

 **GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit**
in der Helmholtz-Gemeinschaft



Weiterbildung Fachtoxikologin / Fachtoxikologe

Allgemeine Kursinformationen | Koordinierungszentrum | Teilnehmertätigkeiten | Anmeldung
Kursangebot 2006 | Kursbeschreibungen | Fachtoxikologe DGPT | Links | Kontakt | Home

Kurs „Klinische Toxikologie“
Zentrum Pharmakologie und Toxikologie,
Klinisch-toxikologisches Labor - Gifteinformationszentrum Nord
Universität Göttingen
05. - 09. September 2011

ARZNEIMITTEL - VERGIFTUNGEN II

Dr. med. Helmut Hentschel
Gemeinsames Gifteinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern,
Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen

Kardiovaskuläre Arzneimittel

... werden eingesetzt zur Behandlung


- **der Herzinsuffizienz**
- **von Herzrhythmusstörungen**
- **der koronaren Herzkrankheit (KHK)**
- **der Hypertonie**
- **der Hypotonie**
- **von Durchblutungsstörungen**

Die Vorschädigung des Herz-Kreislaufs kann sich auf den Schweregrad und den Verlauf einer Vergiftung entscheidend auswirken !

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Vergiftungen können zu einer vitalen Bedrohung führen durch

- **Hypotonie**
Blutdruck
systolisch < 100 mmHg
- **Hypertonie**
Blutdruck
systolisch > 160 mmHg

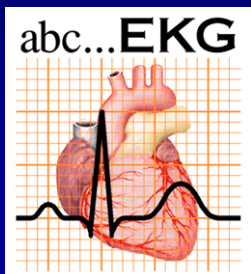


Kardiovaskuläre Arzneimittel

Vergiftungen können zu einer vitalen Bedrohung führen durch

▪ **Herzrhythmusstörungen**

- Bradykardie
HF < 60/min
- Tachykardie
HF > 100/min
- Extrasystolie
- Kammerflimmern
- Asystolie



Kardiovaskuläre Arzneimittel

Vergiftungen können zu einer vitalen Bedrohung führen durch

▪ **kardiogenen Schock infolge Pumpversagen (Low-output-Syndrom)**



ACE-Hemmer und AT1-Blocker

- Mittel der 1. Wahl zur Behandlung der Herzinsuffizienz
- Behandlung der Hypertonie zur Mono- od. Komb.therapie

▪ **Toxizität**

Wirkstoff	DDD	TMD	tox. Dosis
Captopril	50 mg	150 mg	leicht bis 7.500 mg
Losartan	50 mg	100 mg	bis 1.000 mg symptomlos

▪ **Symptome der Vergiftung**

- Schwere Vergiftungen sind selten !
- Hypotension, Bradykardie
 - Hyperkaliämie
 - Husten, Angioödem



ACE-Hemmer und AT1-Blocker

■ Toxikokinetik

Wirkstoff	Wirk.eintr.	Wirk.max.	Wirk.dauer	HWZ
Captopril	30 min	30-90 min	8-12 h	2 h
Losartan		60 min	24 h	2 h
			akt. Met.	7 h

■ Therapie der Vergiftung

- primäre Giftentfernung: KOHLE
- sekundäre Giftentfernung nicht indiziert
- Infusionstherapie (Volumen); (Katecholamine)

ACE-Hemmer und AT1-Blocker

Angioödem

■ Häufigkeit

0,1-0,2 % bei ther. Anwendung;
betroffen sind typischerweise
Gesicht, Lippen u. Wangen,
seltener Pharynx, Larynx u. Zunge



■ Therapie des Angioödems

- Adrenalin, Antihistaminika (Clemastin od. Diphenhydramin)
- Glukokortikoide (Prednisolon)
- im Extremfall Tracheotomie und Intubation

Quelle: S. R. Vavricka, P. E. Ballmer, A. Haller: Angioödem der Zunge nach ACE-Hemmer-Therapie. Schweiz Med Forum Nr. 6.6. Februar 2002, 131

Beta-Rezeptorenblocker

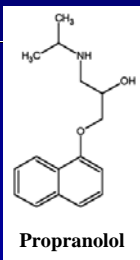
- Behandlung der Hypertonie zur Mono- od. Komb.therapie
- Behandlung der der KHK u. der Herzinsuffizienz (mit Einschr.)

