

L.S. Weilemann

Klinische Toxikologie

II. Medizinische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Primäre und sekundäre Giftelimination

Zum Thema

Im Mittelpunkt spezifischer Therapiemaßnahmen bei akuten peroralen Intoxikationen außerhalb und innerhalb der Klinik steht die primäre Giftelimination, d. h. die Giftentfernung *vor* der Resorption. Die Verfahren der Giftentfernung *nach* einer Resorption werden als sekundäre Gifteliminationsverfahren bezeichnet.

Bis vor kurzem waren Magenspülung und provoziertes Erbrechen Standardtherapie bei allen Patienten mit oraler Vergiftung. Hier hat sich im Laufe der letzten Jahre ein Wandel vollzogen, so dass diese Verfahren als „Goldstandard“ einer kritischen Überprüfung nicht mehr standhalten. Neuere Untersuchungen belegen, dass eine Resorptionsverhinderung überwiegend durch alleinige – quantitativ ausreichende – Gabe von Carbo medicinalis zu erzielen ist. Dies hängt jedoch von der eingenommenen Substanz und der Ingestionslatenz ab, sodass ein genereller Verzicht auf eine Magenspülung oder induzierte Emesis nicht möglich ist, die Indikation hierzu jedoch auf definierte Ausnahmen einzuschränken ist. Die Entscheidung, ob „traditionelle“ Maßnahmen oder Carbo medicinalis, erfolgt heute auf der Basis definierter Richtlinien und der genauen Kenntnis des Individualfalles.

Nach einer kurzen Darstellung der Toxikokinetik bei peroralen Intoxikationen, sollen die primären Gifteliminationsmaßnahmen einer Neubewertung unterzogen werden.

Toxikokinetik oraler Intoxikationen

Grundsätzlich gilt nach wie vor die Maxime von Paracelsus, dass jede Vergiftung das Produkt von Menge mal Zeit darstellt. Diese Aussage kann heute durch weitreichende Kenntnisse der Mechanismen von Resorption und Elimination ergänzt und präzisiert werden. Das Ausmaß einer Vergiftung lässt sich nie allein aufgrund der absolut eingenommenen Menge eines Stoffes prognostizieren. Entscheidend sind vielmehr die tatsächliche Resorptionsmenge und die sich daraus ergebenden toxikologisch relevanten Blutwerte und Gewebespiegel. Dafür sind zum einen patientenbezogene Individualfaktoren, zum anderen die pharmakokinetischen Eigenschaften der Noxe maßgebend.

Patientenbezogene Individualfaktoren

Bei der individuellen Bewertung einer Intoxikation müssen folgende Faktoren bedacht werden:

- Ingestionslatenz, d. h. die Zeit von der Aufnahme der Noxe bis zum ersten Therapieschritt,
- Füllungszustand des Magens,
- Gesundheitszustand des Patienten.

Besonderheiten der Resorption

Eine mehr oder weniger ausgeprägte Magen-Darm-Atonie beispielsweise bei einer Intoxikation mit Psychopharmaka führt dazu, dass die eingenommene Menge des Medikamentes nicht in vollem Umfang weitertransportiert und so-

mit auch nicht suffizient resorbiert wird. Eine primäre Giftelimination vor Resorption ist demnach im Einzelfall auch noch nach Stunden sinnvoll. Die sekundäre Giftelimination ist erst danach indiziert. Dies gilt auch für Retardpräparate.

Ein Großteil der Medikamente, die bevorzugt in suizidaler Absicht eingenommen werden (Psychopharmaka, Hypnotika), zeichnen sich jedoch durch eine sehr rasche Resorption aus und entziehen sich dadurch den klassischen primären Therapiemaßnahmen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass bei Mischintoxikationen durch mögliche Interaktionen die Resorption im Gegensatz zu bekannten Eigenschaften der Einzelsubstanz stark verändert sein kann.

