

INTOXIKATIONEN MIT ANALGETIKA

DR. MED. ANDREAS STÜRER • OBERARZT STIZ

**PAIN – UPDATE 2011 • ANÄSTHESIEKONGRESS SIGA/FSIA
30. APRIL 2011 • KKL LUZERN**

ÜBERSICHT

- Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum
- Vergiftungen in der Schweiz
- Analgetika-Intoxikationen am Beispiel
 - Fall
 - Toxizität / Symptome
 - Therapie
 - Epidemiologie
 - Take home message
- Zusammenfassung

ÜBERSICHT

- Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum
- Vergiftungen in der Schweiz
- Analgetika-Intoxikationen am Beispiel
 - Fall
 - Toxizität / Symptome
 - Therapie
 - Epidemiologie
 - Take home message
- Zusammenfassung

STIZ



■ **Notruf 145**

■ **24 / 7**



- ~ 34'000 Beratungen / a (dh. Ø 95 täglich)
- Anfragende:
 - 61% Laien
 - 30% Ärzte (78% Spital-Ärzte, 22% Arztpraxen)
 - 9% Andere
- Team:
 - 11 Ärztinnen / Ärzte
 - 2 Pharmazeutinnen
 - 2 Pflegefachfrauen
 - 1 Tierärztin

STIZ - AUFGABEN



- **Notruf 145**
- **24 / 7**

- **Risikobeurteilung**
- **Therapieempfehlung**
- **Toxiko-/Pharmakovigilanz**
- **Präventionskampagnen**
- **Humantoxikol. Studien**
- **Lehre / Weiterbildung**
- **Doping Hotline für Spitzensportler**

STIZ - RISIKOSTRATIFIZIERUNG



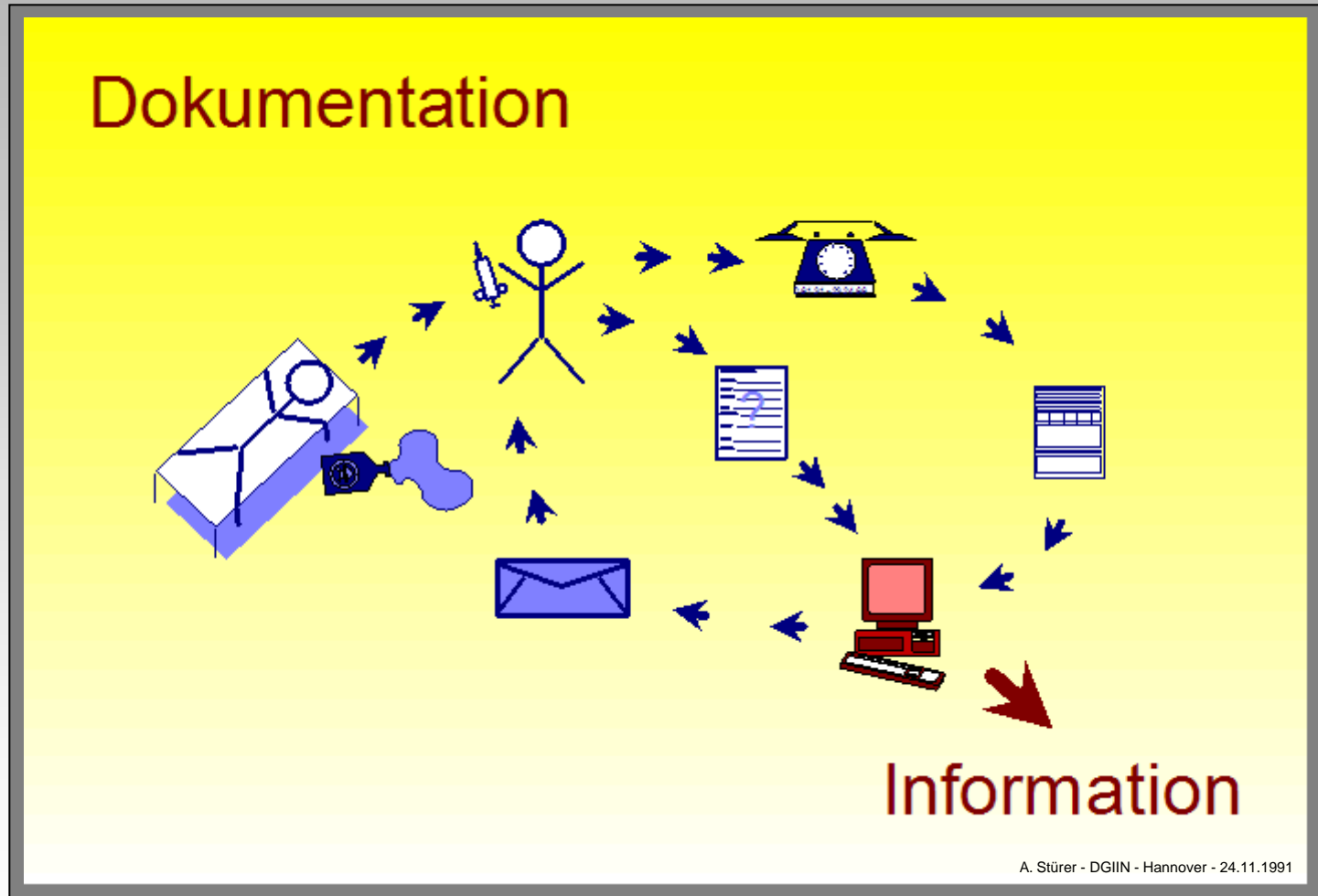
*"Was ist das nit Gifft ist,
alle Ding sind Gifft
und nichts ohn Gifft.
Allein die Dosis macht
das ein Ding
kein Gifft ist."*



Dosis-Wirkungs-Relation

=> humantoxikologische Daten der GIZ

STIZ - HUMANTOXIKOLOGISCHE DATEN



- ~ 70% aller Arzt-Anfragen
=> ärztlich dokumentierte Verläufe der Vergiftungen

STIZ - NETZWERK GIFTINFOZENTREN



Gesellschaft für
Klinische Toxikologie e.V.

Login/-out |

User: stuerer

Start

Termine

Gift-Info-Zentren

Gesellschaft

Mitteilungen

Arbeitsgruppen

Projekte

Veranstaltungen

Impressum

Datenbank

Willkommen auf der Seite der Gesellschaft für Klinische
Toxikologie e.V.



Termine

Die Homepage der Gesellschaft soll allen Mitgliedern und den deutschsprachigen Giftinformationszentren (GIZn) sowie allen toxikologisch Interessierten als Informationsforum dienen. Im "virtuellen Aktenordner" ARBEITSGRUPPEN erfolgt eine Koordination und Dokumentation der multinationalen Projektarbeit der Gesellschaft. Diese dient in erster Linie der Harmonisierung und Qualitätssicherung der Vergiftungsbehandlung und -prävention.

