

2. Analgetika

Definition und Einteilung

Ein hohes Gefahrenpotential weisen vor allem die Salicylate und hohe Dosen von Paracetamol (Acetaminophen) auf, unter den NSAID (nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, nichtsteroidale Entzündungshemmer) v.a. die Mefenaminsäure, sowie die Morphinabkömmlinge und deren Ersatzpräparate (z.B. Pethidin). Am bedrohlichsten ist das als Suchtmittel gebrauchte Heroin. Gefährliche Opioidvergiftungen kommen v.a. bei Drogensüchtigen (Heroin) vor. Besonders bedrohlich sind Kombinationsvergiftungen (z.B. Methadon und Flunitrazepam). Überdosierungen von Opioidanalgetika kommen als Suizid bei Medizinalpersonen und im Rahmen einer Schmerztherapie v.a. bei älteren Leuten und Kindern vor.

Pathophysiologie

- **Salicylate:** Die klinischen Komplikationen der Salicylatvergiftung sind einerseits durch die ausgeprägten metabolischen Störungen und andererseits durch direkte ZNS-Toxizität der Salicylate bedingt.
- **Paracetamol:** Dieses wird in der Leber durch die mikrosomale Monooxygenase (Cytochrom P-450) zu dem reaktiven toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) aktiviert, der durch Bindung an intrazelluläres Glutathion (GSH) inaktiviert wird. Die Hepatotoxizität von Paracetamol ist deshalb erhöht bei Induktion des Cytochrom P-450 (z.B. chronische Einnahme von Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin u.a.) und/oder Verminderung der hepatozellulären GSH-Konzentration (z.B. chronischer Alkoholismus, Leberzirrhose, Malnutrition). Das Antidot N-Acetylcystein ist eine Vorstufe von GSH, das im Unterschied zu GSH gut in die Leberzellen eindringt.
- **NSAID:** Nichtsteroidale Entzündungshemmer hemmen die Prostaglandinsynthese durch Inhibition einer (COX2) oder mehrerer Cyclooxygenasen. Ihre Toxizität basiert auf der Entkopplung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung und der Hemmung der Prostaglandinsynthese.
- **Opioide:** Alle analgetisch wirksamen Opioide wirken als Agonisten an enkephalineren Rezeptoren. Der Schweregrad einer Vergiftung hängt wesentlich von der Opiattoleranz (Gewöhnung bei chronischem Missbrauch) des Patienten ab.

Typische Krankheitszeichen

- **Salicylate**

Die metabolischen Störungen beinhalten vor allem eine initiale respiratorische Alkalose (Hyperventilation), die rasch in eine metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke übergeht, sowie Dehydratation, Elektrolytstörungen (z.B. Hyponatriämie oder Hybernatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie), Hyperthermie, erniedrigte Prothrombinzeit, und Hypo- oder Hyperglykämie.

- *Leichte Intoxikation:* Nausea, Erbrechen, Tinnitus, Abdominalschmerzen, Hyperventilation, Lethargie.
- *Mittelschwere Intoxikation:* zusätzlich Übererregbarkeit, Hörverlust, Desorientiertheit.
- *Schwere Intoxikation:* Bewusstseinstörung, zusätzlich Halluzinationen, Krampfanfälle, metabolische Azidose und Elektrolytstörungen, Lungenödem, selten Koma (v.a. bei Kindern).

- **Paracetamol**

- *Initialstadium* (0–24 h nach Ingestion): Anorexie, Nausea, Erbrechen.
- *Mittleres Stadium* (24–48 h nach Ingestion): Anstieg der Transaminasen infolge Leberzellnekrosen, Nierenfunktionsstörung.
- *„Leberstadium“* (1–4 Tage nach Ingestion): Zeichen der zunehmenden Leberinsuffizienz mit Erbrechen, Ikterus, Foetor hepaticus, Blutgerinnungsstörungen, Flapping tremor, Verwirrtheit, Lethargie, Koma (hepatische Enzephalopathie) und Tod im Leberversagen.

- **NSAID**

In Überdosierung verursachen sie Abdominalbeschwerden, Koma, metabolische Azidose, Bradykardie, Hypotension, reversibles Nierenversagen, Konvulsionen und Apnoe. Während die meisten NSAID verhältnismäßig wenig toxisch sind, und diese Symptome erst bei massivster Überdosierung, die kaum je erreicht wird, auftreten, kann es bereits ab 3.5 g Mefenaminsäure zu Azidose, Konvulsionen und Koma kommen.