Für die Beurteilung von Blutwerten ist die Ingestionslatenz besonders wichtig. Daraus resultierend und vor dem Hintergrund der Tatsache veränderter Pharmakokinetik ergibt sich die Pflicht, Blutkonzentrationsbestimmungen der Substanz in bestimmten Abständen zu wiederholen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf eventuell weiterreichende Therapiekonsequenzen wie z. B. der Anwendung eines extrakorporalen Verfahrens. Gerade im Hinblick auf extrakorporale Verfahren sind Kenntnisse über Clearance und Verteilungsvolumen der eingenommenen Substanz wichtig, um eine sinnvolle Therapieentscheidung zu treffen. Das Gleiche gilt für die Elimination eines Giftstoffes aus dem Organismus.

Univ.-Prof. Dr. L. S. Weilemann
Klinische Toxikologie
II. Medizinische Klinik der Johannes-
Gutenberg-Universität, 55131 Mainz

Primäre Gifteliminationsmaßnahmen

Induzierte Emesis

Rationale. Das Auslösen von Erbrechen wird und wurde unter der Vorstellung praktiziert, effektive Mengen einer eingenommenen Substanz vor der Resorption aus dem oberen Gastrointestinaltrakt zu entfernen.

Studienlage. Tierexperimentelle und experimentelle Studien signalisieren einen Benefit, beweisende klinische Studien zum Benefit der induzierten Emesis existieren jedoch nicht, und die Wirksamkeit ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Komplikationsrate mehr als umstritten.

Indikation/Kontraindikation. Ein Erbrechen sollte allenfalls innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion einer Substanz ausgelöst werden. Salzwasseremesis und Apomorphinemesis sind auch im Erwachsenenalter nicht mehr Mittel der Wahl. Einzig Ipecacuanha-Sirup kann unter Beachten der Kontraindikationen ausschließlich bei wachen und bewussteinsekunden Patienten eingesetzt werden. *Verboten* ist der Einsatz bei:

- Schaumbildnern,
- Lösemitteln,
- Säuren und Laugen,
- Substanzen, die aufgrund ihrer raschen Resorption zentral-nervöse Störungen hervorrufen können.

Dosierungsrichtlinien

Erwachsene erhalten 15–30 ml Ipecacuanha-Sirup gefolgt von 200–300 ml Wasser. Eine einmalige Dosiswiederholung nach 30 min möglich.

Magenspülung

Rationale. Die bis vor wenigen Jahren als Goldstandard gepriesene Magenspülung geht und ging von der Vorstellung aus, über dosierte Wasservolumina relevante Mengen einer toxischen Substanz aus dem Magen herauspülen zu können.

Studienlage. Zur Magenspülung liegen zahlreiche tierexperimentelle Studien sowie Studien an Freiwilligen und auch

klinische Studien vor. Insbesondere gibt es auch eine Reihe von vergleichenden Studien zwischen induzierter Emesis und Magenspülung, bei denen die Magenspülung hinsichtlich Effektivität entfernter Giftmengen nicht besser abschneidet.

In der Synopse zeigen die Studien und Fallberichte, dass eine Magenspülung allenfalls innerhalb der ersten 1–2 h nach Ingestion einer Substanz sinnvoll ist. Sie ist außerdem nur sinnvoll, wenn toxisch relevante Mengen eingenommen werden. Eine Ausnahme mag vorliegen bei Magen-Darm-Atonie oder Einnahme von Retardpräparaten. Hierzu ist die Studienlage jedoch uneinheitlich und nicht unbedingt beweisend für den Sinn der Magenspülung.

Indikation/Kontraindikation. Eine Magenspülung ist nach den derzeitigen Erkenntnissen nur sinnvoll bei Einnahme toxisch relevanter Mengen einer Noxe sowie innerhalb der ersten 1–2 h nach Ingestion und wenn die induzierte Emesis kontraindiziert ist. Der darüber hinausgehende Einsatz der Magenspülung bleibt kontrovers und mag im Individualfall gerechtfertigt sein.