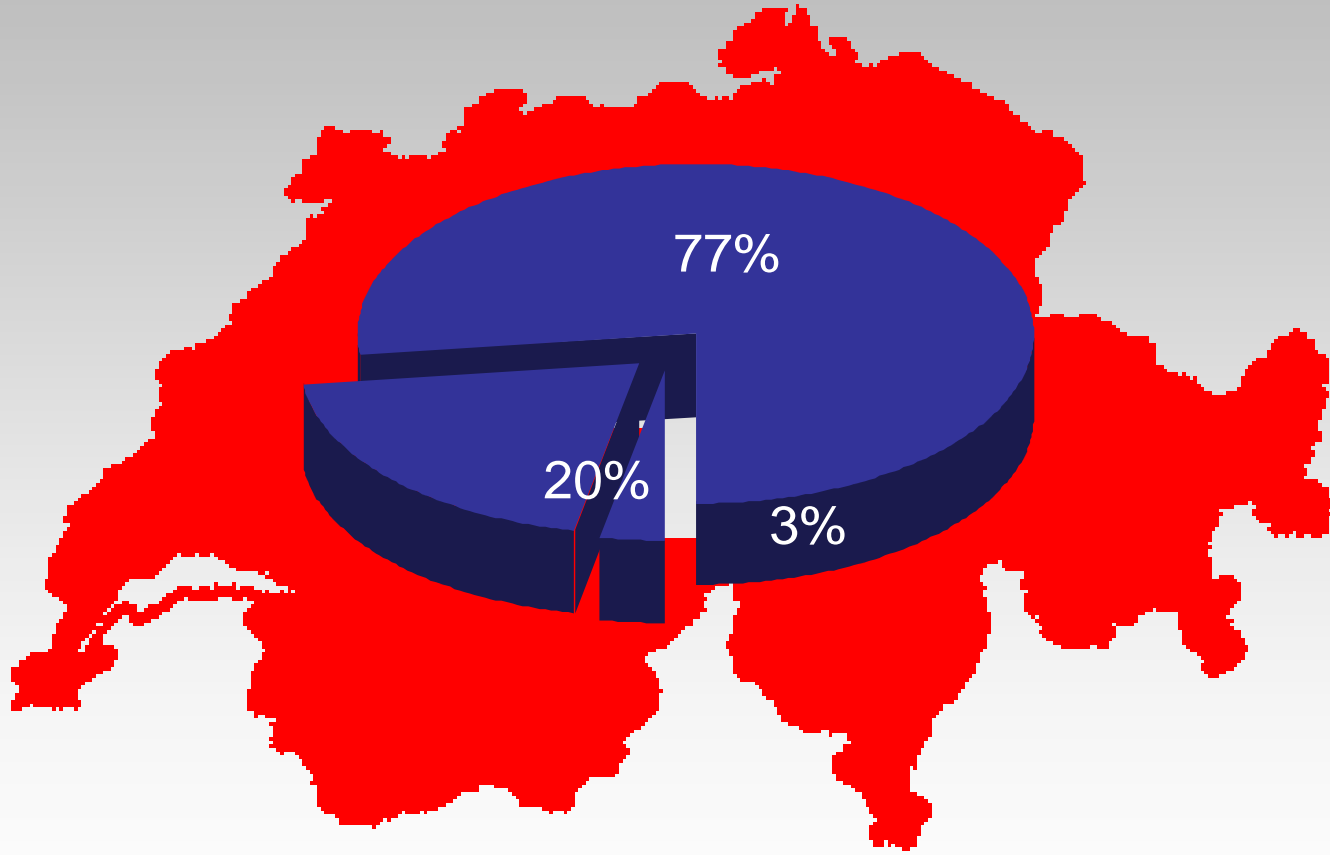
Eine Zusammenstellung der wichtigsten Tätigkeiten der GIZ finden Sie im Dokument [Aufgaben der Giftinformationszentren](#). Ein [Flyer](#) vermittelt einen groben Überblick über die Tätigkeit der Gesellschaft. Die [Homepages der GIZ](#) sind von hier aus aufrufbar. Unter [Mitteilungen](#) finden Sie aktuelle Informationen zu klinisch-toxikologischen Themen.



ÜBERSICHT

- Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum
- Vergiftungen in der Schweiz
- Analgetika-Intoxikationen am Beispiel
 - Fall
 - Toxizität / Symptome
 - Therapie
 - Epidemiologie
 - Take home message
- Zusammenfassung

VERGIFTUNGEN CH - REGIONEN

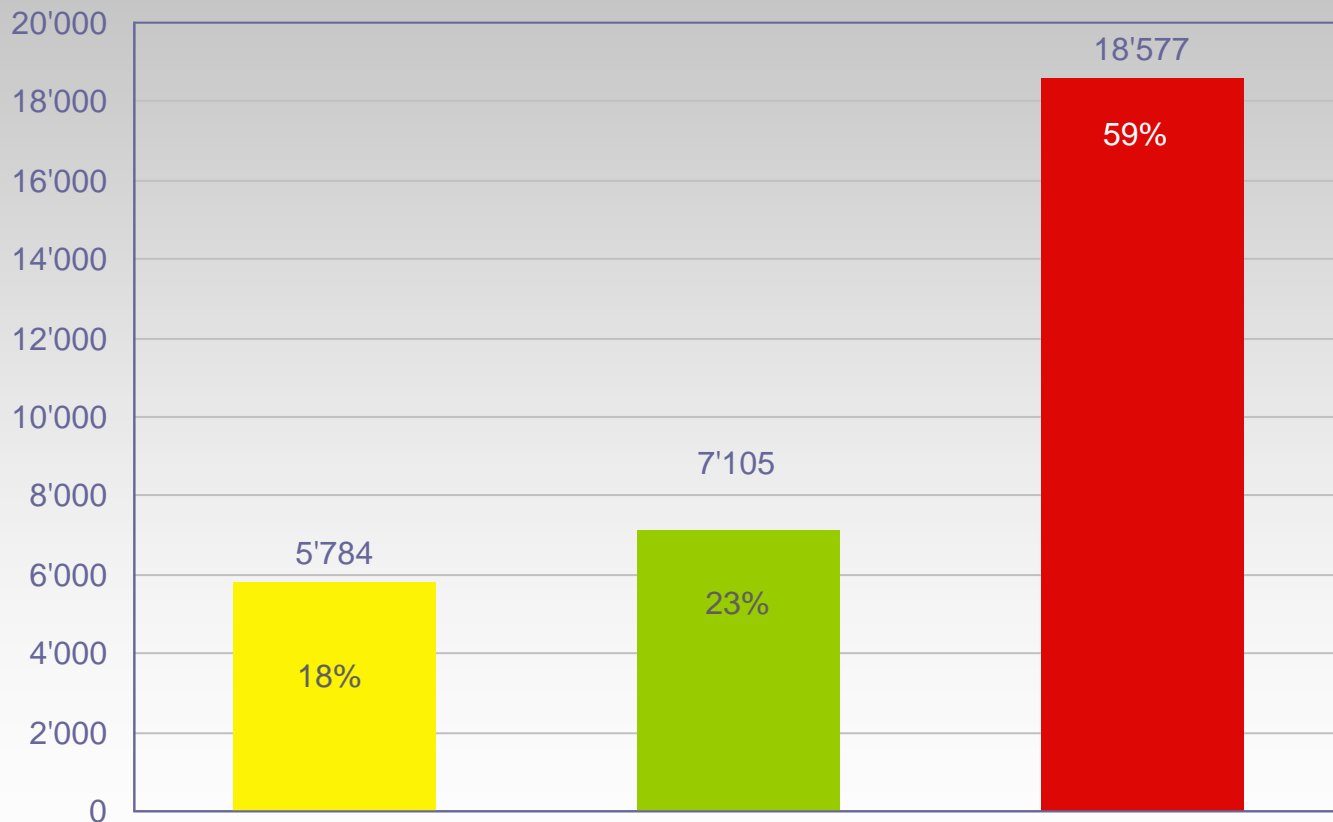


VERGIFTUNGEN CH

Anrufe pro Jahr

15-Jahresdurchschnitt
(1995-2009, n= 471'982)

total n = 31'466
(pro Jahr im Durchschnitt)



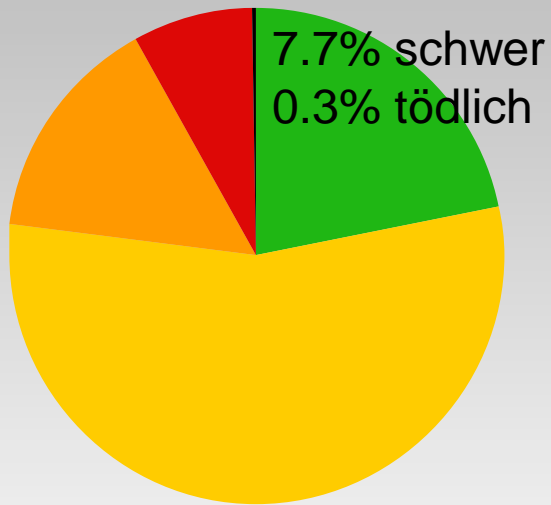
VERGIFTUNGEN CH - NOXEN

Schweiz. Toxikologisches Informationszentrum

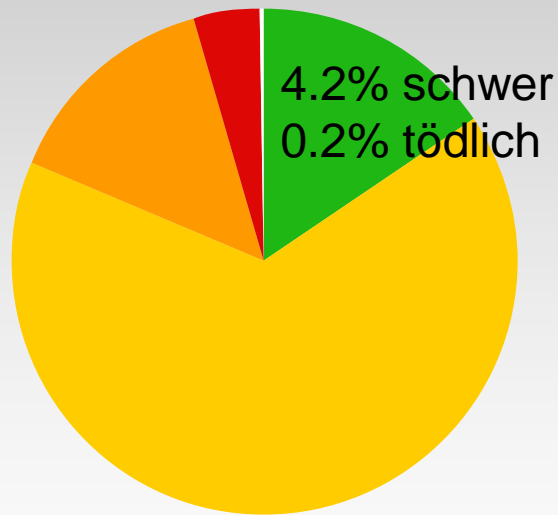
Humanexpositionen: Statistik 1995 – 2009 (Jahresdurchschnitt)