- **Opioide**

- *Zentralnervensystem*: enge, lichtstarre Pupillen (bei schwerer Hypoxie und Azidose: Mydriasis), Somnolenz, Stupor, Koma (selten Krampfanfälle, v.a. bei Pethidin), Hypothermie.
- *Kardiovaskulär*: Blutdruckabfall (via ZNS-Depression und Histaminfreisetzung), Schock.
- *Pulmonal*: Atemdepression, toxisches Lungenödem (v.a. bei Heroin), Atemstillstand.
- *Muskulatur*: Rhabdomyolyse infolge Drucknekrosen bei tiefem Koma.

Differentialdiagnose

Bei Koma unklarer Genese sollen andere Komaursachen möglichst rasch ausgeschlossen werden. Zur Differentialdiagnose der metabolischen Azidose bei Intoxikationen vgl. auch Kapitel 1. Bei Krampfanfällen ist auch an Vergiftungen mit zyklischen Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika, Antihistaminika, Theophyllin, Cholinesterasehemmer, Zyanide und Kohlenwasserstoffe zu denken.

Notfallanamnese

- **Salicylate**: Bei akuter Überdosierung kann aus der Einnahmemenge der Krankheitsverlauf abgeschätzt werden (Tab. 2.1). Bei chronischer Intoxikation liegen die toxischen Dosen niedriger.
- **Paracetamol**: Der Schweregrad der Hepatotoxizität hängt von der Einnahmemenge ab. Minimale hepatotoxische Dosen liegen bei Lebergesunden zwischen 7.5 und 15 g. Potentiell letale Dosen werden zwischen 13 und 25 g angegeben.
- **NSAID**: Akute Intoxikationen mit NSAID verlaufen meistens leicht. Ausnahme: Im Gegensatz zu den übrigen NSAID sind bei Mefenaminsäure bereits in Dosen ab 3.5 g eine metabolische Azidose und schwere Symptome wie Konvulsionen und Koma möglich.

Tabelle 2.1: Einnahmemenge und Krankheitsverlauf bei Salicylaten

Überdosis (mg/kg KG)	Krankheitsverlauf
< 150	leicht, oft symptomlos
150 - 300	mittelschwer
300 - 500	schwer
> 500	potenziell letal

Notfalluntersuchung

- **Salicylate**: Serumelektrolyte, Blutgasanalyse, Blutglucose, Prothrombinzeit, Salicylatkonzentration im Plasma. Anhand des in Abb. 2.1 dargestellten Nomogramms lässt sich der Schweregrad des Vergiftungsverlaufes abschätzen.
- **Paracetamol**: Häufig sind die exakten Einnahmemengen nicht bekannt. Der Plasmakonzentrationsbestimmung von Paracetamol kommt deshalb eine wichtige prognostische Bedeutung zu. Das zur Abschätzung des Vergiftungsverlaufes nützliche Nomogramm ist in Abb. 2.2 dargestellt.

Therapie

- **Salicylate, leichte Fälle:** Bei Einnahmemengen unter 150 mg/kg KG sind außer einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr in der Regel keine besonderen Maßnahmen notwendig.

- **Salicylate, mittelschwere und schwere Fälle:**

Primäre Dekontamination: Toxische Dosen von Salicylaten verzögern die Magenentleerung und können einen Pylorospasmus hervorrufen. Eine Magenspülung kann somit noch bis zu 12 Stunden nach Vergiftung wirksam sein. Bei schweren Vergiftungen ist eine endoskopisch kontrollierte Tablettenentfernung ratsam. Anschließend soll eine Dekontaminationsdosis von Aktivkohle verabreicht werden.

Spezielle Maßnahmen: Intravenöse Rehydrierung (Urinvolumen >2 ml/kg KG/h oder 100–200 ml/h bei Erwachsenen). Kontrolle und Ausgleich der Serumelektrolyte (v.a. Kalium). Korrektur der metabolischen Azidose mit Natriumbikarbonat bis Blut-pH 7,4 (Cave: Hypokaliämie).

- *Alkalinisierung des Urins* (pH 8.0–8.5).
- *Schweres Lungenödem:* Intubation, Sauerstoff und Beatmung mit PEEP.
- *Hypokalzämische Tetanie:* 20 ml Calciumgluconat 10% i.v.
- *Krampfanfälle:* Diazepam 5–10 mg i.v.
- *Hypoglykämie:* 50 ml Glukose 50% i.v. (ZVK!) gefolgt von Glukoseinfusionen nach Bedarf.

