

Epidemiologie akuter Vergiftungen

- **Nach Krankheiten des Kreislaufsystems und Verletzungen dritthöchste Hospitalisierungsgrund (9%)¹**
- **Ca. 200.000 Krankenhausbehandlungen durch akute Vergiftungen pro Jahr in DEU**
 - **Arzneimittel & Drogen (T36-T50):**
 - Psychopharmaka (22.000), nicht näher bezeichnet (10.000), Btm (5.000) Analgetika (4.000)
 - **Nicht medizinisch genutzte Substanzen (T51-T65):**
 - Alkohol (120.000), Gifttiere (12.000), Gase (5.000), CO (4.000), Pflanzen und Pilze (2.000)
- **Letalität ca. 1-2 % (T36-T50 = 1.873; T51-T65 = 1.354)**

¹ destatis.de ; 10. März 2017¹

ZNS wirksame Substanzen im Vordergrund!

Aktivkohle – Carbo medicinalis

S	Carbo medicinalis als wässrige Suspension
Wm	bindet direkt verschiedenste Stoffe durch große Oberfläche (1 g = 1000 m ²)
Pk	- frühe (<1 h) einmalige Gabe zur Adsorptionsminderung (50 g) - wiederholte Gabe zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
UWi	Aspiration, Erbrechen (30 %), Fehllage Sonde in Lunge (Röntgen-Thorax), Ileus Interaktionen mit oralen Therapeutika
KI	Bewusstseinstäubung (ggf. Intubation) Keine Wirkung bei Salzen, Alkoholen, Metallen



Sekundäre Elimination – Hämodialyse

Voraussetzung: geringe P_b , kleines V_d

- Salicylate
- Methanol, Ethylenglykol, DEG, Isopropanol
- Valproinsäure, Carbamazepin
- Lithium
- Metformin
- Phenobarbital

Intoxikation mit Trizyklischen Antidepressiva

S	Imipramin, Desipramin, Amitryptilin (< 10 mg/kg, 10-30 mg/kg, > 30 mg/kg)
Wm (therp.)	Th.: Hemmung der Rückaufnahme von biogenen Aminen (Serotonin und Noradrenalin) resultiert in Stimmungsaufhellung
Wm (tox.)	Herz: Blockade von Na-Kanälen; Arrhythmien durch Membranstab. ZNS: Anticholinerge Wirkung (M1), Übererregbarkeit → Krampfanfälle, Koma
Pk	Lipophil, hohes Verteilungsvolumen, hepatische Metabolisierung CYP2D6
Klinik	Nach ca. 2 h schwere Symptome zu erwarten Leicht: Anticholinerg, Mittel: Bewußtseinstrübung Schwer: Herzkreislauf-Insuffizienz, Ateminsuffizienz/Arrhythmien
Diag	EKG (QRS↑), Reentry-Arrhythmien und VT Prädiktiv QRS >100 ms – Krampfanfälle, > 160 ms – VT
Th	Aktivkohle, Bei QRS↑: Na-Bicarbonat (pH↑ auf 7.50 – 7.55 ⇒ verbesserte Na-Kanalfkt., Dissoziation), Intubation mit Hyperventilation. Keine Na-Kanal-blockierenden Antiarrhythmika!

Paracetamol / Acetaminophen

S	Paracetamol (Kinder > 200 mg/kg KG, Erwachsene ab 6-25 g letal)
Wm (th)	Hemmung einer zentralen COX2 (antipyretisch), TRPA1-Aktivierung in Rückenmarksneuronen (analgetisch)
Wm (tox)	Zentrolobuläre Nekrose durch toxischen Metaboliten
Pk	Langsame Resorption insbes. bei Retardformen; Plasmabestimmung erst nach ca. 4-8 h. Metabolit N-acetyl-p-benzo-quinonimin (NAPQI) wird durch Glutathion entgiftet, bei Überdosierung wird Glutathion-Kapazität überschritten → NAPQI bindet an Cystein-haltige Proteine
Klinik	<ol style="list-style-type: none">1. Phase: wenige Stunden; Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen2. Phase: 24-48 h Beginn der Zellschädigung (Transaminasenanstieg)3. Phase: Tag 3-4 toxischer Leberschaden (Gerinnungsstörung, Enzephalopathie, Organversagen)
Diag	Paracetamol-Serumspiegel, Leberfunktionsparameter
Th	Hochdosis N-Acetylcystein (Mechanismus: Kondensationsreaktion von Glycin und Glutaminsäure mit NAC bildet Glutathion, zusätzlich Bindung von NAPQI an Sulfate erhöht)