■ Toxizität

Wirkstoff	DDD	TMD	tox. Dosis
Propranolol	160 mg	640 mg	> 1.000 mg
Metoprolol	150 mg	200 mg	> 1.000 mg

■ Symptome der Vergiftung

- Hypotension, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, kardiogener Schock, Asystolie
- Krampfanfälle, Koma, Atemstillstand
- Bronchospasmus
- Hyperkaliämie, Hypoglykämie



Beta-Rezeptorenblocker

Toxikokinetik

Wirkstoff	Wirk.eintr.	Wirk.max.	Wirk.dauer	HWZ
Propranolol	60-120 min	2-4 h	NN	3-6 h
Metoprolol	60 min	1,5-2 h	3-6 h	3-7 h

Therapie der Vergiftung

- primäre Giftentfernung: Magenspülung, KOHLE
- sekundäre Giftentfernung ineffektiv
- Infusionstherapie (Elektrolyte, Glucose);
- Atropin, Schrittmacher, Katecholamine, Glucagon
[Insulin/Glucose; Lipid Rescue]
- Alkalisierung mit NaHCO₃, Magnesiumsulfat
- Intubation und Beatmung, Diazepam
- Bronchospasmolytika

Calciumantagonisten

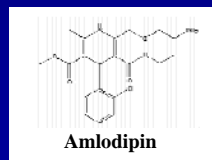
- Behandlung der Hypertonie u. der KHK zur Mono- od. Komb.therapie

Toxizität

Wirkstoff	DDD	TMD	tox. Dosis
Amlodipin	5 mg	10 mg	> 50.....150 mg
Verapamil	240 mg	480 mg	> 850...1.000 mg

Symptome der Vergiftung

- Flush, Hypotension, Bradykardie, kardiogener Schock, Asystolie
- Übelkeit, Erbrechen
- Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Koma, Krampfanfälle
- metabolische Azidose, Hyperglykämie, Hypokaliämie



Calciumantagonisten

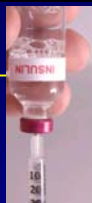
Toxikokinetik

Wirkstoff	Wirk.eintr.	Wirk.max.	Wirk.dauer	HWZ
Amlodipin	6 h	9-12 h	24-48 h	30-50 h
Verapamil	30-120 min	2 h	6-8 h	(2-)7-8 h

Therapie der Vergiftung

- primäre Giftentfernung:
(Magenspülung), KOHLE; bei ret. Präp. WBC erwägen
- sekundäre Giftentfernung: wdh. KOHLE erwägen
- Infusionstherapie (Elektrolyte, Glucose);
- Calciumgluconat, Katecholamine, Glucagon
- Hyperinsulin-Euglycämie (HIE)-Behandlung; Lipid-Rescue;
- weitere sympt. Maßnahmen vgl. Beta-Rezeptorenblocker

Hyperinsulin-Euglycämie (HIE)-Behandlung



- **Indikationen**
 - **Kardiogener Schock**, der mit anderen Behandlungsmaßnahmen nicht zu beheben ist
- **Mechanismus**
 - im Einzelnen unbekannt; Verbesserung der metabolischen Situation des Myokards (Glucoseaufnahme; Hemmung des FFS-Abbaus).
- **Dosierung**
 - initial von Insulin 0,5-1 IE/kg u. Glucose 50 % 50 ml;
 - Dauerinfusion: Insulin 0,5-1 IE/kg/h u. Glucose 0,5-1 g/kg/h unter engmaschiger Kontrolle von Blutzucker und Kalium auch nach Beendigung der Insulininfusion

Quelle: Mégarbane B, Kanyo S, Baud FJ. The Role of Insulin and Glucose (Hyperinsulinaemia/Euglycaemia) Therapy in Acute Calcium Channel Antagonist and β -Blocker Poisoning. Toxicological Reviews 2004; 23: 4, 215-222

