

BBGes
Berlin

Institut für Toxikologie des BBGes
Kursus „Klinische Toxikologie“ zur Weiterbildung Fachtoxikologe/in (DGPT)
vom 28. September bis 2. Oktober 2009 in Berlin.

Wichtige Antidote

Torsten Binscheck

Antidote
T. Binscheck

Übersicht

- 1. Grundsätzliches zum Einsatz von Antidoten**
- 2. Wichtige Vergiftungen und ihre klinisch relevanten Antidote**
 - a) Paracetamol - N-Acetylcystein
 - b) Methanol, Glykole - Ethanol
 - c) Cholinesterasehemmstoffe - Atropin
 - d) Kohlenmonoxid – Sauerstoff
 - e) Opiate - Naloxon
 - f) Benzodiazepine - Flumazenil

2

Antidote
T. Binscheck

Generelles über Antidote

Antidote sind Substanzen, die eine Giftwirkung

- **verhindern**
- **aufheben**
- **verzögern**
- **oder abmildern können.**

*...und vor dem Einsatz eines Antidots
denken Sie immer daran:
Der Patient ist schon vergiftet!
H.-H. Wellhöner*

Zusätzlich senken sie u. U. das Risiko irreversibler Schädigungen.

Unverzichtbare Voraussetzung für den Einsatz von Antidoten ist immer die sichere Kenntnis des ursächlich für die Symptomatik verantwortlichen Fremdstoffes.

3

Antidote
T. Binscheck

Generelles über Antidote

Antidote wirken über die Beeinflussung der / des

- **Resorption**
- **Verteilung**
- **Zielstruktur** (kompetitiver oder funktioneller Antagonismus)
- **Metabolismus**
- **Ausscheidung**

der schädigenden Wirkung einer Fremdschubstanz entgegen.

4

Antidote T. Binscheck

Vergiftung mit Paracetamol

- **Paracetamol ist ein OTC-Analgetikum,**
Normaldosierung für Erwachsene: 500-3000 mg/Tag
- Bei einer einmaligen Ingestion von mehr als 150 mg/kg KG droht durch die Bildung eines sehr reaktionsfreudigen Stoffwechselproduktes nach 2 bis 4 Tagen ein fulminanter Leberzerfall.
- Ein einmal eingetretenes Leberversagen durch Paracetamol hat eine schlechte Prognose.
- Die parenterale Gabe des Antidots **N-Acetylcystein** innerhalb der ersten 24 Stunden nach Vergiftung verhindert diesen Leberzerfall durch eine Veränderung des Metabolismus von Paracetamol zuverlässig.

5

Antidote T. Binscheck

Vergiftung mit Paracetamol

a: Bei normaler Dosis:
Direkte Konjugation des Paracetamol und renale Elimination der Konjugate.

b: Bei Vergiftung: Bildung eines sehr reaktionsfreudiges Reaktionszwischenproduktes (*Benzochinonimin*) über *Cytochrom P450 IIE1*. Das Chinonimin wird mit Gluathion konjugiert und ausgeschieden.

Sind die Glutathion-Reserven der Hepatozyten erschöpft, reagiert das Chinonimin mit Strukturproteinen der Leberzelle: Leberzellnekrosen

Per Infusion verabreichtes **N-Acetylcystein** fungiert ersatzweise als SH-Donator und fängt das toxische Chinonim ab.

6

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Paracetamol

Problem:
Während der Frühphase (Zeitfenster für die Antidottherapie!) ist der vergiftete Patient weitgehend asymptomatisch.

Die **Indikation zur Therapie** mit N-Acetylcystein wird gestellt an Hand des **Serumspiegels** von Paracetamol und des zeitlichen Intervalls seit der Ingestion (siehe Nomogramm).

Alternativ gelten folgende Grenzwerte:
Therapie bei Serumspiegeln:
> 100 mg/l nach 4 Stunden
> 50 mg/l nach 8 Stunden
> 25 mg/l nach 12 Stunden

Antidote
T. Binscheck

Cholinesterase-Hemmstoffe

Übersicht über Vergiftungen mit Acetylcholinesterase-Hemmstoffen:

- a) Irreversible Hemmstoffe der neuronalen Acetylcholinesterase:**
Substanzen: Organische Phosphorsäureester (lipophil!)
 (z.B. *Parathion, Demethon-S-methyl* als Insektizide)
 (z.B. *Sarin, Soman, Tabun* als Nervenkampfstoff)
Wirkung über Tage und Wochen
- b) Reversible Hemmstoffe der neuronalen Acetylcholinesterase:**
Substanzen: Carbamate (polar!)
 (z.B. *Propoxur* als Insektizid)
 (z.B. *Neostigmin, Physostigmin* als Pharmaka)
Wirkung über Stunden, auch durch Cholinomimetika antagonisierbar