	Fälle	n= 368'111
Medikamente	8968	36.5%
Haushaltprodukte	5972	24.3%
Pflanzen	2708	11.0%
techn. und gewerbl. Produkte	1663	6.8%
Kosmetika	1150	4.7%
Drogen und Genussmittel	868	3.5%
Nahrungsmittel, Getränke	904	3.7%
Landwirtschaft, Gartenbau	753	3.1%
Gifftiere	425	1.7%
Pilze	376	1.5%
Veterinärarzneimittel	79	0.3%
andere	674	2.7%

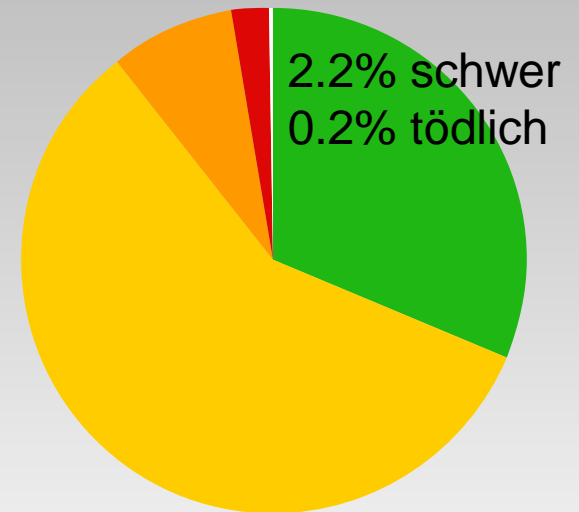
VERGIFTUNGEN CH - SCHWERE



Medikamente
(n= 20'725)



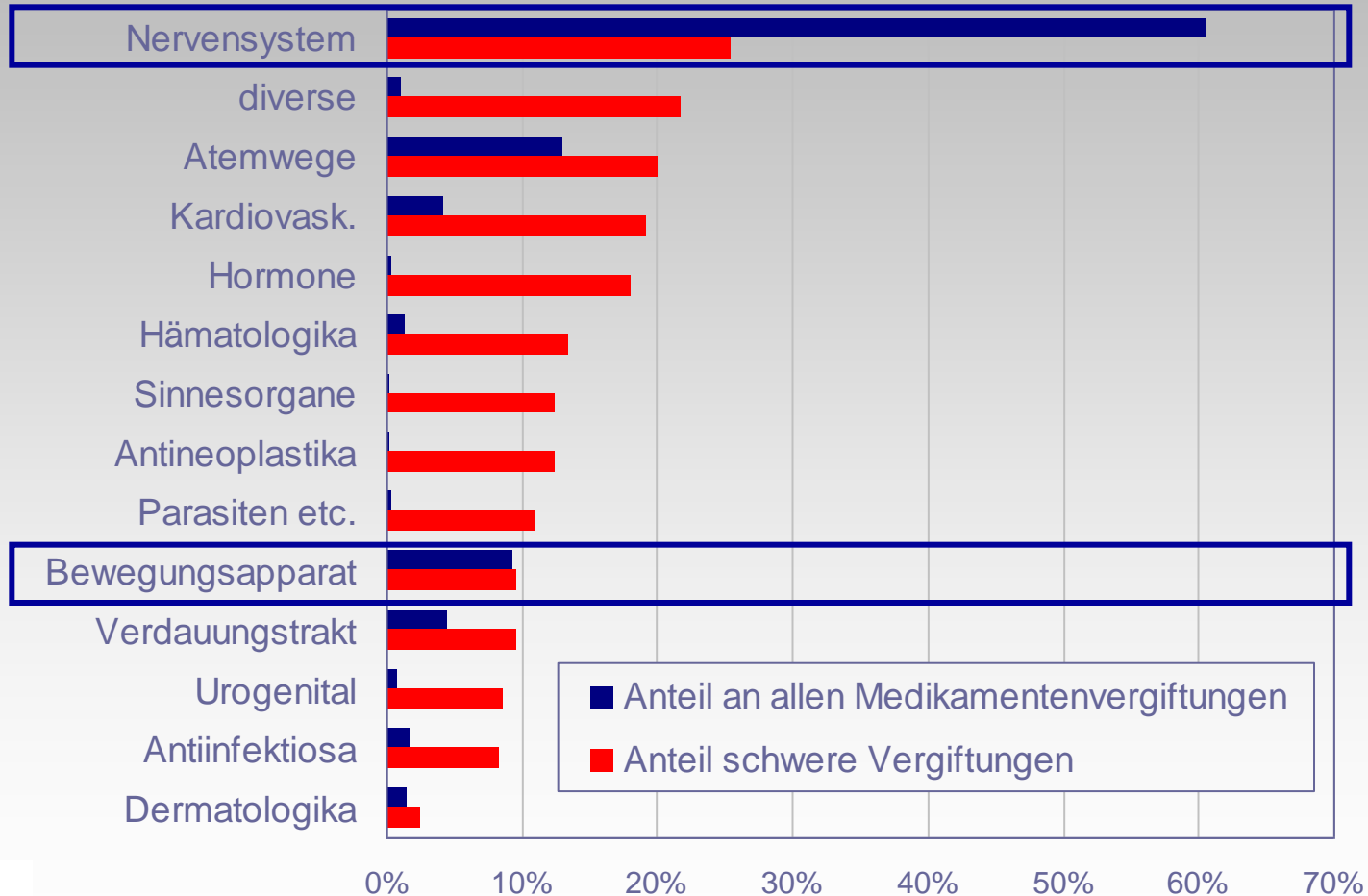
gewerbliche Stoffe
(n= 2426)



Haushaltprodukte
(n= 3125)

ARZNEIMITTEL-VERGIFTUNGEN

Vergiftungen mit Verlaufsrückmeldungen (nach ATC-Klass.)



ÜBERSICHT

- Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum
- Vergiftungen in der Schweiz
- Analgetika-Intoxikationen am Beispiel
 - Fall
 - Toxizität / Symptome
 - Therapie
 - Epidemiologie
 - Take home message
- Zusammenfassung