Infusion von Lipidemulsionen - Lipid Rescue®



- **Indikationen**
 - Heilungsversuch bei **therapierefraktären Herzrhythmusstörungen** durch lipophile Pharmaka
- **Mechanismus**
 - Umverteilung der Noxe in die Lipidphase bewirkt einen rascheren Abfall der Konzentration im Gewebe (lipid sink hypothesis)
- **Dosierungsschema nach WEINBERG**
 - initial 1 ml/kg Lipofundin® 20% innerhalb 1 min; bis zweifache Wiederholung in Intervallen von 3 bis 5 min.
 - Dauerinfusion: 0,25 ml/kg/min bis die hämodynamische Stabilität wiederhergestellt ist; Dosissteigerung > 8 ml/kg ist nicht sinnvoll.

Quelle: Ott K. Lipidlösungen zur Therapie der Lokalanästhetikaintoxikation (LipidRescue™). Anaesthesist 2010; 59(6):575-586; Weinberg G. Lipid Rescue Resuscitation from Local Anaesthetic Cardiac Toxicity. Toxicol Rev. 2006;25(3):139-45.

Fallbericht - Martens 2000

- **Anamnese**

49-jähriger Mann; Zustand nach Myokardinfarkt vor 6 Jahren; Dauermedikation mit **Atenolol**, **Nifedipin**, **Acetylsalicylsäure** und **Lovastatin**; wird von der Ehefrau benommen und kreidebleich in der Wohnung aufgefunden; suizidale Ingestion vor 4 Std.;
- **Symptome und Befunde**

Zyanose; Puls schwach; Blutdruck nicht messbar; Lunge: Spontanatmung, Rasselgeräusche beidseits; EKG: Bradykardie (Hf 45/min);
- **Diagnose**

Kardiogener Schock mit Linksherzinsuffizienz; Lungenödem;

Quelle: Martens F. Leitsymptom - Niedriger Blutdruck. Der toxikologische Notfall. Notarzt 2000; 16(5): 165-166

Fallbericht - Martens 2000

Therapie

Notarzt: Atropin wirkungslos; Dopamin; Noradrenalin;
Klinik: Intubation/Beatmung; transvenöser Schrittmacher;
nasogastrale Sonde: Magensaft ohne Tabl.reste; keine
Magenspülung; 100 g Aktivkohle + 50 g Natriumsulfat;
weiter Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin in sehr hoher Dosis;
2 x venösen Hämoperfusion über 6 h; Hämodialyse;

Verlauf

Multiorganversagen mit Beteiligung von Lunge und Niere; erst
nach 24 h kann der Blutdruck um 130 mm Hg systolisch
stabilisiert werden; Urinausscheidung kommt wieder in Gang;
weitere 18 d Intensivtherapie.

Quelle: Martens F. Leitsymptom - Niedriger Blutdruck. Der toxikologische Notfall. Notarzt 2000; 16(5): 165-166

Diuretika

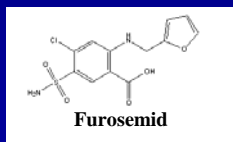
- Behandlung der Hypertonie und der chron. Herzinsuffizienz
sowie von Ascites und bei chron. Niereninsuffizienz

Toxizität

Wirkstoff	DDD	TMD	tox. Dosis
Furosemid	40 mg	600 mg	?
HCT	25 mg	200 mg	?