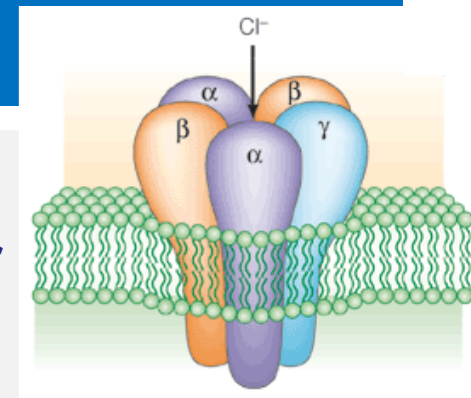
Schlafmittel

- Benzodiazepine -> symptomatisch, ggf. Flumazenil 0.5 - 2 mg
- Barbiturate -> symptomatisch, ggf. HD (Ind.: HWZ-Reduktion, Kreislaufversagen)
- Frei verkäufliche Schlafmittel vom Diphenhydramin- oder Dimenhydrinat-Typ (H₁-Rezeptorantagonisten) -> symptomatisch, ggf. Physostigmin (Anticholinum® 1-2 mg i.v.; KI: QRS >120 msec oder zerebraler Krampfanfall)
- „Liquid Ecstasy“ (GHB) -> symptomatisch
- Z-Drugs: Zaleplon, Zopiclon, Zolpidem -> ggf. Flumazenil

GHB / GBL / 1,4-Butandiol (Liquid Ecstasy)

Substanzen:	Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) 1,4-Butandiol, Gamma-Butyrolacton (GBL)
Symptome:	PSY: Euphorie, Libido ↑, ZNS: Somnolenz → Koma → abruptes Erwachen → Amnesie! Myoklonien HKS: Bradykardie, Hypotonie
Nachweis:	GC-MS, nur 8 – 12 Std. nachweisbar
Therapie:	Symptomatisch

Benzodiazepine



S Diazepam (Valium[®])

GABA_A-Rezeptor

Wm

Verstärkung der GABA-Wirkung am GABA_A-Rezeptor (Cl⁻-Kanal)
Dosisabhängig sedativ, anxiolytisch, relaxierend, antikonvulsiv.

Pk

Applikation oral, i.v. oder rektal. Hepatisch metabolisiert zu aktiven Metaboliten (Nordiazepam: $t^{1/2}$ 70 h)

Th

Anxiolyse, Unterbrechung des Status epilepticus, zentrale Muskelrelaxation, Bei Intoxikation: iv **Flumazenil**

UWi

Hangover, Sturzgefahr, Kumulationsgefahr, bei Überdosierung Hemmung / Lähmung des Atemzentrums.

KI

Abhängigkeit von Medikamenten, Alkohol, Drogen (Opiate)
Myasthenia gravis, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Schwangerschaft und Stillzeit, Leberinsuffizienz



Opiate



S

Morphin, Codein (insbes. bei rapid metabolizern mit Genduplikation der CYP2D6), Heroin (Diacetylmorphin), Fentanyl

Wm
(ther)

bindet an delta, kappa, mu Opioidrezeptoren (Hyperpolarisation), Hemmung der Schmerzverarbeitung im Gehirn (Thalamus, Limb. System) und Weiterleitung im Rückenmark

Wm
(tox)

Atemdepression, Sedierung

Pk

Suchtpot. groß bei schneller Anflutung (Euphorie) und schnellem Abklingen (Entzug)

i.v., Dampfinhalation > oral, Heroin lipophil und besonders schnell, L-Methadon = Polamidon langsam und oral, Nasenschleimhaut, transdermal