Antidote
T. Binscheck

Die cholinerge Synapse

① Cholinacetyltransferase
 ② Acetylcholinesterase
 ● Membrantransportmechanismen

Cholinerge Neurone sind:

- viele Neurone im ZNS
- alle präganglionären autonome Neurone
- alle postganglionär-parasympathischen Neurone
- viele Neurone des Darmnervensystems
- alle postganglionär-sympathischen Neurone zu den Schweißdrüsen
- alle Motoneurone zur Skelettmuskulatur

Antidote
T. Binscheck

Das cholinerge Syndrom

Synapse
 ACh
 Ach-Esterase
 Esterase-hemmer
 postsynapt. Membran

Durch eine Hemmung der neuronalen Acetylcholinesterase kommt es rasch zu einer endogenen Acetylcholinvergiftung in der Peripherie und im ZNS.

Die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und ist u. a. gekennzeichnet durch:

- Schweiss-, Speichel- und Tränenfluss
- Bronchiale Hypersekretion und Dyspnoe**
- Bradykardie
- Erbrechen, Stuhl und-Harnabgang
- Miosis, Akkomodationstörungen
- Krampfanfälle
- Tiefes Koma

Antidote
T. Binscheck

Atropin als Antidot bei cholinergem Syndrom

Esterase-
hemmer

Esterase-
hemmer

Atropin

Atropin ist kompetitiver Antagonist an m-Cholinozeptoren.

Rasche Injektion großer Dosen von Atropin (10-50 mg!) verdrängt das Überangebot an Acetylcholin von den postsynaptischen Rezeptoren.

Wirkung:
Unter der Injektion nehmen insbes. die bronchiale Hypersekretion, Speichel- und Tränenfluß sofort ab.

Zur weiteren Therapie muss Atropin über Tage bis Wochen kontinuierlich zugeführt werden, bis eine ausreichende Esteraseaktivität zurückgekehrt ist.

Weitere Maßnahme:
Gabe eines Esterase-Reaktivators (Obidoxim, Pralidoxim), der das Organophosphat vom aktiven Zentrum der Acetylcholinesterase ablöst und dadurch das Enzym reaktiviert.

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Methanol

Verschlucken von Methanol führt mit einer Latenz von wenigen Stunden zu einer sich rasch vertiefenden **metabolischen Azidose** und einer zunehmenden Anionenlücke.

Ein dauerhafter Ausgleich der Azidose durch Zufuhr von Natriumbicarbonat gelingt nicht, da offenbar kontinuierlich saure Verbindungen gebildet werden.

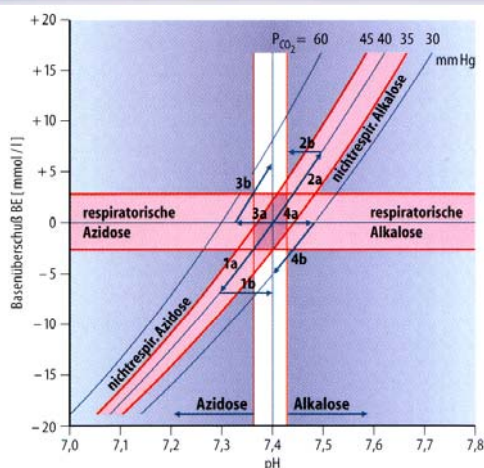
Klinisches Bild:
Vertiefte und beschleunigte Atmung
Müdigkeit, Benommenheit, schwankender Gang
Bewusstseinsverlust, Krampfanfälle, Koma
Komplikation: Sehnerv- und Retinaschädigung, Gefahr der Erblindung

Eine Antidottherapie ist indiziert ab 0,2 g Methanol / Liter Serum (= 0,2 Promille);

Lebensgefahr besteht u. U. bereits ab 0,4 g Methanol / Liter Serum.

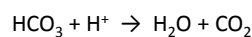
Antidote
T. Binscheck

Die nichtrespiratorische Azidose



Die Bildung organischer Säuren führt zu einer Abnahme des Blut-pH (Azidose).