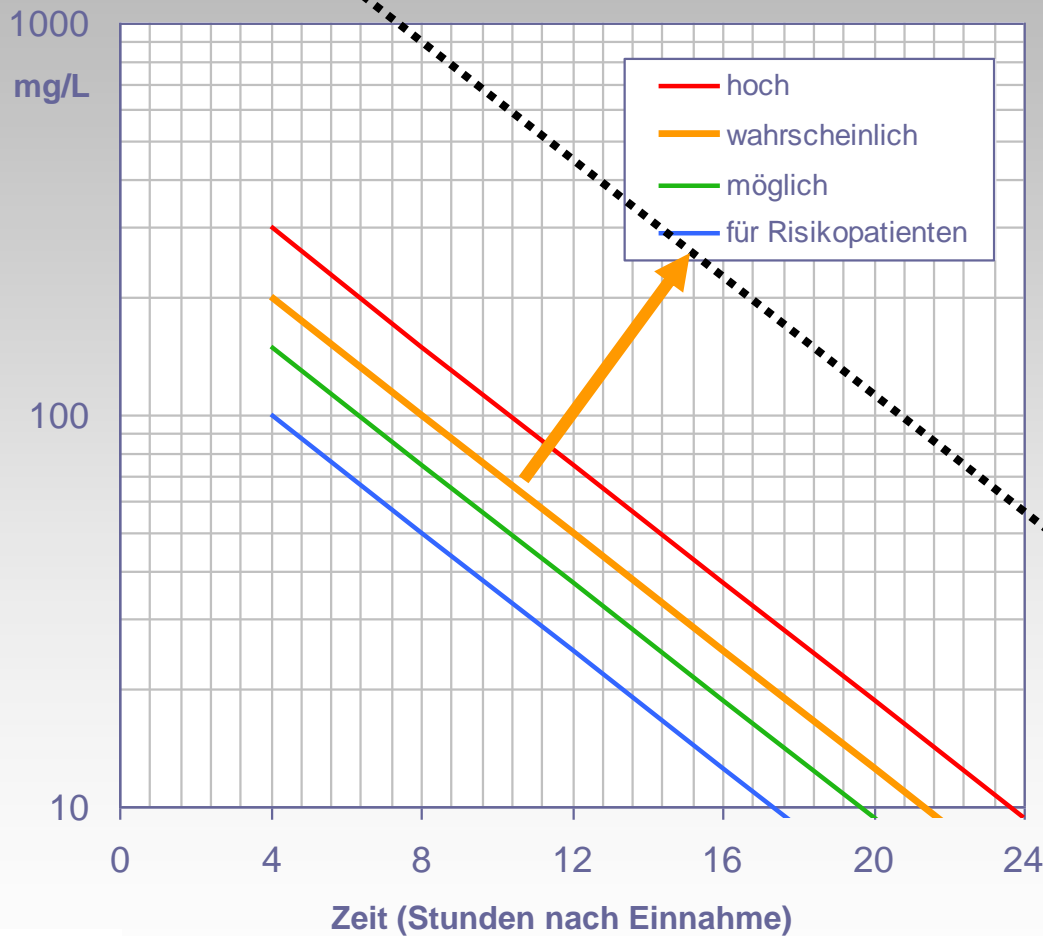
FALL 1 - 802'769 [SZ, 17.08.09 10:52]

- 14 J., w, 86 kg, suizidale Handlung
- 16 g Paracetamol + Alkohol
- am Folgetag mehrfaches Erbrechen
- „gesteht“ Lehrer am zweiten Tag Tabletteneinnahme
- Spitalaufnahme:
 - Subjektiv leichte epigastrische Schmerzen
- **wie weiter ?**

FALL 1 - 802'769 [SZ, 17.08.09 10:52]

- 14 J., w, 86 kg, suizidale Handlung
- 16 g Paracetamol + Alkohol
- am Folgetag mehrfaches Erbrechen
- „gesteht“ Lehrer am zweiten Tag Tabletteneinnahme
- Spitalaufnahme:
 - Subjektiv leichte epigastrische Schmerzen
- Befund:
 - Druckdolenz gesamtes Abdomen
- Labor:
 - ASAT 2814 U/L (N: <35/50 w/m), ALAT 4216 U/L (N: <35/50 w/m), INR 1.8 (N: 1.0), Faktor VII 29% (N: 60-150)
 - Paracetamol-Blutspiegel (32-34h p.i.): $64\mu\text{mol/L} = 9.7\text{ mg/L}$

PARACETAMOL - NOMOGRAMM



Umrechnung:

1 mg/L = 6.61 µmol/L
 1 µmol/L = 0.151 mg/L

Toxicity Line:

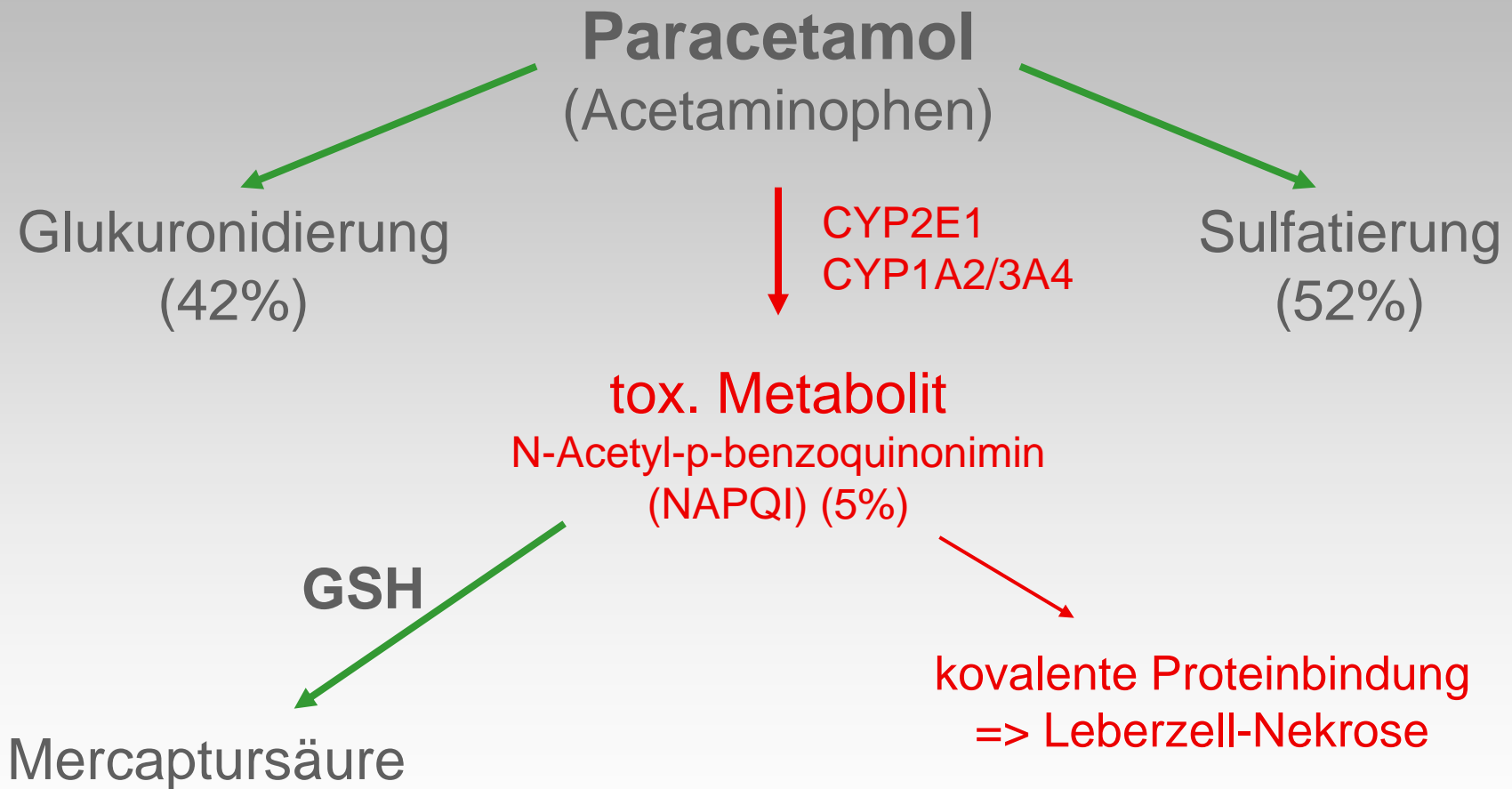
4h	1323 µmol/L
12h	331 µmol/L
4h	200 mg/L
12h	50 mg/L

Treatment Line:

