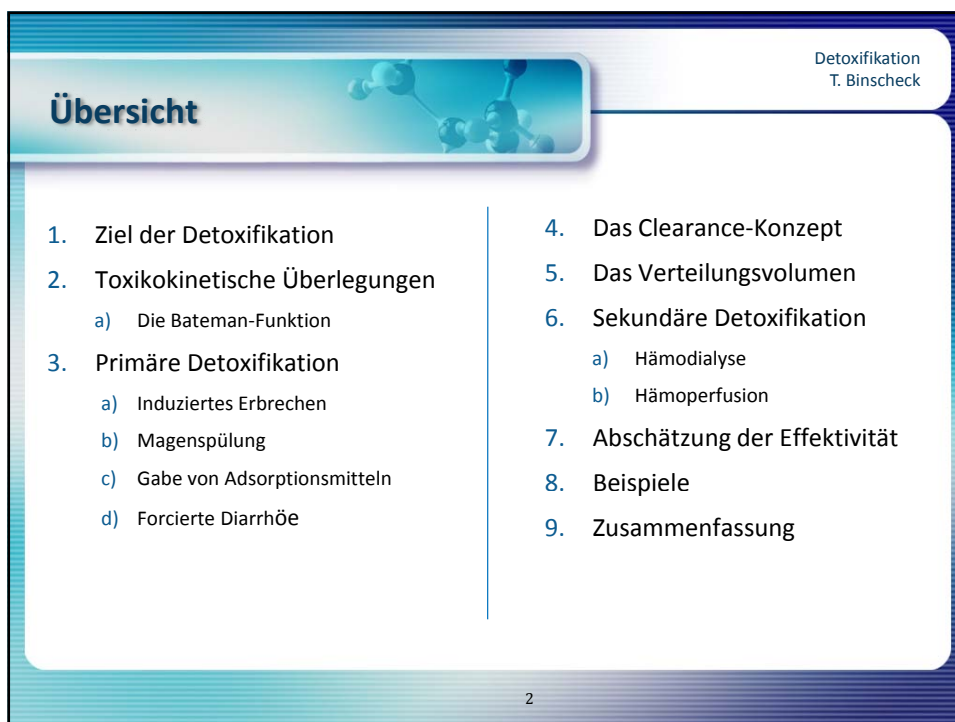


BBGes
Berlin

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

Detoxifikation

Torsten Binscheck
und
Dagmar Lampe



Detoxifikation
T. Binscheck

Übersicht

1. Ziel der Detoxifikation
2. Toxikokinetische Überlegungen
 - a) Die Bateman-Funktion
3. Primäre Detoxifikation
 - a) Induziertes Erbrechen
 - b) Magenspülung
 - c) Gabe von Adsorptionsmitteln
 - d) Forcierte Diarrhöe
4. Das Clearance-Konzept
5. Das Verteilungsvolumen
6. Sekundäre Detoxifikation
 - a) Hämodialyse
 - b) Hämooperfusion
7. Abschätzung der Effektivität
8. Beispiele
9. Zusammenfassung

2

Detoxifikation
T. Binscheck

Ziel der Detoxifikation

Die schädigende Wirkung von Fremdstoffen ist u.a. abhängig von

- der Höhe der Maximalkonzentration des Stoffes (im Blut) C_{max}
- der Dauer der Einwirkung (HWZ, AUC)

Ziel der Detoxifikation ist es, diese Parameter möglichst zu minimieren.

Dazu muss der zu erwartende Effekt des geplanten Verfahrens abgeschätzt und der Nutzen in Beziehung zu möglichen Risiken für den Patienten gesetzt werden.

