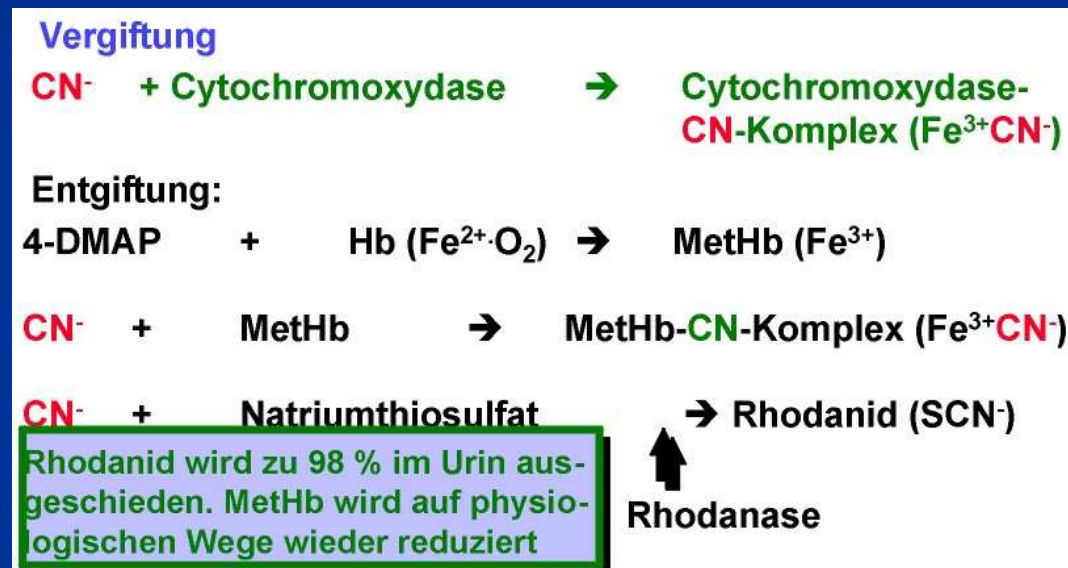


Derivat	Wertigkeit [Fen+]	Ligand	Absorptions-maxima [nm]	Farbe
Hämoglobin	2	-	428, 555	purpur
Oxyhämoglobin	2	O ₂	414, 540, 576	hellrot
CO-Hämoglobin	2	CO	419, 539, 568	kirschrot
Methämoglobin	3	OH-	404, 500, 540, 576	braun
Cyano-Hämoglobin	3	CN-	418, 546	braunrot

- Bei Methämoglobinämie fällt angezeigte O₂-Sättigung nicht unter 85%
- Toluidinblau absorbiert bei 660 nm und täuscht niedrige O₂-Sättigung vor.

Antidote bei Blausäure- u. Cyanidintoxikation

- Hemmung der Atemkette (Cytochromoxidasen – Komplexbildung von Cyanid mit 3 wertigem Eisen)



- **4-DMAP** (Ampulle zu 5 ml mit 250 mg) 3-4 mg/kg i.v.
Unmittelbar danach **Natriumthiosulfat** 50-100 mg/kg i.v.
(beschleunigt enzymat. Umwandlung von Cyanid in Rhodanid)

Hydroxycobalamin (Cynokit)

- Schonender als 4-DMAP ist Applikation von 2,5-5 g Hydroxycobalamin (Cyanokit) über 20-30 min. i.v. -> Bildung von Cyanocobalamin



Antidotbehandlung bei Rauchgasintoxikation ?

- Schwere Rauchgasintoxikation durch:
O₂-Mangel, toxisches Lungenödem, Kohlenmonoxid,
Cyanwasserstoff
- HCN entsteht bei Verbrennung von Kunststoffen, aber auch Naturstoffen (Wolle, Bettfedern, Baumwolle)
- Dilemma: vermutete schwere HCN-Vergiftung erfordert sofortige Antidotbehandlung, genaue HCN-Belastung ist nicht bekannt. Met-Hb-Bildner kann bei ohnehin bestehender CO-Vergiftung den Zustand weiter verschlechtern.

Hydroxycobalamin bei Rauchgasintoxikation?