Symptome der Vergiftung

- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- **Wasser- u. Elektrolytverluste**
→ Hypotension, Delir
- Hypokaliämie → Herzrhythmusst.
- Hypocalcämie, Hypomagnesiämie
→ Tetanie, Hyperglykämie



Diuretika

Toxikokinetik

Wirkstoff	Wirk.eintr.	Wirk.max.	Wirk.dauer	HWZ
Furosemid	30-60 min	1-2 h	6-8 h	30-120 min
HCT	1-2 h	4-6 h	6-12 h	2-3 h

Therapie der Vergiftung

- primäre Giftentfernung: KOHLE
- sekundäre Giftentfernung: keine Daten
- Volumen- u. Elektrolytsubstitution (insbesondere Kalium)

Digitalisglycoside

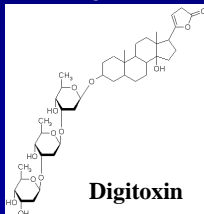
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Toxizität

Wirkstoff	Sätt.dosis	Erhalt.dosis	pot. let. Dosis
Digitoxin	0,6-1,2 mg	0,07 mg	>3 mg
Digoxin	0,8-1,2 mg	0,25 mg	>5 mg

Symptome der Vergiftung

- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, VES, Asystolie
- Hyperkaliämie
- Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krampfanfall, Sehstörungen



Digitalisglycoside

Toxikokinetik

Wirkstoff	Wirk.eintr.	Wirk.max.	Wirk.dauer	HWZ
Digitoxin	180-360 min	2-10 h	14-21 d	7-9 d
Digoxin	90-180 min	4-6 h	7 d	33-36 h

Therapie der Vergiftung

- primäre Giftentfernung: (Magenspülung), KOHLE;
- sekundäre Giftentfernung: wdh. KOHLE erwägen
- **Antidottherapie**
mit Digitalis-Antidot (80 mg AK/mg Glycosid)
- NaHCO₃ 1 mmol/kg od. Insulin/Glucose
- Atropin, (Schrittmacher), Lidocain, Phenytoin

Digitalis-Antidot DigiFab®



Indikationen

- manifeste vital bedrohliche Herzrhythmusstörungen
- Hyperkaliämie: Kalium i.S. > 5,5 mmol/l
- Ingestion einer vital bedrohlichen Dosis u./od. sehr hoher Glycosidspiegel
- Patienten im höheren Lebensalter (> 60 J), mit kardialer Erkrankung (KHK) u. vorbestehender Digitalisierung

Berechnung der äquimolaren Dosis

Körperbestand von Digoxin:

$$Cs \text{ (ng/ml)} \times 5,6 \times KG \text{ (kg)} / 1000 = \text{mg Digoxin}$$

Körperbestand von Digitoxin:

$$Cs \text{ (ng/ml)} \times 0,56 \times KG \text{ (kg)} / 1000 = \text{mg Digitoxin}$$

Fallbericht - Martens 2005

- **Anamnese**
74-jährige Frau; Verwirrtheit, wdh. Erbrechen, kann sich nicht auf den Beinen halten; aufgefundene Medikamente: Digoxin, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Acetylsalicylsäure, Knoblauchpillen, nichtsteroidale Antiphlogistika,
- **Symptome und Befunde**
Hämatome; Blutdruck 170/95 mmHg, Hf 44/min; EKG: ST-Senkung und AV-Block III°
- **Diagnose**
Verdacht auf Exsikkose mit Verwirrheitszustand u. bradykarder Rhythmusstörung

Quelle: Martens F. Verwirrte Großmutter. Der toxikologische Notfall. Notarzt 2005; 21(2): 57-60

Fallbericht - Martens 2000

- **Therapie**
Notarzt: isotone NaCl-Lösung i.v.
- **Diagnostik**
Digoxinspiegel 4,5 ng/ml (NB 0,5-2,0)
Kreatinin 460 µmol/l (NB < 71) ~ Niereninsuffizienz
- **Therapie**
Wie viel Antidot? $(4,5 \times 5,6 \times 70) / 1000 = 1,764 \text{ mg D.} \sim 140 \text{ mg AK}$
Digoxin wurde abgesetzt; Infusionstherapie;
- **Verlauf**
innerhalb von 2 d Normalisierung der Vigilanz und der EKG-Veränderungen; auch der Kreatinin-Wert war rückläufig.

Quelle: Martens F. Verwirrte Großmutter. Der toxikologische Notfall. Notarzt 2005; 21(2): 57-60

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

GIFTNOTRUF Erfurt
(0361) 730 730
<http://www.ggiz-erfurt.de>