3

Detoxifikation
T. Binscheck

Die Bateman-Funktion

Offenes 1-Kompartiment-Modell mit endlicher Invasions- und Eliminationskonstante

Depot

Invasion
 k_1

→

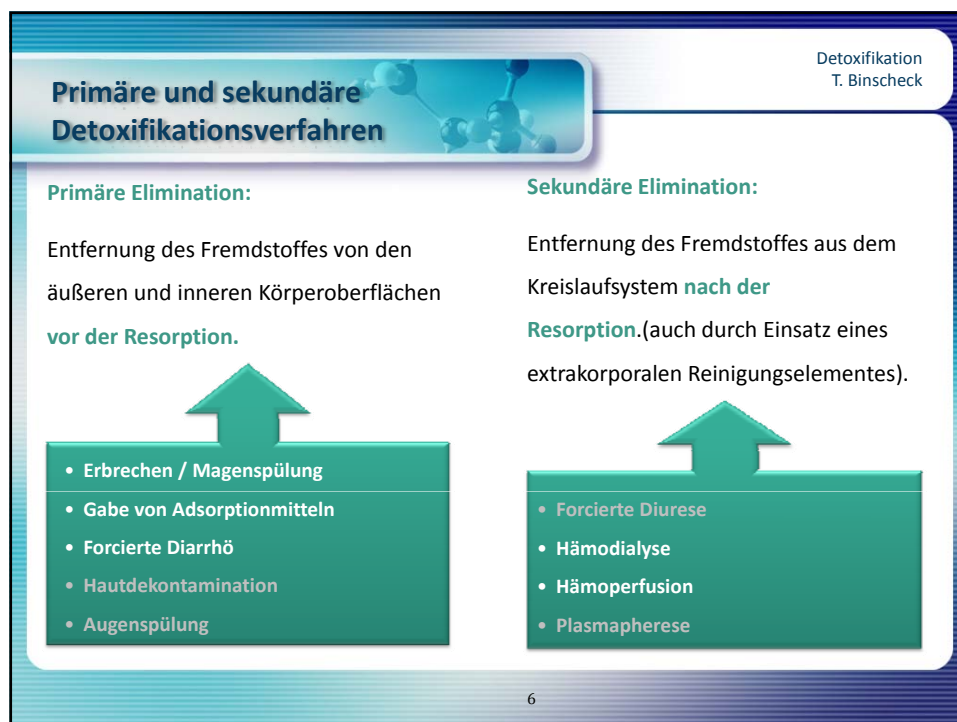
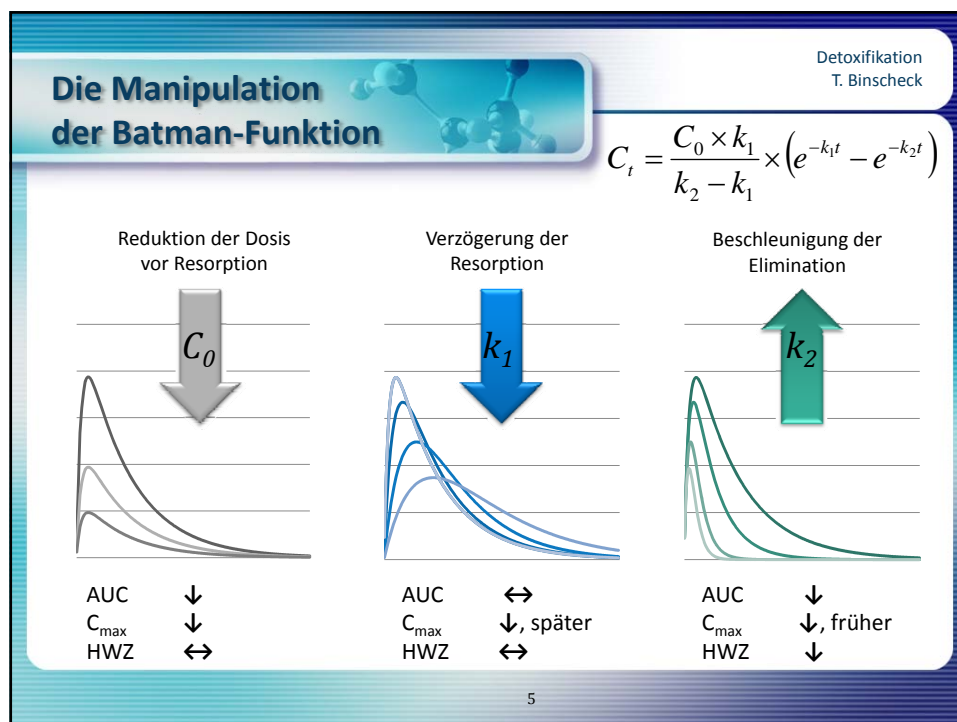
Kompartiment C

Elimination
 k_2

→

$$C_t = \frac{C_0 \times k_1}{k_2 - k_1} \times (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

4



Detoxifikation
T. Binscheck

Induziertes Erbrechen und Magenspülung

Über 90% aller akuten Vergiftungen basieren auf dem Verschlucken (Ingestion) eines Fremdstoffes.