Sekundäre Dekontamination: Repetitive Verabreichung von Aktivkohle. Hämo-perfusion oder Hämodialyse: Bei Plasmakonzentrationen >800 mg/l (>5.8 mmol/l). Hämodialyse: Bei Plasmakonzentrationen >500 mg/l (>3.5 mmol/l) und schwerer Azidose (pH <7.34), therapierefraktärer Azidurie, keiner klinischen Besserung unter optimaler konservativer Therapie oder Niereninsuffizienz.

- **Paracetamol**

Primäre Dekontamination: Wichtig ist eine möglichst frühzeitige Verabreichung von Aktivkohle.

Antidottherapie: N-Acetylcystein (NAC): NAC ist das Antidot der Wahl in allen Fällen mit Paracetamoleinnahmen >7.5 g oder einer Plasmakonzentration von Paracetamol über der kritischen Grenzlinie („treatment line“ im Nomogramm, s. Abb. 2.2). Die Therapie (oral oder intravenös) soll bei Verdacht auf Überdosierung sofort begonnen und später evtl. abgesetzt werden, wenn die Plasmakonzentration nicht im toxischen Bereich liegt.

- *intravenöse Therapie:* N-Acetylcysteinbolus von 140 mg/kg KG über 15 Minuten, dann 70 mg/kg KG über 1 Stunde 4-stündlich, 12 × wiederholt.
- *orale Therapie:* N-Acetylcystein als 5% Lösung in Getränken (z.B. Fruchtsaft) 140 mg/kg KG initial, dann 70 mg/kg KG 4-stündlich, 17 × wiederholt. Bei vorheriger Verabreichung von Aktivkohle sollte die NAC-Dosis um ca. 30% erhöht werden.

Bei fortgeschrittenem Leberversagen: Therapie des Coma hepaticum. Frühzeitige Verlegung in ein Transplantationszentrum zur Evaluation einer Lebertransplantation. Die Verabreichung von N-Acetylcystein bei bereits eingetretenem Leberversagen verbessert die Prognose (gleiches Schema wie oben, aber fortgeführt, bis zur Erholung, Transplantation oder Tod).

- **Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID)**

Leichte Fälle: Verabreichung von Aktivkohle.

Schwere Fälle: Magenspülung innerhalb der 1. Stunde nach Ingestion, gefolgt von Aktivkohle p.o., Azidosekorrektur, symptomatische Therapie inkl. Diazepam bei Konvulsionen (v.a. bei Intoxikationen mit Mefenaminsäure).

- **Opioide**

Primäre Dekontamination: Bei den seltenen oralen Vergiftungen genügt meist Aktivkohle allein.

Antidottherapie: Naloxon 0.4–2 mg langsam i.v. Wenn keine Besserung des Zustandes innerhalb 2–3 Minuten (Pupillenerweiterung, Bewusstseinsaufhellung, Normalisierung der Atmung) wiederholte Verabreichung (evtl. Naloxoninfusion: 5 mg/h) bis zur Normalisierung des $p\text{CO}_2$ im Blut. Die Wirkungsdauer einer Bolus-Injektion von Naloxon ist 10–20 Minuten. Cave Entzugsreaktion!

Weitere Maßnahmen:

- *Hypotonie*: Volumenersatz (entsprechend Zentralvenendruck), positiv inotrope Substanzen.
- *Krampfanfälle*: Rasche Korrektur der Hypoxie.
- *Rhabdomyolyse*: Adäquate Hydrierung und forcierte alkalische Diurese zur Verhinderung der Präzipitation von Myoglobin in den Nierentubuli.
- *Lungenödem*: Intubation und mechanische Beatmung mit PEEP.

Überwachung und Kontrollmaßnahmen

- **Salicylate**: Engmaschige Kontrollen des Säure-Basen-, Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sowie der Salicylatkonzentration im Serum.
- **Paracetamol**: ALAT, ASAT, Bilirubin und Prothrombinzeit initial und täglich für mind. 3 Tage. Initial Paracetamolkonzentration im Serum.
- **NSAID**: Klinische Überwachung, Kontrollen des Säure-Basen-, Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes.
- **Opioide**: Je nach Abhängigkeitsgrad können in der Rekonvaleszenzphase Entzugssymptome auftreten (Angst, Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Schwitzen, Erbrechen, Bauchkoliken u.a.). Entzugsbehandlung.