Klinik

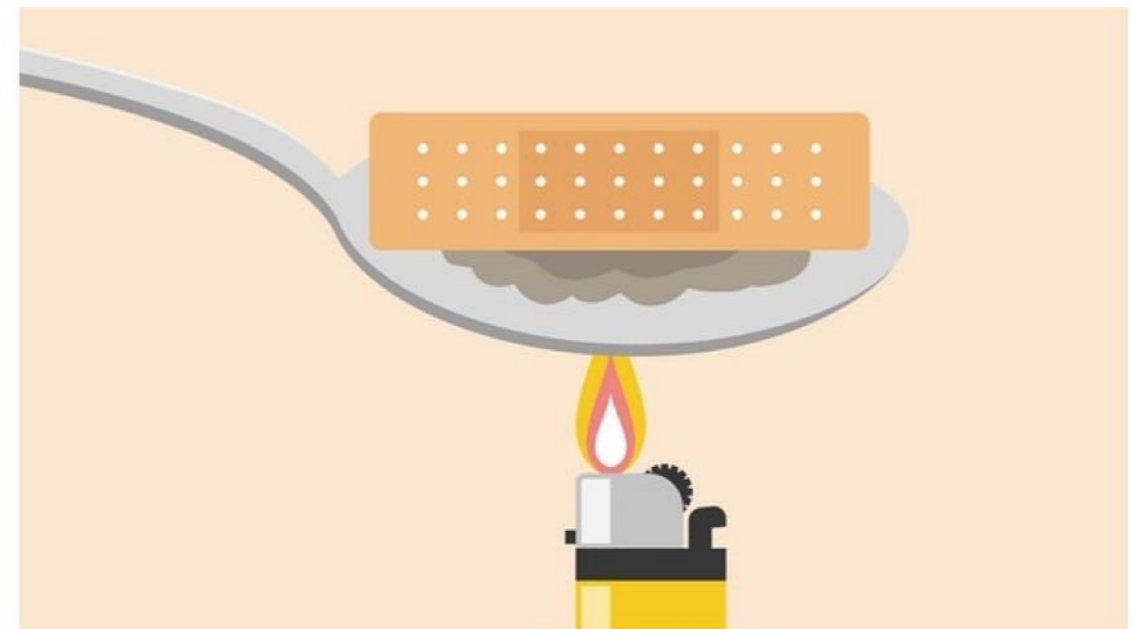
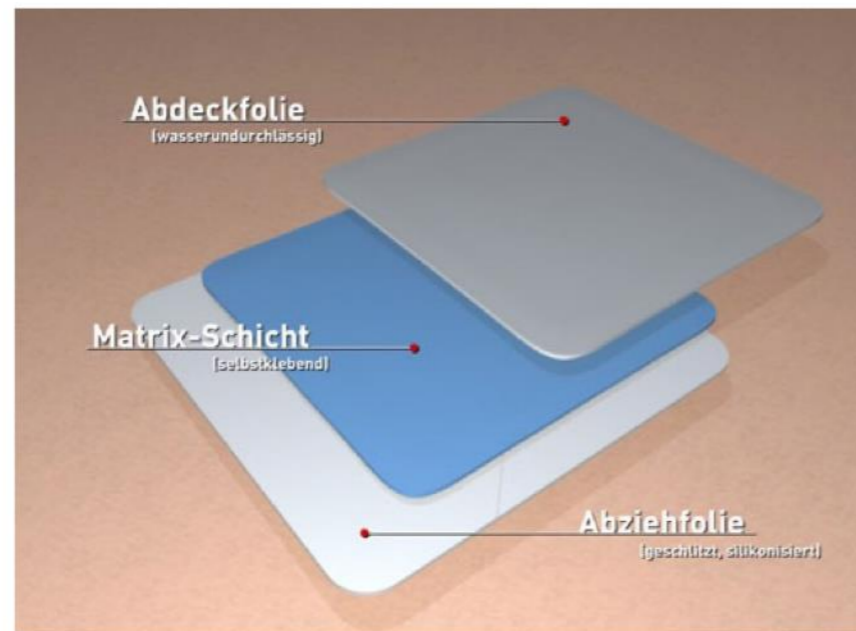
Toxidrom: Zentrale Dämpfung, **Atemdepression**, Pupillenverengung

Th

1. Atemwegsmanagement; ggf. Beatmung und langsames Aufwachen
2. Opioidantagonist Naloxon titrieren (Cave: Entzug, kurze Halbwertszeit)

Opiate

Münchener Abendzeitung 29.07.15:
Drogensucht: Tod aus dem Pflaster (30% der Drogentoten in Bayern)



Bei jedem fünften Drogentoten in Bayern wird Fentanyl im Blut nachgewiesen.
Fentanyl ist hochpotent (Faktor 100 zu Heroin).
BR.de; 21.10.2016 „Die Droge, über die keiner spricht“