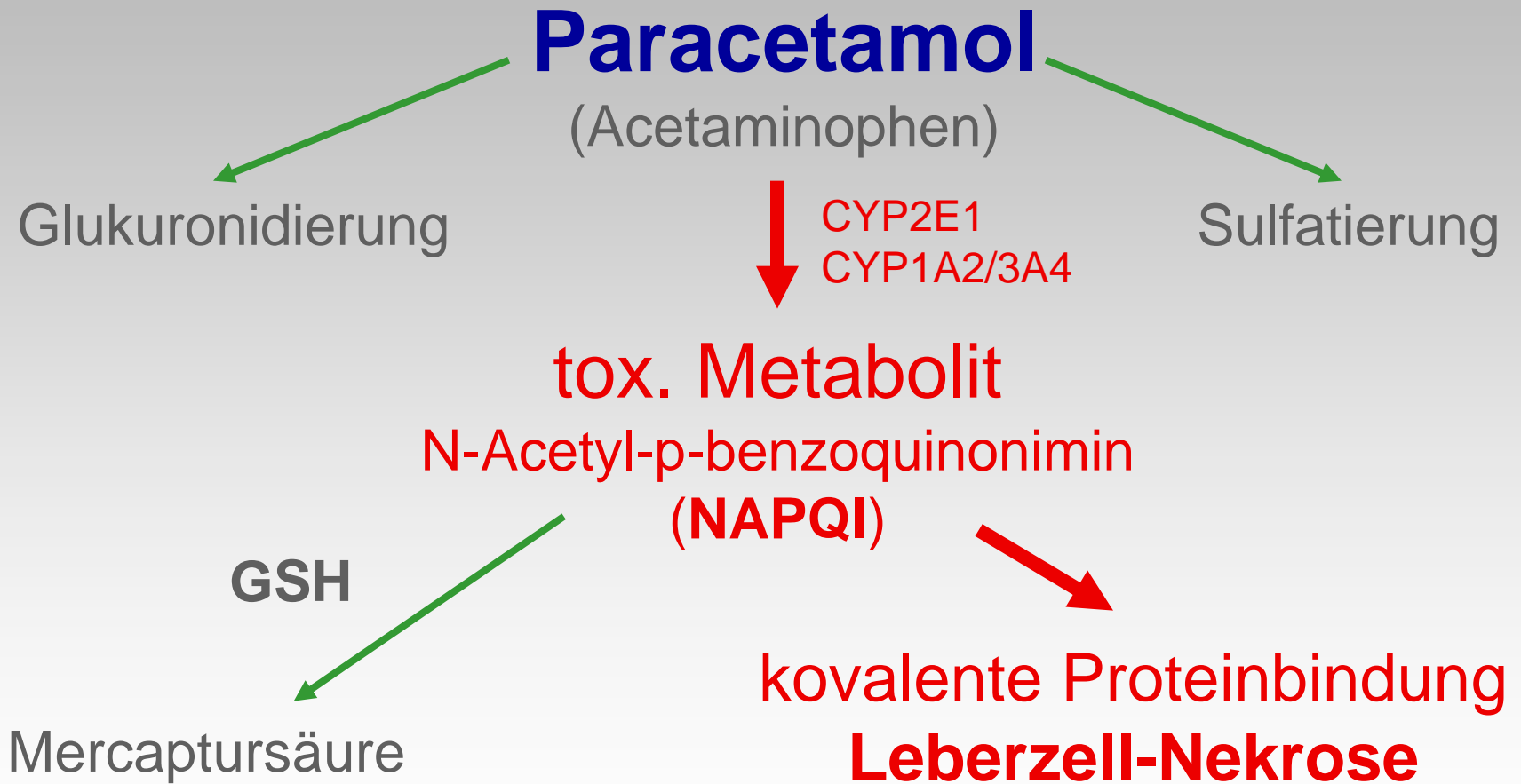
25% tiefer

32-34 h

PARACETAMOL - MECHANISMUS



PARACETAMOL - MECHANISMUS



PARACETAMOL - TOXIKOLOGIE

- **Toxizität:**
 - **Akut:** Erw.: 150 mg/kg bzw. 10g (Ausnahme: Risikofaktoren)
- (Risikofaktoren:
 - Lebererkrankungen
 - Malnutrition (Glutathion-Mangel)
 - Metabolismus induzierende Medikamente (Isoniacid, Rifampicin)
 - chron. Alkoholismus)
- **Symptome** (dreiphasiger Verlauf, Ziel-Org.: Leber,(Niere)):
 - symptomarme Initialphase, GI-Symptome (Nausea, Erbrechen)
 - Symptombesserung, nach ca. 20 h Transaminasen-Anstieg
 - nach ca. 2-4 Tagen Leberzellnekrose /-versagen ev. Niereninsuff.
- (Kinetik:
 - Plasmapeak nach 20 Min.- 3h. HWZ 1-3h (ther.), -12h (Überdosierung))

PARACETAMOL - TOXIKOLOGIE

■ Therapie:

- primäre Dekontamination (Aktivkohle) nur in besonderen Fällen
- **Paracetamolspiegel** frühestens 4h p.i.,
- **Labor:** Transaminasen, INR, Kreatinin (als Ausgangswert + Verl.)
- **N-Acetylcystein (NAC)** entsprechend Nomogramm nach Schema (Fluimucil[®]: SH-Donator korrigiert die Glutathion-Depletion)
 - < 8h p.i.: P-Spiegel abwarten (< 8h erhältlich),
ansonsten NAC starten
 - 8 – 24h p.i.: NAC starten, falls P-Spiegel unter treatment line und
Transaminasen < 2x Norm => NAC sistieren
 - 24 – 36h p.i.: NAC starten, falls P-Spiegel unter 10mg/l (= 66 µmol/l)
und Transaminasen < 2x Norm => NAC sistieren
 - > 36h p.i.: Transaminasen < 2x Norm => NAC nicht nötig
 - unbek. Zeit p.i.: frühest mögliche Zeit für Kalkulation verwenden

PARACETAMOL - MERKBLATT


- Zusammenfassende Information des STIZ:

>>> www.toxi.ch

willkommen bei toxi.ch - Windows Internet Explorer bereitgestellt von UniversitätsSpital Zürich

http://www.toxi.ch/ger/welcome.html

suchen



Notfall

Kurzportrait

Aktuelles

Wissenswertes

Prävention

Angebote

Für Ärzte / Apotheker

Wissenschaftliche Arbeiten

Links

Kontakt

FÜR ÄRZTE / APOTHEKER

Diese Seite darf nur von berechtigten Benutzern eingesehen werden.

Bitte geben Sie Namen und Passwort ein.

Name
medical

Passwort
●●●●●●●●

Ok

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum **Tox**


Internet 100%



PARACETAMOL - MERKBLATT

■ Zusammenfassende Information des STIZ:

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum
Centro Svizzero d'Informazione Tossicologica
Centre Suisse d'Information Toxicologique
Swiss Toxicological Information Centre



Paracetamolvergiftung

Stand 6. September 2010
K. Faber, C. Reichert, Chr. Rauber-Lüthy

Paracetamol (syn. Acetaminophen, APAP)


Einleitende Bemerkungen:

- Diese Empfehlungen gelten nicht für die mehrzeitige Einnahme und Retardpräparate.
- Zur Qualitätskontrolle seiner Richtlinien ist das STIZ auf ärztliche Verlaufsrückmeldungen angewiesen.

Inhalt

- A Metabolismus und klinischer Verlauf
- B Diagnostik
- C Therapie
 - 1 Aktivkohle
 - 2 N-Acetylcystein
 - a) Indikation
 - b) Vorgehen bei Beginn der Therapie
 - c) Vorgehen bei Beendigung des Verabreichungsschemas
- D Behandlungsschemata
- E Wirkungen und Nebenwirkungen von N-Acetylcystein
- F Risikofaktoren und Prognose