- Alternative ist Behandlung mit Hydroxycobalamin (Cyanokit)
- Studie „P-Cyan“ des Giftinformationstentrums Nord: Schwere Rauchgasvergiftung (mindestens Bewußtseinsstörung)
- Präklinisch unmittelbar bei Behandlungsbeginn Blutentnahme zur Bestimmung von CO-Hb, MetHb und Zyanidgehalt
- Empfehlung über routinemäßigen Einsatz von Cyanokit bei Rauchgasintoxikation noch ausstehend.

Weitere in der Klinik zu verabreichende Antidote

- Chelatbildner bei Schwermetallintoxikationen
 - Deferoxamin – Penicillamin – Dimaval – Ditripentat
- Schlangen- Spinnen- Skorpiongiftimmunsera
verfügbar in toxikol. Spezialabteilungen, angegliedert an Giftinformationszentralen, dort abrufbar.
- Silibinin (Legalon)
Verhindert bei Knollenblätterpilzvergiftung Giftaufnahme in die Leberzelle

Toxikologische Notfallausrüstung

- Atropin (100 mg)
- Obidoxim (Toxogonin)
- 4-DMAP
- (Cyanokit)
- Natriumthiosulfat
- Naloxon (Narcanti)
- Toluidinblau
- Diazepam
- Ethanol
- Flumazenil (Anexate)
- Physostigmin
(Anticholinium)
- (Aktivkohle)



Danke für die Aufmerksamkeit



Verfügbare Antidote 1

■ Kompetitive Rezeptorantagonisten

Flumazenil (Anexate)

Benzodiazepine

Naloxon (Narcanti)

Opiate

Atropin

Cholinesterase-
Inhibitoren

■ Metabolisierung zu mindertoxischen Derivaten

Acetylcystein (Fluimucil)

Paracetamol

■ Bindung durch Antigen-Antikörper-Reaktion

Digitalis-Antitoxin

Digitalisglykoside

■ Enzymreaktivator

Obidoxim (Toxogonin)

Cholinesterase-
Inhibitoren

■ Met-Hb-Bildung

4-Dimethylaminiphenol
(4-DMAP)

Cyanide

Verfügbare Antidote 2

- Kompetitive Enzymhemmung

Physostigmin

Anticholinergika

Ethanol

Ethylenglykol, Methanol

- Chelatbildner

Ditripentat

Schwermetalle

Dimercaptopropansulfonat
(DMPS, Dimaval)

Schwermetalle
(einschließl. Blei, Hg)

- Reduktion von Methämoglobin

Toloniumchlorid

Met-Hb-Bildner

- Umwandlung von Cyanid in Rhodanid

Natriumthiosulfat

Cyanid

- Bindung von Cyanid

Hydroxycobalamin

Cyanid

- Stimulation d. Adenylatcyclase

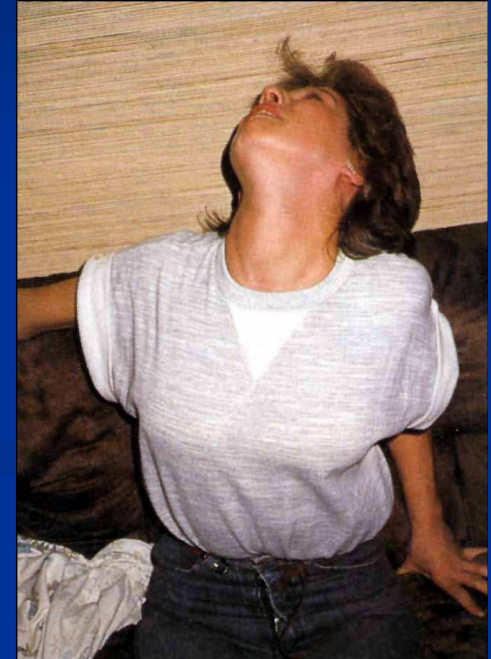
(Glucagon

Betablocker)



Biperiden (Akineton)

- Extrapyramidale Störungen unter Neuroleptika (überschießende Aktivität cholinergischer Neurone in Striatum und Substantia nigra)
- Zentral wirkendes Anticholinergikum (Rezeptorantagonist)
- Nicht wirksam bei schwerer Neuroleptikaintoxikation mit Koma



Extrapyramidales motorisches Syndrom:
Blickkrämpfe, Verkrampfungen, mimische
Starre, Tortikollis, Opisthotonus, Tremor,
Sprachstörungen