Die Entfernung von Fremdstoffen aus dem Magen kann erfolgen durch:

1. **Auslösen von Erbrechen**
2. **Magenspülung**

Vorsicht:

Beide Verfahren sind nicht ohne Risiko wegen **bestehender Aspirationsgefahr** insbesondere bei bewusstseinsgetriebenen Patienten.

Daher **strenge Indikationsstellung:**

Sinnvolle Maßnahme bis maximal 2 Stunden nach Ingestion.

Effektivität: 50-80% der aufgenommenen Menge

7

Detoxifikation
T. Binscheck

Induziertes Erbrechen

Primär bei Kindern und minderschweren Ingestionen

Voraussetzung: Ungestörter Schluck- und Hustenreflex

Vorgehen:

- Orale Gabe von *Sirupus Ipecacuanae* (Emetin®) oder
- Mechanische Stimulation der Rachenhinterwand in Bauch- oder Linksseitenlage mit tief gelagertem Kopf.
- Nach erfolgtem Erbrechen **Überwachung** zur Aspirationsprophylaxe

Obsolet zum Auslösen von Erbrechen sind:

- Salzwasser (Gefahr der Hyponatriämie)
- Apomorphin (Blutdruckabfall)

8

Detoxifikation
T. Binscheck

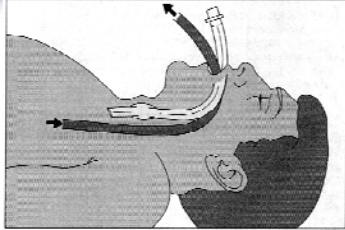
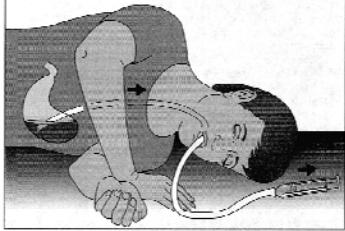
Magenspülung

Indikation zur Magenspülung:

- Patient ist nicht kooperationsfähig (oder –willig).
- Es besteht V. a. Ingestion einer gefährlichen Substanz in gefährlicher Dosis.
- Die Ingestion liegt höchstens zwei Stunden zurück.

Kontraindikationen:

- Ungenügender Aspirationschutz
- V. a. Blutung oder Perforation im oberen GIT

9

Detoxifikation
T. Binscheck

Gabe von Adsorptionsmitteln

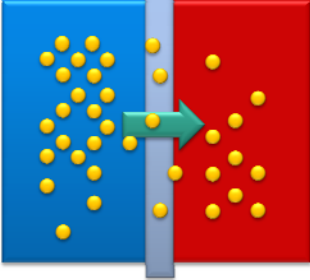
- Eine rasche Resorption bedeutet raschen und hohen Anstieg der Blutkonzentration des Fremdstoffs (C_{max} !) in den u.U. toxischen Bereich.
- Der nicht resorbierte Anteil des Fremdstoffs kann zur Ausscheidung gebracht werden (siehe forcierte Diarrhöe).
- Die meisten Fremdstoffe werden rasch und quantitativ erst im Dünndarm resorbiert.
- Die Entleerung des Magens erreicht nicht den Dünndarm.
- Einige Substanzen unterliegen einem **enterohepatischen** Kreislauf oder werden von der Dünndarmmukosa **aktiv sezerniert**.

10

Detoxifikation
T. Binscheck

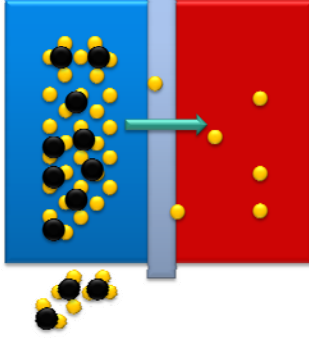
Gabe von Adsorptionsmitteln

Darmlumen *Blutgefäß*



Ohne Adsorptionsmittel ist eine rasche und vollständige Resorption wahrscheinlich.