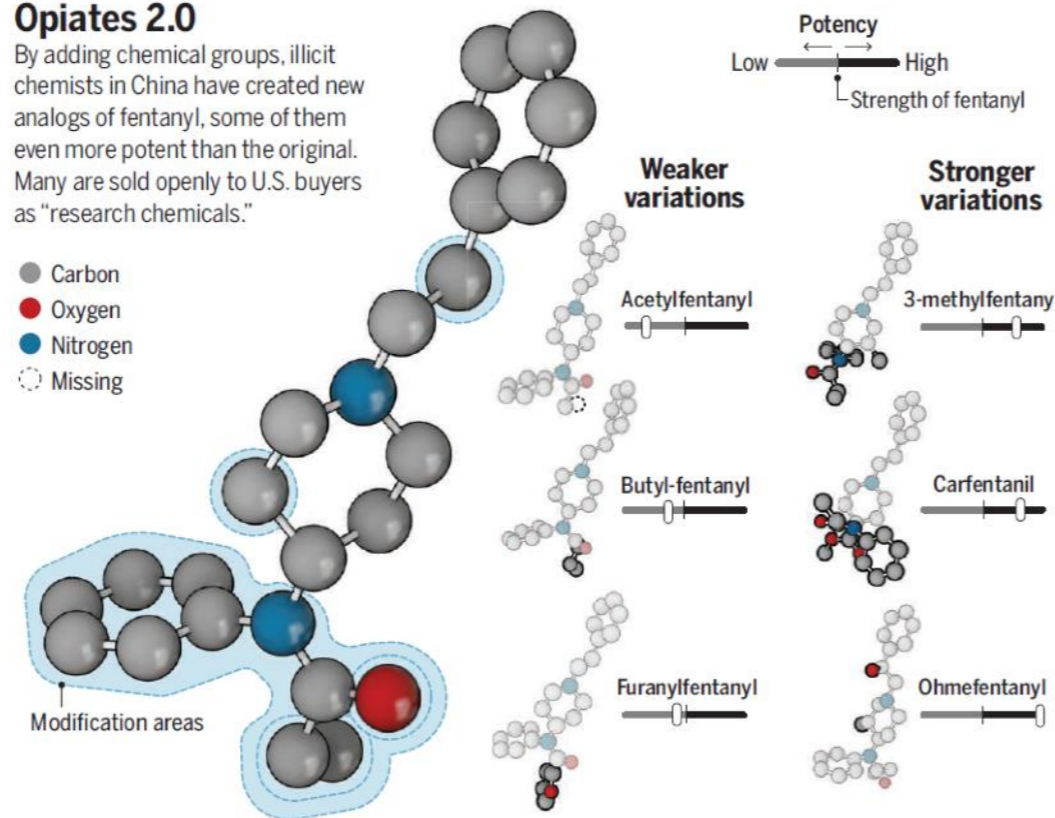
Opiate



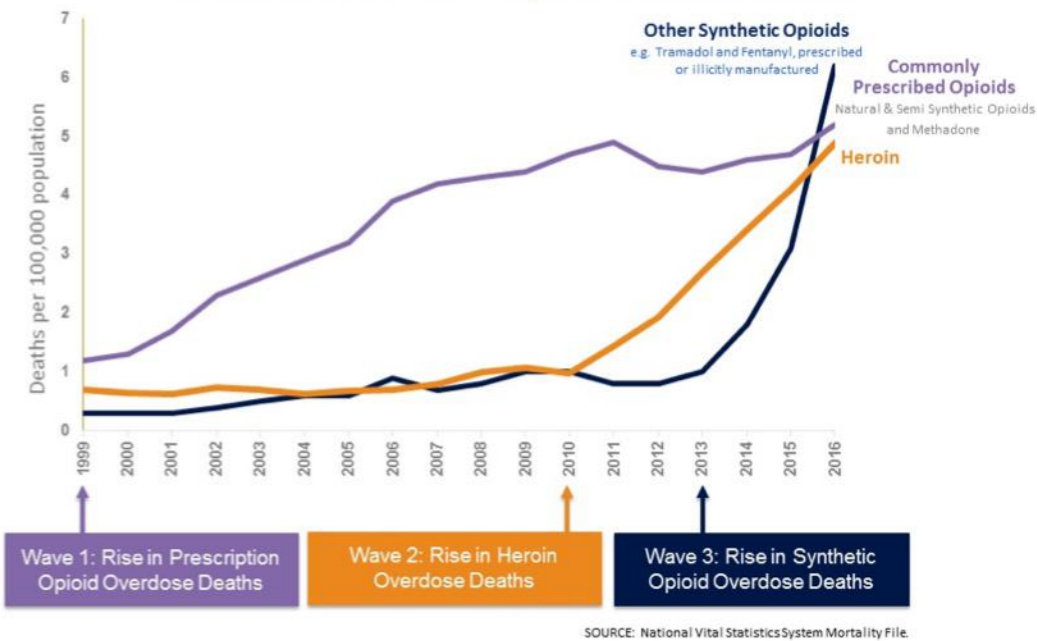
Opiates 2.0

By adding chemical groups, illicit chemists in China have created new analogs of fentanyl, some of them even more potent than the original. Many are sold openly to U.S. buyers as "research chemicals."