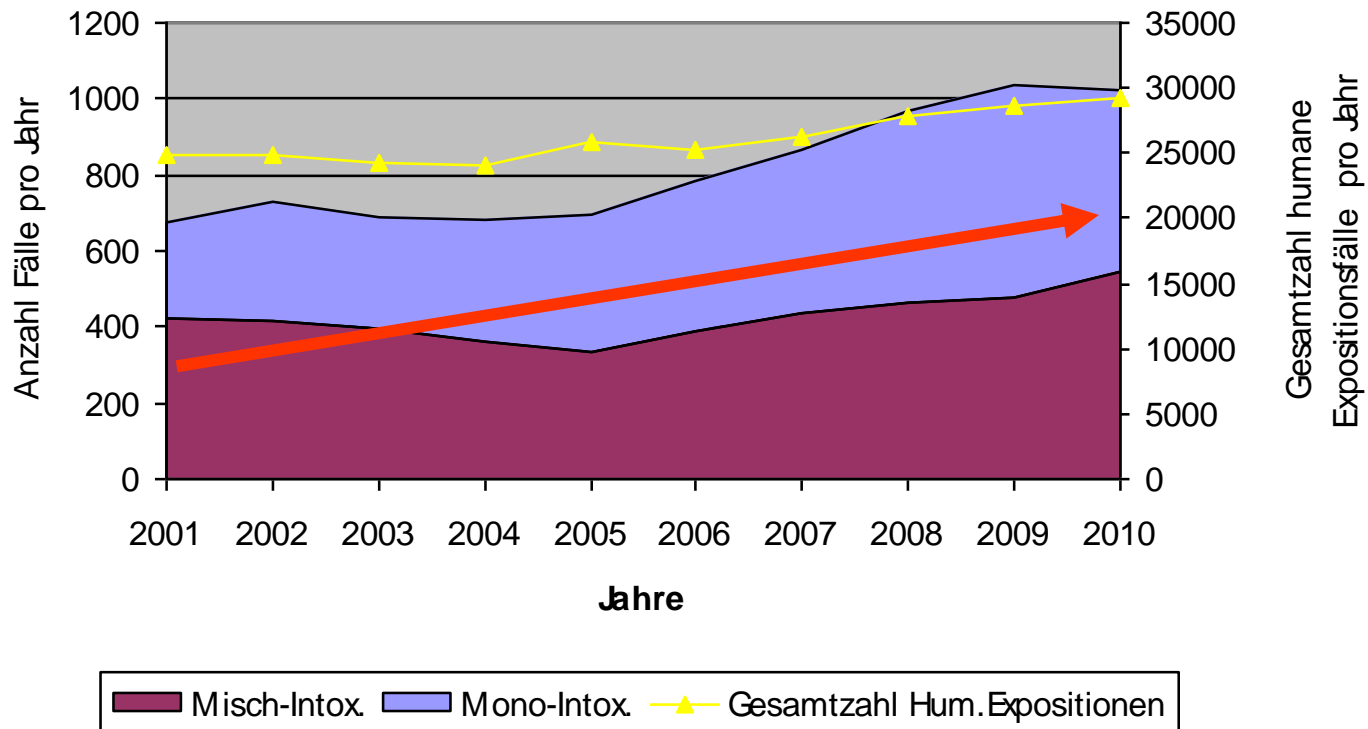
Literaturverzeichnis
Dosierungstabelle für Flui mucil 20%*
Rumack-Matthew-Nomogramm



PARACETAMOL - EPIDEMIOLOGIE

Paracetamol-Intoxikationen

(STIZ - 2001-2010 - n=8149)



FALL 1 - 802'769 [SZ, 17.08.09 10:52]

- 14 J., w, 86 kg, suizidale Handlung
- **16 g Paracetamol** + Alkohol
- **Therapie mit NAC**
- 5. Tag p.i.: Transaminasen deutlich rückläufig
- 9. Tag p.i.: Transaminasen fast normalisiert
- Insgesamt schwerer Verlauf, aber restitutio ad integrum

PARACETAMOL - T.H.M.

- Paracetamol-Vergiftungen sind die häufigsten Analgetika-Vergiftungen (3/d) und nehmen tendenziell zu
- Initial blande Symptomatik ≠ leichte Vergiftung
- Leberversagen und tödliche Verläufe sind mit erreichbaren Dosen (Verkaufskategorie C+D) möglich
- Mit **NAC** existiert ein Antidot mit sehr guter Wirkung und nur geringen UAW
- Die Therapieentscheidung ist komplex, muss einzelfallorientiert und sollte ggf. in Rücksprache mit dem STIZ erfolgen (-> Merkblatt Paracetamol => www.toxi.ch)

FALL 2 - 754'198 [BE, 10.03.08 18:22]

- 26 J., w, 66 kg, suizidale Handlung
- leere Blister: 20 g Acetylsalicylsäure + 1 g Quetiapin
- Anfrage einer psychiatrischen Klinik 30 Min. p.i.
- Patientin geht es gut

FALL 2 - 754'198 [BE, 10.03.08 18:22]

- 26 J., w, 66 kg, suizidale Handlung => **303 mg/kg KG**
- leere Blister: **20 g Acetylsalicylsäure** + 1 g Quetiapin
- Anfrage einer psychiatrischen Klinik 30 Min. p.i.
- Patientin geht es gut
- **wie weiter ?**

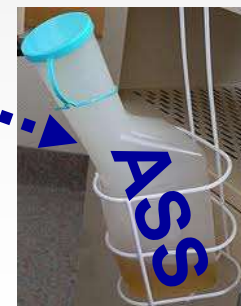
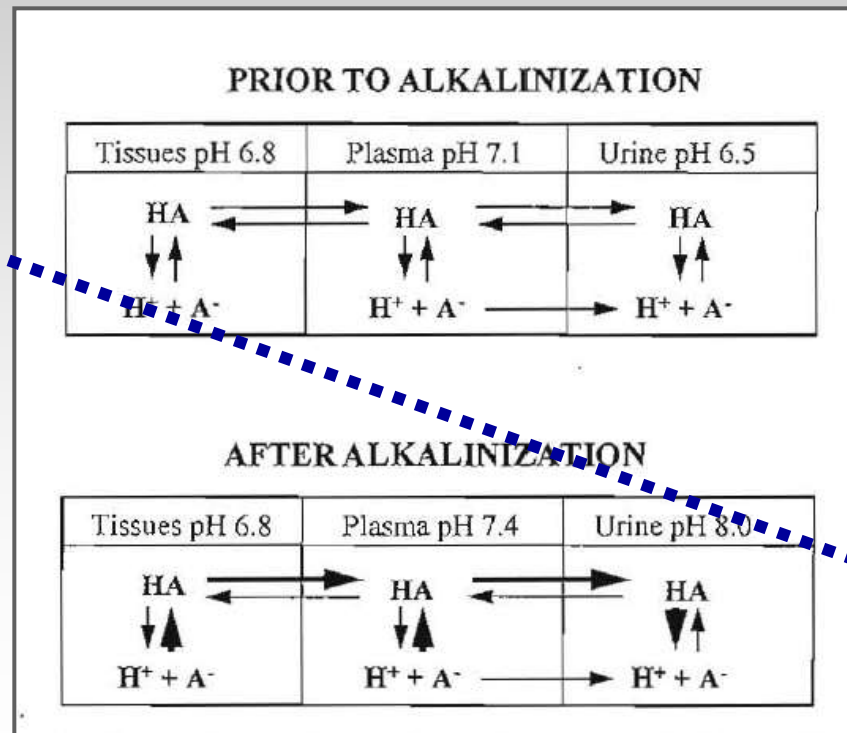
ACETYLSALICYLS. - TOXIKOLOGIE

- **Toxizität** (Erw., akute Exposition):
 - < 150-200 mg/kg => *leicht*
 - 200-300 mg/kg => *mittelschwer*
 - > 300 mg/kg => *schwer*
 - **Symptome:** (ZNS, Metabolismus)
 - *Leicht:* Nausea, Emesis, Abdominalschmerzen, Tinnitus, Hyperventilation mit resp. Alkalose, Lethargie, Dehydratation und Elektrolytverlust
 - *Mittelschwer:* o.g. + Hörverlust, Übererregbarkeit, Desorientiertheit, Fieber
 - *Schwer:* met. Azidosis (+ resp. Kompensation), Agitation, Konfusion, Koma, Konvulsionen, Hyperthermie, Lungenödem, Koagulopathie (DIC, ...), Hirnödem, schwere Dysrhythmien, schwere Elektrolyt- und BZ-Störungen
- => CAVE: plötzlich rasche Verschlechterung**

ACETYLSALICYLS. - TOXIKOLOGIE

- Therapie:
 - Vitalfunktionen stabilisieren
 - Dekontamination mit **Aktivkohle bis 4h p.i.**, ggf. mehrfach
 - Blut-Alkalinisierung (-> 7.45-7.50), Urin-Alkalin. (-> pH:8.0)
=> **Nabic**