Die Magenspülung sollte in jedem Fall unter Schutz des Atemtraktes erfolgen, wobei die Indikation zur Intubation großzügig gestellt werden muss, wenn die Patienten nicht aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung ohnehin intubationspflichtig sind. Die Kontraindikationen sind vergleichbar denen der Emesis.

Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen einer Magenspülung sind

- Aspirationspneumonie,
- mechanische Verletzungen des oberen Gastrointestinaltraktes,
- Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen.

Forcierte Diarrhö

Rationale. Das Auslösen einer forcierten Diarrhö erfolgt unter der Vorstellung, toxische Substanzen auch aus tieferen Darmabschnitten zu entfernen bzw. die Darmassage der an Kohle gebundenen toxischen Substanzen zu beschleunigen.

Studienlage. Das Erzeugen einer forcierten Diarrhö ohne die vorherige Gabe von Kohle ist nicht sinnvoll, eine Wirksamkeit ist nicht bewiesen. Der Einsatz der forcierten Diarrhö zusammen mit der

Kohlegabe erfolgt mehr aufgrund von Einzelberichten, als auf der Grundlage klassischer klinischer Studien, wenngleich auch tierexperimentelle Studien für einzelne Substanzen einen Benefit zeigen. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Ziele der Studien nahezu alle auf die Reduktion relevanter Konzentrationsanstiege bei Blutspiegelkontrollen abheben und die Erhaltung der Motilität des Magen-Darm-Traktes außer acht lassen. Diese ist jedoch erforderlich, um die Passage der obstipierenden Kohle zu beschleunigen.

Indikation/Kontraindikation. Indikation der Gabe von Abführmitteln zur forcierten Diarrhö ist die Beschleunigung der Magen-Darm-Passage einer an Carbo medicinalis adsorbierten Substanz, soweit die Passage nicht ausreichend schnell innerhalb der physiologischen Zeiten erfolgt. Als Abführmittel kommen Sorbit und Glaubersalz infrage.

Carbo medicinalis

Rationale. Aufgrund seiner besonderen und sehr großen Oberflächenstruktur hat Carbo medicinalis die Fähigkeit, Substanzen zu adsorbieren. Damit wird eine mögliche Resorption und nachfolgend systemische Wirkung einer Noxe verhindert. Die Adsorptionskapazität der Kohle gegenüber verschiedenen Substanzen, ist unterschiedlich gut, jedoch gilt Carbo medicinalis als das Universaladsorbens.

Studienlage. Sowohl In-vitro-Studien als auch tierexperimentelle und klinische Studien belegen den Benefit und die adsorptive Wirksamkeit von Carbo medicinalis, allerdings nur bei der Gabe einer quantitativ ausreichenden Menge. Kritisch angemerkt werden muss die Tatsache, dass optimale Dosierungen gegenüber verschiedenen Substanzen nicht existieren.

Dosierungsrichtlinien

Die von einschlägigen nationalen und internationalen Gesellschaften empfohlene Dosierungsrichtlinie lautet:

- Kinder bis zu 1 Jahr: 0,5–1 g pro kg Körpergewicht,
- Kinder von 1–12 Jahren: 25–50 g,
- Erwachsene: 25–100 g.



Tabelle 1

Substanzen, für die eine wiederholte Gabe von Carbo medicinalis nach Intoxikation sinnvoll ist

- | | |
|---------------------|-----------------|
| - Carbamazepin | - Digitoxin |
| - Phenobarbital | - Disopyramid |
| - Chinin | - Phenylbutazol |
| - Theophyllin | - Phenytoin |
| - Amitriptylin | - Pyroxicam |
| - Dextropropoxiphen | - Sotalol |
| - Digoxin | |

Tabelle 2

Substanzen, bei denen nach schwerer Vergiftung eine Hämodialyse sinnvoll ist

- Salicylate
- Lithiumsalze
- Arsen
- Quecksilber
- Kalzium
- Paraldehyd
- Ethanol
- Chinin
- Thalliumsalze

Bei Substanzen mit enterohepatischem Kreislauf und Substanzen mit verlängerter Halbwertszeit und sehr kleinem Verteilungsvolumen kann die wiederholte Gabe von Carbo medicinalis sinnvoll sein. Die derzeitige Studienlage erlaubt auch hier eine Empfehlung, obgleich die Ergebnisse der Studien quantitativ und qualitativ noch nicht ausreichen, um eine endgültige Aussage zu machen. Danach gilt eine wiederholte Gabe von Carbo medicinalis für die in Tabelle 1 aufgelisteten Substanzen als sinnvoll.