Darmlumen *Blutgefäß*



Mit Adsorptionsmittel ist die Resorption verzögert und unvollständig, da nur der ungebundene Anteil der Dosis die Resorptionsbarriere überwinden kann.

11

Detoxifikation
T. Binscheck

Klinisch relevante Adsorptionsmittel

Adsorptionsmittel	Adsorbierte Substanzen
Medizinische Kohle (0,5 bis 1 gr. / kg KG)	Unspezifisch wirksam <i>nachgewiesen wirksam bei:</i> Trizyklischen Antidepressiva Barbituraten Antiepileptika Kalziumkanalblockern
Bentonit (Fuller's Earth)	Paraquat, Deiquat
Cholestyramin	Digoxin, Digitoxin
Kaliumhexacyanoferrat	(Komplexbildung mit) Thalliumionen im Darmlumen

12

Detoxifikation
T. Binscheck

Forcierte Diarrhöe

Die Gabe eines Adsorptionsmittels schafft letztlich zunächst nur ein „Retardpräparat“. Erst die Ausscheidung des gebundenen Fremdstoffes *via naturalis* bedeutet eine erfolgreiche primäre Elimination.

Durchführung:
Gabe von 15-20 gr. Glaubersalz (Na_2SO_4) in 100-150 ml Wasser p.o. oder über Sonde nach oder zusammen mit dem Adsorptionsmittel.
Ggf. wiederholte Gabe mit halber Dosis alle 4-6 Std. zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs.

Kontraindikationen und Probleme:
(V. a.) Ileus
Darmatonie bei Vergiftung mit Opiaten, Neuroleptika, Anticholinergika oder Kalziumkanalblockern.

13

Detoxifikation
T. Binscheck

Übersicht über sekundärer Eliminationsverfahren

Sekundär = Elimination eines Fremdstoffes **nach Resorption** aus dem Blut.

Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung:

Wirkprinzip	Organ	Verfahren
Steigerung der renalen Exkretion	Niere	Forcierte Diurese
Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs	Leber	Orale Gabe eines Adsorptionsmittels
Steigerung der Gesamtclearance		Hämodialyse Hämoperfusion

14

Detoxifikation
T. Binscheck

Der Clearance-Begriff

Eingangskonzentration C_{in} $\times 0,75 =$ Ausgangskonzentration C_{aus}

Blutfluss Fl_{in} $=$ Blutfluss Fl_{aus}

Eingangskonzentration C_{in} $=$ Ausgangskonzentration C_{aus} im Teilfluss A

Blutfluss Fl_{in} $\times (1 - 0,75) =$ Teilfluss B = Clearance

15

Detoxifikation
T. Binscheck

Der Clearance-Begriff

Bei Parallelschaltung extrakorporalen Eliminationsverfahren wird zur körpereigenen Clearance eine maschinelle Clearance (auch *Dialysance*) addiert.

$$CL_K + CL_E = CL_{ges}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{CL_{ges}} \times V_D$$

Die Clearance CL steht in direktem Zusammenhang mit der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ einer Substanz.

Je höher die Clearance CL, desto kürzer die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$.

16

Detoxifikation
T. Binscheck

Das Verteilungsvolumen V_D

17

Detoxifikation
T. Binscheck

Das Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen V_D ist eine Rechengröße.

Das Verteilungsvolumen V_D beschreibt die Größe eines fiktiven Volumens pro kg Körpergewicht, in dem sich eine bestimmte Menge eines Stoffes M mit der Plasmakonzentration c gelöst hat:

$$M = c \cdot V \Leftrightarrow V = \frac{M}{c}$$

Rechenbeispiel:

i.v.-Injektion von 100 mg Substanz bei 75 kg Körpergewicht

Nach Verteilung Entnahme einer Blutprobe und Bestimmung der Plasmakonzentration: 0,5 mg/l