Zürich, 19. November 2003

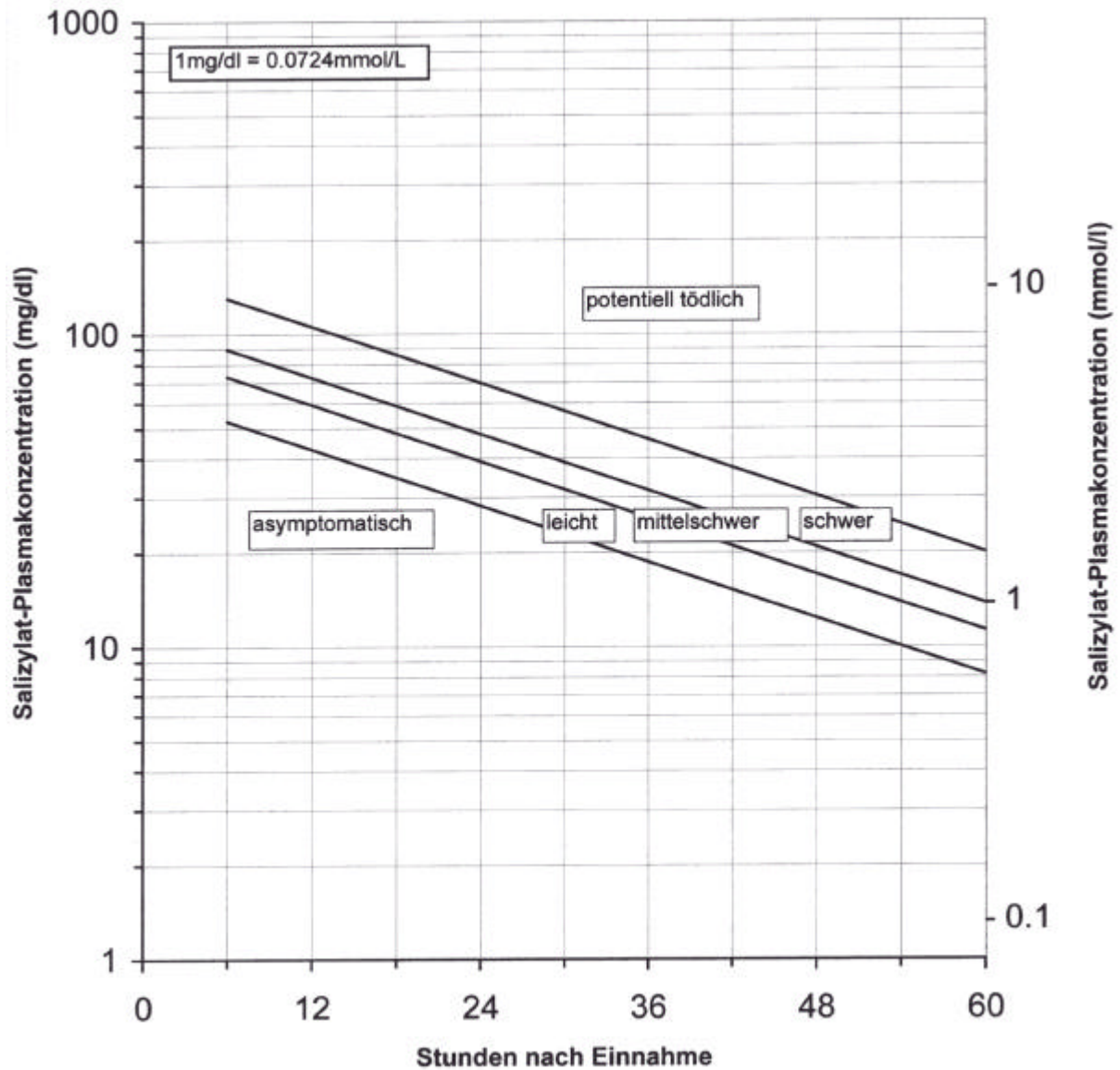


Abb. 2.1: Nomogramm zur Risikoabschätzung bei Intoxikationen mit Salicylaten. Im Nomogramm grenzen Linien Plasmakonzentrationsbereiche ab, die einen symptomlosen, leichten, mittelschweren, schweren bzw. potentiell tödlichen Verlauf erwarten lassen. Für Plasmakonzentration früher als 6 Stunden nach Ingestion liefert das Nomogramm keine zuverlässigen Aussagen. Das Nomogramm gilt nur für einmalige akute Ingestion; es ist nicht zu verwenden für enteric-coated Tabletten. Das Nomogramm liefert für die mittelschwere und schwere Kategorie eine eher zu vorsichtige Abschätzung. Der prädiktive Wert ist für das Intervall zwischen 6 und 12 Stunden am größten.