CAVE: K+ ▼



ACETYLSALICYLS. - TOXIKOLOGIE


- **Therapie:**
 - **Vitalfunktionen** stabilisieren
 - Dekontamination mit **Aktivkohle bis 4h p.i.**, ggf. mehrfach
 - **Blut-Alkalinisierung** (-> 7.45-7.50), **Urin-Alkalin.** (-> pH:8.0)
 - Labor: **aBGA rep.**, ASS-Blutsp., BB, Leber, Niere, Ger., BZ, Elyte
 - **Hämodialyse** bei:
 - Persistierende ZNS Symptome (Delir, Lethargie, Krämpfe, Koma)
 - Progressive Verschlechterung der Vitalzeichen trotz adäquater Ther.
 - schwere Hyperventilation, schwere SB- oder Elektrolyt-Störungen
 - Niereninsuffizienz, Hepatotoxizität mit Gerinnungsstörungen
 - Lungenödem, Hypoxie
 - Spiegel > 100mg/dl auch ohne entsprechende Symptome
 - **CAVE bei Intubation:**
Fortsetzen der bedarfsadaptierten Hyperventilation

FALL 2 - 754'198 [BE, 10.03.08 18:22]

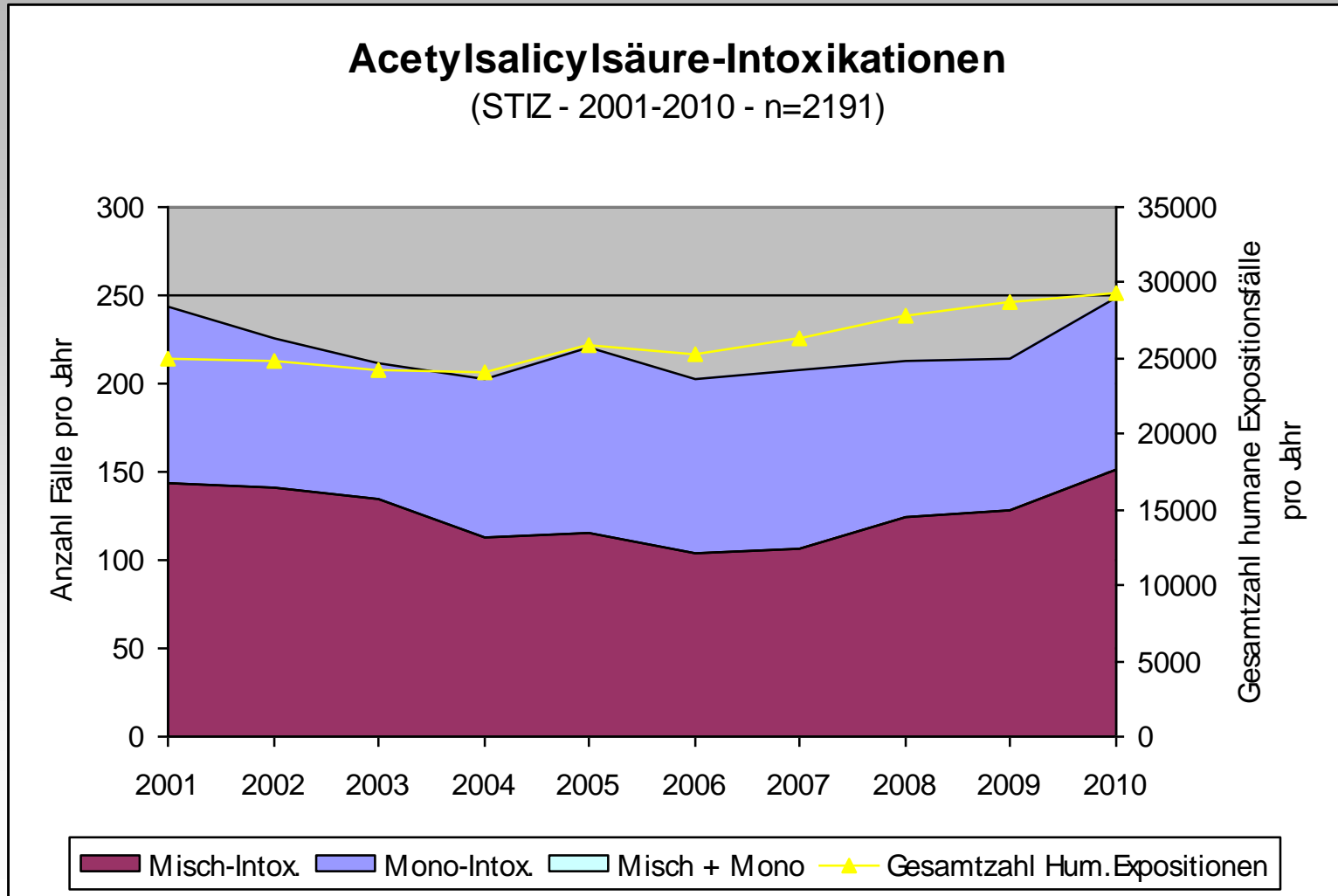
- 26 J., w, 66 kg, suizidale Handlung => **303 mg/kg KG**
- leere Blister: **20 g Acetylsalicylsäure** + 1 g Quetiapin
- Anruf im STIZ
- **Aktivkohle-Gabe** 50 Min. p.i. (in psych. Klinik)
- Verlegung ins somatische Spital
- Befund: Nausea, Hörverlust bds.
- Labor: resp. kompensierte met. Azidose, Hypokaliämie
- Salicylsäure 3.7 mmol/L = 511 mg/L (ther.: 0.2 – 2.2)

ACETYLSALICYLS. - MERKBLATT

■ Zusammenfassende Information des STIZ:

H. Kupferschmid ANTIDOT-MONOGRAPHIE		Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum BIKARBONAT B		
<h2>Natriumhydrogenkarbonat</h2>		B		
B. Anwendung zur Alkalinisierung des Urins als 2° Dekontaminationsmassnahme <i>(siehe auch: A. als Antidot bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva, C. Azidose-Korrektur)</i>				
Beschreibung:	<p>NaHCO₃, MG 84.01 Dalton. CAS – 144-55-8. BAG Giftklasse 5. ATC: 01B05CB04 Synonyme: Natriumbikarbonat, Natrii hydrogenocarbonas. Weisses, kristallines Pulver; löslich in Wasser, praktisch unlöslich in Ethanol. Beim Erhitzen der Substanz oder der Substanzlösung entsteht allmählich Natriumcarbonat (Na₂CO₃). Die 8.4% Lösung enthält 84 g/L Natriumbikarbonat. Achtung: Die Osmolarität der Lösung ist 2000 mOsm/L (Na 1000 mOsm/L, Bikarbonat 1000 mOsm/L).</p>			
Primäre Wirkungen:	<ol style="list-style-type: none">1. Alkalinisierung des Blutes (nur bei Verabreichung als Bolus) antagonisiert die kardiotoxischen Wirkungen trizyklischer Antidepressiva am Myokard.2. Natrium-Load: antagonisiert die kardiotoxischen Wirkungen trizyklischer Antidepressiva am Myokard.3. Alkalinisierung des Urins: fördert die renale Elimination schwacher Säuren.4. Azidosekorrektur			
Indikationen: (als Antidot)	Vergiftungen mit Salicylaten (relative Indikationen: Phenobarbital, Chlorophenoxy-Herbizide, Chlorpropamid)			

ACETYLSALICYLS. - EPIDEMIOLOGIE



FALL 2 - 754'198 [BE, 10.03.08 18:22]

- Therapie mit Nabic, i.v. Volumengabe
- Komplikationslose 2-tägige Intensivüberwachung
- Beidseitiger Hörverlust deutlich rückläufig

ACETYLSALICYLS. - T.H.M.