Berechnung:
 $V_D = 100 \text{ mg} / 0,5 \text{ mg/l} = 200 \text{ l}$

Spez. Vert.-volumen: 2,67 l/kg

18

Detoxifikation
T. Binscheck

Prinzip der Hämodialyse

Schema des extrakorporalen Blutkreislauf

Quelle: Kuratorium für Heimdialyse, www.kfh.de

Blutfluss	200-300(-400 ml)/min
Dialysatfluss	500 ml/min
Dauer	4-5 Std.
Dialysatverbrauch	120-150 Liter
Dialysiertes Blutvolumen*	72 - 90 Liter
Dialysiertes Plasmavolumen#	39,6 – 49,5 Liter

* Bei einem Blutfluss von 300 ml/min # bei einem Hämatokrit von 0,45

19

Detoxifikation
T. Binscheck

Hämodialyse

Blut und Dialyseflüssigkeit werden im Gegenstrom geführt.

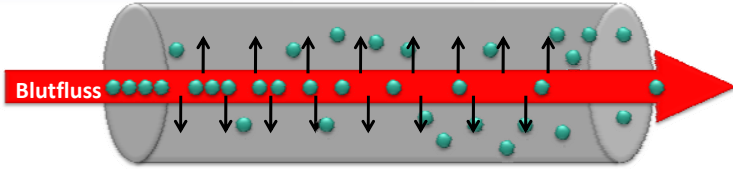
Die Kapillarmembran ist permeabel für Stoffe bis ca. 1000 d.

Konsequenz:
Nur der nicht plasmaproteingebundene Anteil eines Fremdstoffes kann durch HD eliminiert werden.

20

Hämo-perfusion

Detoxifikation
T. Binscheck



- Das Blut wird kontinuierlich durch eine Kartusche mit einem permeablen Bett aus dispersem Adsorptionsmittel (z.B. Aktivkohle, Amberlite® XAD4) gepumpt.
- Fremdstoffen werden auf Grund unpolare Wechselwirkungen (bei Kohle als Adsorptionsmittel) oder auf Grund ionischer Wechselwirkungen (bei Austauscherharzen) irreversibel gebunden.
- Der technische Aufbau und Ablauf sowie die toxikokinetischen Rahmenbedingungen sind nahezu identisch mit der der Hämodialyse.
- **Aber:**
Die Höhe der Plasmaproteinbindung einer Substanz spielt keine Rolle für die Effektivität des Verfahrens.

21

Indikation zur Hämodialyse und Hämo-perfusion

Detoxifikation
T. Binscheck

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- Identifizierung und Quantifizierung des Fremdstoffs im Blut
- Schwere Intoxikationserscheinungen
- Kenntnis der toxikokinetischen Parameter der Substanz
- Verfügbarkeit des geplanten Verfahrens

Toxikokinetische Basisparameter zur Abschätzung der Effektivität

Wahrscheinlicher Benefit bei	Hämodialyse	Hämo-perfusion
Verteilungsvolumen	Bis max. 4 Liter / kg Körpergewicht	
Plasmaproteinbindung	Bis max 50 %	unbeachtlich
Eliminations halbwertszeit	Bis max. 4 Stunden	

22

Abschätzung der Effektivität von HD und HP

Detoxifikation
T. Binscheck

Quantitative Betrachtung

Beispiel:
Substanz V_D 2 L/kg

Ca. 25% des Körperbestandes können in 4 Std. entfernt werden.

Blutfluss: 300 ml/min
(Hämatokrit: 0,4)

↓

Plasmafluss: 180 ml/min (10,8 L/Std.)
(Extraktionskoeffizient: 1,0)
(Plasmaproteinbindung: nicht limitierend)

↓

43,2 Liter
(Körpergewicht 70 kg)

↓

Ein Volumen von 0,62 L/kg Körpergewicht kann in 4 Std. gereinigt werden.