Die überschüssigen Protonen verschieben das Gleichgewicht des Bicarbonat-Puffersystems:

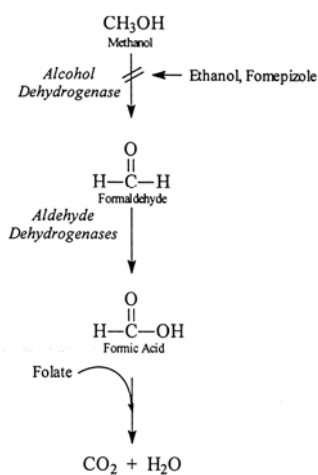


Reflektorisch steigt der Atemantrieb, um vermehrt CO_2 abzuatmen.

Dabei wird Bicarbonat verbraucht; es entsteht ein negativer „Basenüberschuß“ (BE: base excess).

Antidote
T. Binscheck

Der Mechanismus der Methanolvergiftung



- Aus dem eher ungiftigen Methanol entstehen durch körpereigenen Metabolismus toxische und stark saure Metabolite. (sog. „Giftung“)
- Diese Metabolite können nicht weiter verstoffwechselt werden sondern werden langsam über die Niere ausgeschieden.
- Erstmaßnahme:
Hemmung des Abbaus von Methanol durch die Alkoholdehydrogenase:
 - a) **Ethanol** (kompetitive Hemmung) oder
 - b) **Fomepizol** (nicht kompetitive Hemmung)

Antidote
T. Binscheck

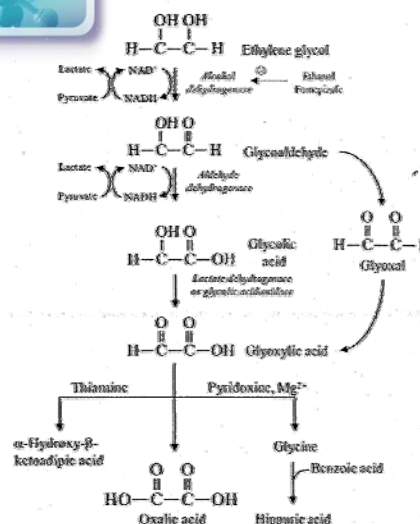
Vergiftung mit Ethylenglykol

In gleicher Weise wird bei Vergiftungen mit Ethylenglykol oder Diethylenglykol vorgegangen.

Hier entstehen auf dieselbe Weise u. a. die Zwischenprodukte **Oxalsäure, Glyoxylsäure und Glycolsäure.**

Hauptgefahren:

Terminale Niereninsuffizienz
Tetanie und Gerinnungsstörungen

Antidote
T. Binscheck

Ethanol ist Antidot bei Vergiftung mit Methanol und Ethylenglykol

- Die **orale oder intravenöse Gabe von Ethanol** stellt die Primärmaßnahme dar. Angestrebt wird eine Blutalkoholkonzentration von 1 – 1,2 g/L
- Wenn die Methanolkonzentration > 0,4 g/l und / oder bereits Visus- oder Nierenschäden anzunehmen sind, wird man zusätzlich rasch eine **Hämodialyse** anstreben.
- Die Hämodialyse entfernt sowohl Methanol als auch die giftigen Metabolite Formaldehyd und Ameisensäure sehr effektiv.
- Gleichzeitig kann die metabolische Azidose korrigiert werden.

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Opiate und Opioiden

Opiate (z.B. Morphin) und Opioiden (z.B. Tilidin, Methadon) lösen bei Überdosierung vital bedrohliche Symptome aus:

- Atemdepression**
- Bewusstseinsstörung (Koma)**
- (Miosis)**

Das Antidot Naloxon ist kompetitiver Antagonist an peripheren und zentralen μ -Opioidrezeptoren.

Die Substanz verdrängt kompetitiv andere Liganden von den μ -Opioidrezeptoren und hebt nach Injektion die Wirkung der über diesen Rezeptor vermittelten Opioidwirkungen innerhalb von Sekunden auf.

Vorsicht:
Naloxon hat mit ca. 2 Stunden eine deutlich kürze Halbwertszeit als die meisten anderen Opiate und Opioiden (z.B. Morphin: 8 Std.).

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Benzodiazepinen

- Vergiftungen mit Benzodiazepinen sind häufig.
- Benzodiazepine sind Agonisten an GABA_A-Rezeptoren im ZNS.
- Sie haben eine sedierende und schlafanstoßende Wirkung.
- Bei Vergiftungen schlafen die Patienten tief u.U. über mehrere Tage.
Störungen der Vitalfunktionen sind selten (Ausnahme: ältere Patienten)

Flumazenil ist kompetitiver Antagonist an peripheren und zentralen Benzodiazepinrezeptoren.