Sekundäre Giftelimination

Allgemeine Voraussetzung und Indikation

Eine Entfernung von Substanzen aus dem Blut – also nach der Resorption – wird als sekundäre Giftelimination bezeichnet. Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz eines der zu besprechenden Verfahren sind Kenntnisse von Resorp-

tionskinetik, Metabolismus, Verteilungsvolumen und Elimination.

Unabhängig davon stützt sich die Indikation für eine sekundäre Giftelimination auf folgende Fakten:

- Klinisch-internistische und klinisch-neurologische Befunde (respiratorische Insuffizienz, hämodynamische Insuffizienz, Koma).
- Neurologische Zusatzuntersuchungen (z. B. pathologisches Elektroenzephalogramm bei Hypnotikaintoxikationen oder wegweisende elektro-physiologische Befunde bei Organophosphatintoxikationen).
- Kritische Blutkonzentrationen einer Substanz.

Sind mindestens 2 der genannten Voraussetzungen erfüllt, ist die Indikation von klinischer Seite und unter der Voraussetzung, dass eine suffiziente primäre Giftelimination stattgefunden hat, als gesichert zu betrachten.

Die in Betracht kommenden Verfahren zur Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit einer Substanz seien nachfolgend skizziert. Diese sind

- forcierte Diurese,
- Hämodialyse,
- Hämo-perfusion,
- Membranplasmaseparation (spielt eine sehr untergeordnete Rolle).

Forcierte Diurese

Das Prinzip der forcierten Diurese ist die Erhöhung der Toxinausscheidung im Harn. Die zu entfernenden Substanzen müssen wasserlöslich, nicht eiweißgebunden und überwiegend renal eliminierbar sein. Die Indikation zur forcierten Diurese reduziert sich demnach auf folgende Substanzen:

- Acetylsalicylsäure,
- Lithiumsalze,
- Phenobarbital.

Außerdem besteht die Indikation zur forcierten Diurese nach Auftreten einer Rhabdomyolyse bei noch erhaltener Nierenfunktion.

Hämodialyse

Das Prinzip der Hämodialyse ist die Diffusion durch eine semipermeable Membran, dem Konzentrationsgefälle folgend. Somit kommen wasserlösliche, nicht eiweißgebundene Substanzen mit hoher Plasmakonzentration für dieses Verfahren infrage. Der Einsatz der Hämodialyse ist insbesondere dann sinnvoll, wenn bei einer schweren Intoxikation eine Niereninsuffizienz vorliegt. Die Substanzen, die bei entsprechender Indikation und somit schwerer Vergiftung effektiv dialysabel sind, zeigt Tabelle 2.

Hämo-perfusion

Das Prinzip der Hämo-perfusion ist die Adsorption einer Substanz an Aktivkohle oder Kunstharz. Sie ist vor allem für lipophile Toxine geeignet. Die Hämo-perfusion ist das wichtigste und effektivste extrakorporale Eliminationsverfahren. Die Indikation muss jedoch streng gestellt werden und ersetzt in keinem Fall eine primäre Giftelimination.

Die Effektivität der Hämo-perfusion hängt im wesentlichen davon ab, wie gut eine Substanz an Kohle und Kunstharz adsorbiert wird. Zusätzlich besteht eine Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Beschichtung der Kohlegranula sowie von einem ausreichend hohen Blutfluss während der extrakorporalen Zirkulation. Bei entsprechender Indikationsstellung gelten die in Tabelle 3 aufgeführten Substanzen als hämo-perfundabel.