Zeitliche Betrachtung

(Körpergewicht 70 kg)
 $CL_E = 2,57 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{CL_{Sp} + CL_E} \times V_D$$

23

Beispiel: HD bei Vergiftung mit Amitriptylin

Detoxifikation
T. Binscheck

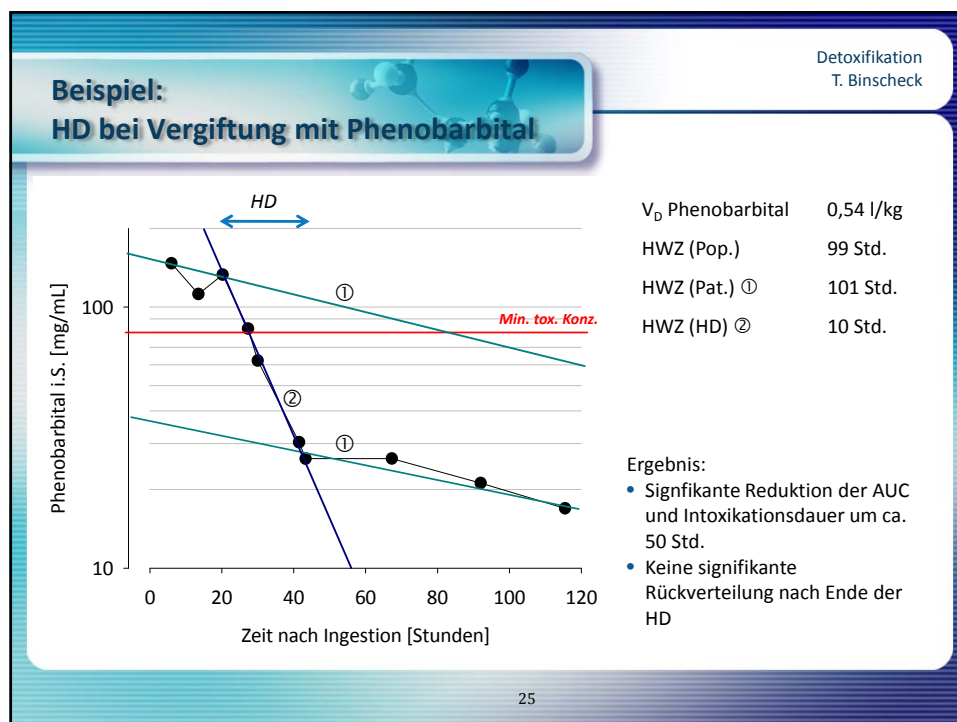
Zeit nach Ingestion [Stunden]

V_D Amitriptylin	14 l/kg
HWZ (Pop.)	16 Std.
HWZ (Pat.) ①	33,5 Std.
HWZ (HD) ②	6 Std.

Ergebnis:

- Keine signifikante Reduktion der AUC und Intoxikationsdauer
- Phänomen der Rückverteilung nach Ende der HD

24



Detoxifikation
T. Binscheck

Zusammenfassung I

Detoxifikationsverfahren sollen die Schwere und Dauer einer schädigenden Fremdstoffwirkung reduzieren.

Sie werden in **primäre** und **sekundäre** Detoxifikationsverfahren unterteilt:

- Primär:** Giftentfernung vor der Resorption
(Magenentleerung, Adsorptionsmittel, Diarrhöe)
- Sekundär:** Giftentfernung nach der Resorption aus dem Blut
(Hämodialyse, -perfusion, forcierte Diurese, Plasmapherese)

Primäre Detoxifikationsverfahren wirken durch eine Reduktion der Gesamtdosis und Verzögerung der Invasion (=Resorption).

Sekundäre Detoxifikationsverfahren führen zu einer Steigerung der Gesamtclearance und damit Verkürzung der Halbwertszeit.

26

Detoxifikation
T. Binscheck

Zusammenfassung II

Detoxifikationsverfahren sind invasiv und es muss eine fallabhängige Indikation für ihren Einsatz gestellt werden. Dies gilt insbesondere für sekundäre Detoxifikationsverfahren.

Voraussetzung für den Einsatz primärer Detoxifikationsverfahren sind:

- a) Verdachtsdiagnose des Fremdstoffs
- b) Kenntnis des Expositionszeitpunktes
- c) Fehlen von Kontraindikationen

27

Detoxifikation
T. Binscheck

Zusammenfassung III

Voraussetzung für den Einsatz sekundäre Detoxifikationsverfahren sind:

- a) **Identifizierung und Quantifizierung des Fremdstoffes**
- b) **Geeignete toxikokinetische Parameter der Substanz**
- c) Schwere Symptome
- d) Fehlen von Kontraindikationen (Blutung , etc.)

28