Die Substanz verdrängt kompetitiv andere Liganden von der Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor und hebt nach Injektion die Wirkung der über diesen Rezeptor vermittelten Wirkungen auf.

Vorsicht:
Flumazenil kann beim Benzodiazepinabhängigen einen akuten und lebensbedrohlichen Benzodiazepinentzug auslösen.
Die Halbwertszeit von Flumazenil ist deutlich kürzer als die der meisten Benzodiazepine.

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Digitalisglykosiden

- **Digitalisglykoside** besitzen eine sehr geringe therapeutische Breite.
- Quellen: Herzwirksame Arzneimittel, Fingerhut
- Bei Intoxikationen drohen insbesondere therapeutisch kaum beherrschbare Herzrhythmusstörungen.
- Zusätzlich anhaltende Bewusstseinsstörung und Gefahr von Krampfanfällen.

Therapeutische Maßnahmen:

1. Monitoring, Anlage eines passageren Schrittmachers, Defibrillationsbereitschaft
2. Rasche Magenspülung und orale Gabe von Cholestyramin
(Resorptionsverzögerung, Unterbrechung des enterohepat. Kreislaufs von Digitoxin)
3. Kontrolle und ggf. Substitution des Serumkalium

Antidote
T. Binscheck

Antidot: Fab₂-Fragmente gegen Digitalis

Intravenös verabreichte Fab₂-Fragmente vom Schaf gegen Digitalis binden Digitalismoleküle im Gefäßlumen.

Mechanismus:
Die Bindung der Digitalismoleküle an die Fab₂-Fragmente verzögert deren Umverteilung aus den Gefäßen in das Gewebe (Zielstruktur!).
Die intravasalen Immunkomplexe werden langsam abgebaut.

Das Diagramm zeigt die Interaktion zwischen Digitalis und Fab₂-Fragmenten. Eine horizontale grüne Linie trennt das Gewebe (oben) vom Gefäßlumen (unten). In beiden Bereichen sind Digitalismoleküle als Paare von hexagonalen Ringen dargestellt. Im Gefäßlumen sind Fab₂-Fragmente als blaue V-förmige Strukturen dargestellt. Pfeile zeigen die Bindung der Digitalismoleküle an diese Fragmente an. Ein Pfeil zeigt auch die Diffusion von Digitalis aus dem Gefäßlumen in das Gewebe an, was durch die Bindung an die Fab₂-Fragmente verzögert wird.

Antidote
T. Binscheck

Vergiftung mit Kohlenmonoxid

Quellen: Brandgase, Autoabgase, chemische Reaktionen

Kohlenmonoxid (CO) bindet mit ca. 270facher Affinität an das Hämoglobin der Erythrozyten und der Cytochrome der Atmungskette als Sauerstoff.

Folgen:

1. Eine niedrige Konzentration von CO (5-10 ppm) in der Atemluft setzt sich über lange Zeit mit dem Sauerstoff ins Gleichgewicht (langsame An- und Abflutung).
2. Das entstehende CoHb transportiert keinen Sauerstoff (Transportstörung).
3. Trotz ausreichender Sauerstoffzufuhr entsteht eine Gewebshypoxie.

Symptome:

Kopfschmerzen, Benommenheit, Lufthunger, rote Hautfarbe
Bei hohen Konzentrationen (> 50 ppm): rascher Bewusstseinsverlust, Koma, Krampfanfälle
Gefürchtet sind neurologische Spätschäden: Gedächtnisstörungen, Parkinson-Syndrom

Antidote
T. Binscheck

Antidot bei CO-Vergiftung ist Sauerstoff

Diagnostik: Messung des COHb

Therapie:

- Sofortige Gabe von 100% Sauerstoff bei Atmosphärendruck
- Rascher Übergang zur Überdruckbeatmung mit reinem Sauerstoff über Maske
- Bei COHb > 20% Indikation zur hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) in der Druckkammer

Mechanismus der Antidottherapie:

1. Ein Überangebot an O₂ verschiebt das Gleichgewicht vom COHb zurück zum OHb. (kompetitiver Antagonismus)
2. Die Überdruckbeatmung führt zur physikalischen Lösung von O₂ im Blutplasma (unabhängig vom Hb der Erythrozyten).
Dadurch kann die Gewebshypoxie schneller gebessert und chronische Schäden verringert werden.