Kasuistische Mitteilungen legen als ultima ratio für schwerste Intoxikationen eine Hämo-perfusion auch für andere Substanzen nahe. Hierzu gehören auch schwerste Intoxikationen mit Paracetamol. Der Benefit ist jedoch umstritten.

Tabelle 3

Für eine Hämo-perfusion geeignete Substanzen

- | | |
|---------------|---------------|
| - Chinidin | - Isoniazid |
| - Colchicin | - Lidocain |
| - Digoxin | - Meprobamat |
| - Digitoxin | - Methotrexat |
| - Herbizide | - Phenytoin |
| - Hypnotika | - Sedativa |
| - Insektizide | - Theophyllin |

Übersicht

Im Vergleich zu früheren Jahren ist der Einsatz der extrakorporalen Verfahren deutlich zurückgegangen. Dies hängt damit zusammen, dass aufgrund der besseren Studienlage die Indikation zu einem extrakorporalen Verfahren strenger gestellt wird, zum anderen werden primäre Gifteliminationsmaßnahmen frühzeitiger und konsequenter durchgeführt als in früheren Jahren, sodass schwere resorptive Vergiftungen als Folge verzögerter Primärmaßnahmen insgesamt abgenommen haben.

Fazit für die Praxis

Der sinnvolle Einsatz eines primären oder sekundären Dekontaminationsverfahrens kann nur in Kenntnis des Individualzustandes des Patienten einerseits und der speziellen Eigenschaften des Pharmakons andererseits beurteilt werden. Mittel der Wahl als primäre Gifteliminationsmaßnahme ist die quantitativ ausreichende Gabe von Kohle. Die Magenspülung

ist nicht mehr der Goldstandard bei der primären Giftelimination und bietet keine Vorteile gegenüber der induzierten Emesis. Unter Beachtung der Indikation und Kontraindikation, sollten beide Verfahren in der Regel nur bei schweren Intoxikationen und innerhalb der ersten 1–2 h eingesetzt werden. Die Magenspülung zu einem späteren Zeitpunkt ist besonderen Konstellationen vorbehalten.

Sekundäre Gifteliminationsmaßnahmen (forcierte Diurese, Hämodialyse und Hämotherapie) sind bei schwersten Intoxikationen dann sinnvoll, wenn in Abhängigkeit von Substanz und danach ausgewähltem Verfahren die Eliminationshalbwertszeit als Maß für die Effektivität der Detoxifikation über der endogenen Plasmaclearance liegt.

Literatur

1. AACT and EAPCCT (1999) Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* 37: 731–751
2. Comstock EG, Faulkner TP, Boisabuin EV, Olson DA, Comstock BS (1981) Studies on the efficacy of gastric lavage as practiced in a large metropolitan hospital. *Clin Toxicol* 18: 581–597
3. Crockett R, Krishel SJ, Manoguerra AS, Williams SR, Clarke RF (1996) Prehospital use of activated charcoal: a pilot study. *J Emerg Med* 14: 335–338
4. Harloff FP, Weilemann LS (1998) Akute Ingestionsvergiftungen bei Erwachsenen. Kritische Analyse primärer Eliminationsmethoden. *Intensivmedizin* 35: 670–679
5. Kulic K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH (1985) Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 14: 562–567
6. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L et al. (1997) Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 15: 447–500
7. Saetta JP, Quinton DN (1991) Residual gastric content after gastric lavage and ipecacuanha-induced emesis in self-poisoned patients: an endoscopy study. *J R Soc Med* 84: 35–38
8. Weilemann LS, Reinecke HJ (Hrsg) (1996) *Notfallmanual Vergiftungen*. Thieme, Stuttgart New York
9. Young WF, Bivins HG (1993) Evaluation of gastric emptying using radionuclides: Gastric lavage versus ipecac-induced emesis. *Ann Emerg Med* 22: 1423–1427