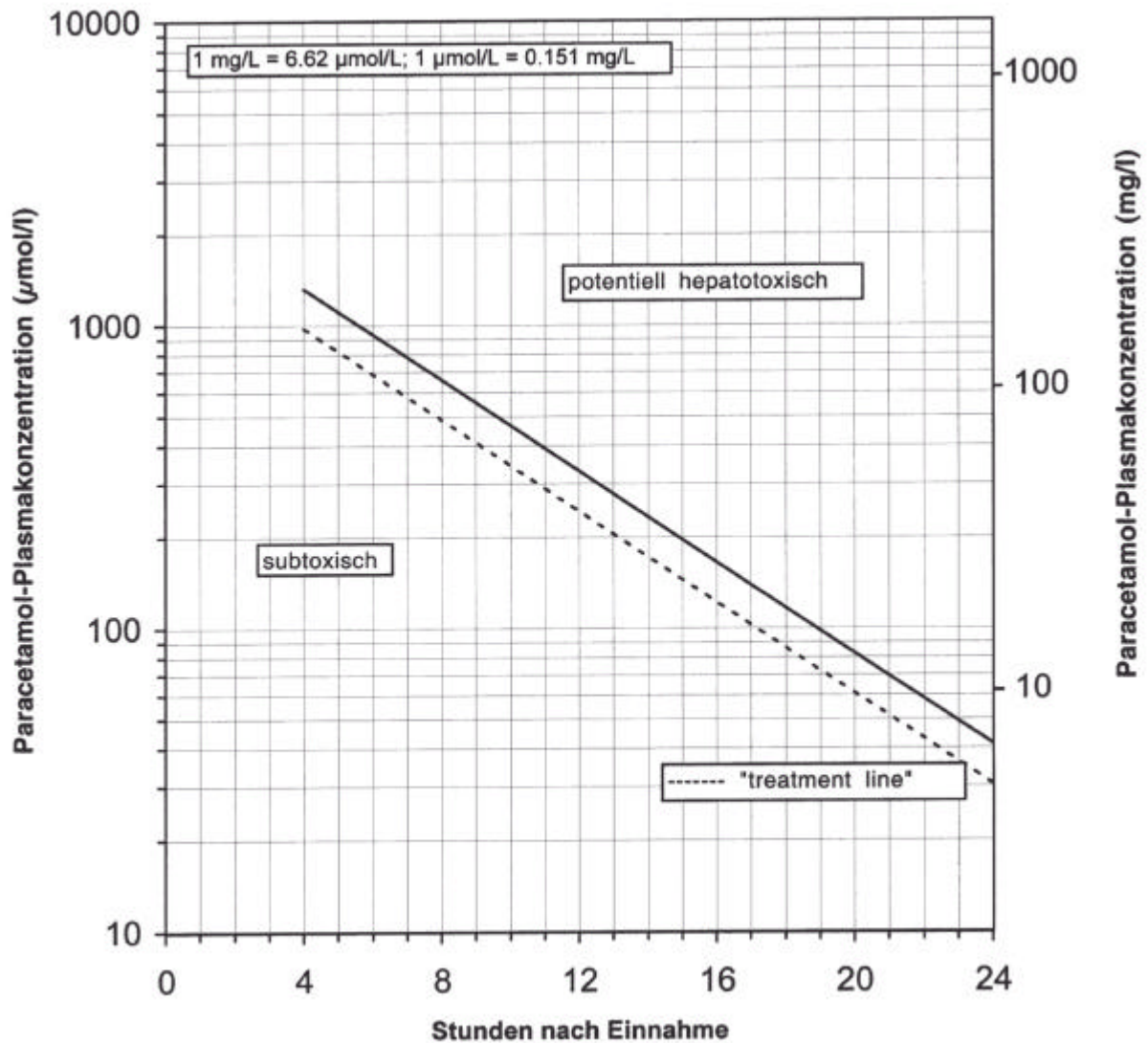


Abb. 2.2: Nomogramm zur Risikoabschätzung bei Intoxikationen mit Paracetamol. Mit einer Leberschädigung muss gerechnet werden, falls die Serumkonzentration oberhalb einer Linie liegt, die 200 mg/l (1320 µmol/l) bei 4 Stunden und 50 mg/l (330 µmol/l) bei 12 Stunden nach Ingestion verbindet. Maßgebend für die Therapie mit N-Acetylcystein ist die sog. „treatment line“, die 25% unter der potentiell hepatotoxischen Grenze liegt. Für Plasmakonzentration früher als 4 Stunden nach Ingestion liefert das Nomogramm keine zuverlässigen Aussagen. Das Nomogramm gilt nur für einmalige akute Ingestion bei lebergesunden Personen und für Zustände ohne Induktion der Enzyme des oxidativen Metabolismus in der Leber (Cytochrom P-450).