- Salicylate führen am dritthäufigsten innerhalb der Gruppe der Analgetika zu Vergiftungen
- Wichtiger diagnostischer Parameter ist die **BGA**
- Mittels **Alkalinisierung (Nabic)** wird ASS in die ionisierte Form übergeführt, womit die Verteilung ins ZNS vermindert und die Urin-Ausscheidung gefördert wird.
- Mit einer **raschen klinischen Verschlechterung** muss auch nach 12-24 h noch gerechnet werden
- Bei relevanten ASS-Vergiftungen mit der **NaBic-Gabe vor Intubation** beginnen und ein **hohes Atemminutenvolumen** ggf. mit der Beatmung fortsetzen
- Indikation zu **Hämodialyse** mit dem STIZ abstimmen

FALL 3 - 841'001 [BE, 09.10.10 01:07]

- 52 J., w, 130 kg
- Vorstellung beim Zahnarzt wegen starker Zahnschmerzen
- auf dem Heimweg Unwohlsein, Hemisyndrom links, epileptischer Krampfanfall
- im Beisein der Ambulanz zwei weitere generalisierte Krampfanfälle
- Schutzintubation bei GCS 7
- Stationäre Aufnahme mit Verd. auf zerebrale Erkrankung
- **wie weiter ?**

FALL 3 - 841'001 [BE, 09.10.10 01:07]

- CT Kopf + KM: unauffällig
- Labor: aBGA: pH 7.15, BE -13, Laktat 4.4 mmol/L
- Tox-Screening im Urin: unauffällig
- **wie weiter ?**

FALL 3 - 841'001 [BE, 09.10.10 01:07]

- 2.5h nach Schutzintubation wird Patientin wach und ist neurologisch unauffällig
- Extubation
- **wie weiter ?**

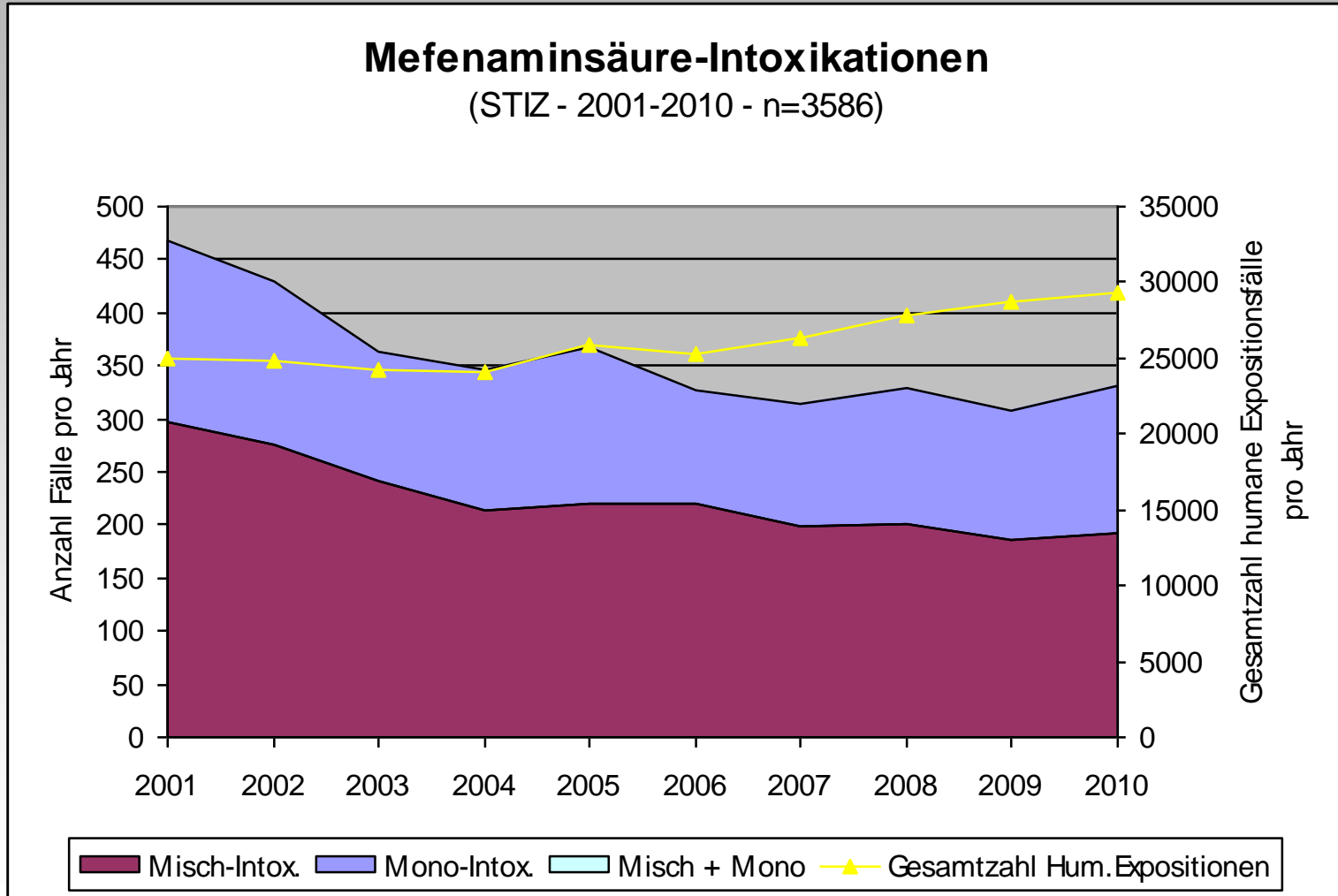
FALL 3 - 841'001 [BE, 09.10.10 01:07]

- **Anamnese:**
Patientin hatte wegen Zahnschmerzen vor dem Zahnarztbesuch über 9 h verteilt 9 Tabletten à 500 mg Mefenaminsäure eingenommen und vom Zahnarzt nochmals 500mg erhalten
- **Verlauf:**
unkompliziert, Normalisierung des Säure-Base-Haushalts, Entlassung der Patientin 12h nach Aufnahme

MEFENAMINSÄURE - TOXIKOLOGIE

- **Toxizität** (Erw., akute Exposition):
 - Ab **3.5 g** (= 7 Tabl. à 500 mg) schwere Verläufe möglich
- **Symptome:** (Ziel-Organe: ZNS, Metabolismus)
 - *Leicht:* Abdominalsymptome, Benommenheit, Tremor, Tachykardie, reversible Niereninsuffizienz (ab 12g)
 - *Schwer:* cerebrale Krampfanfälle, Koma, metabolische Azidose
 - Verlauf: Symptombeginn in der Regel innerhalb von 5h,
CAVE: Krampfanfälle selten auch erst nach 12h
- **Therapie:**
 - Vitalfunktionen sichern
 - ggf. Aktivkohlegabe innerhalb der 1 h
 - ggf. Benzodiazepine

MEFENAMINSÄURE - EPIDEMIOLOGIE



MEFENAMINSÄURE - T.H.M.

- Mefenaminsäure-Präparate führen am zweithäufigsten innerhalb der Gruppe der Analgetika zu Vergiftungen
- Im chronologischen Verlauf zeigt sich ein leichter Rückgang der Fallzahlen
- Mefenaminsäure hat eine sehr kleine therapeutische Breite und kann bereits ab **3.5 g (= 7 Tabletten à 500mg)** schwere Verläufe, mit Krampfanfällen und Koma verursachen
- **Überwachung für mindestens 12h p.i.**, da Plasmapeak bei Überdosierungen erst nach 8-12h eintritt (ther. Dosen: nach 1-3h)

ÜBERSICHT

- Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum
- Vergiftungen in der Schweiz
- Analgetika-Intoxikationen am Beispiel
 - Fall
 - Toxizität / Symptome
 - Therapie
 - Epidemiologie
 - Take home message
- Zusammenfassung

ZUSAMMENFASSUNG

- Etwa $\frac{3}{4}$ der Vergiftungsfälle mit analgetischen Präparaten wird durch die drei nachfolgend genannten Substanzen verursacht:
 - **Paracetamol** (Acetaminophen)
 - **Acetylsalicylsäure**
 - **Mefenaminsäure**
- Bei allen drei Substanzen muss mit schweren bis fatalen Verläufen gerechnet werden
- Bei Fragen kann das STIZ gerne 24/7 kontaktiert werden

24 STUNDEN / 365 TAGE

Schweizerisches **T**oxikologisches **I**nformations- **Z**entrum

- 145
- www.toxi.ch