- Carbon
- Oxygen
- Nitrogen
- Missing



3 Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths



Tödliche Dosis
Fentanyl (2 mg)

Fentanyl und potente(re) Derivate

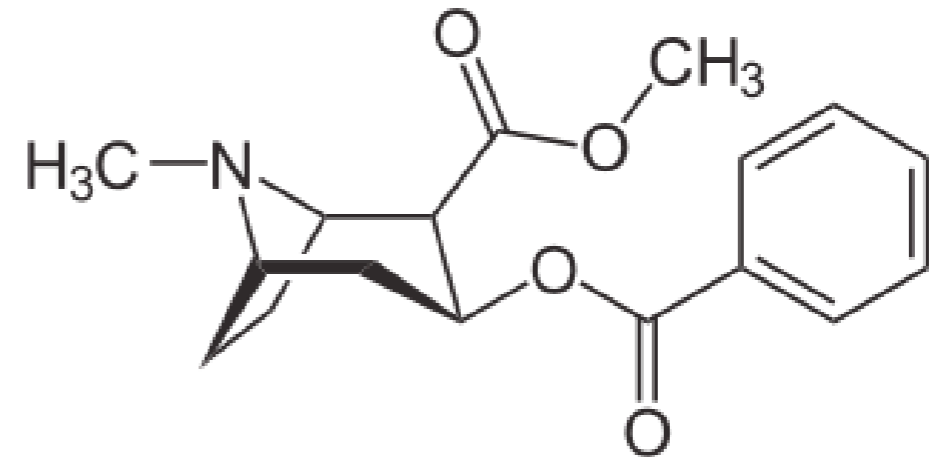
Fentanylderivate sind bis zu 10000-fach potenter als Heroin
USA: 42.249 Tote in 2016 durch Opioiden (66% aller Drogentoten)

Science 2017, 355, 1364-6; CDC MMWR 2018, 67, 767-787.

Kokain



Coca-Strauch (*Erythroxylon coca*)



Ende 19. Jhdt.: Strukturaufklärung und Synthese in München durch Richard Willstätter

Bis 1906 in Coca Cola enthalten (250 mg/l)

Mai 2015: 386 Kilo Kokain zwischen Bananen im Supermarkt gefunden

September 2017: 130 kg Kokain zwischen Bananen in Supermärkten gefunden



Kokain

S Alkaloid aus den Blättern von *Erythroxylon coca*

Wm Noradrenalin-Wiederaufnahme gehemmt (indirekt. Sympathomimetikum)
Blockiert Na-Kanäle (lokalanästhetisch)

Pk Kokain-HCl: Schnupfen von 20-30 mg (wenige min - 60 min), intravenös
Kokain als freie Base: Rauchen (Sekunden - 15 min)
Crack (Natriumhydrogencarbonat): Rauchen (Extrem schnelle Anflutung, Sekunden - 15 min)

Th Keine - (illegale Droge), zunehmende Verbreitung u.a. durch Preisverfall
Bei Intoxikation: **iv-Benzodiazepin** (z.B. 5-10 mg Diazepam)

UWi **Unkontrollierbare systemische Noradrenalin-Wirkung**
- 1 g pot. tödlich
- Agitiertheit, Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie, Hyperthermie
- kardiale Ischämie: Nitrate, Ca-Kanalblocker (keine β -Blocker)

Amphetamine und Designerdrogen

S MDMA (Ecstasy), Methamphetamin (Crystal), Speed, Cathinone wie Methylenedioxypropylammonium (MDPV u.a. "Badesalze")
viele weitere Ephedrinderivate

Wm indirekt. Sympathomimetika (NA-Freisetzung↑ /-Wiederaufnahme↓)

Pk Wirkungsbeginn nach oraler Einnahme 30-60 min, Wirkdauer 3-5 h, schwache Basen mit hohem Verteilungsvolumen

Th Amphetamin bzw. Methylphenidat bei ADHS und Narkolepsie
illegale Drogen mit rasch zunehmender Verbreitung
Bei Intoxikation: **iv-Benzodiazepin**

UWi **Unkontrollierbare systemische NA-Wirkung**
- Agitiertheit, Mydriasis, Tachykardie, Arrhythmien, Hypertonie, Krampfanfälle, Koma, Dehydrierung, Hyperthermie
-kardiale Ischämie: Nitrate, Ca-Kanalblocker (keine β -Blocker)

Sympathomimetisches Syndrom

Substanzen: Amphetamine, Kokain, Cathinone, Piperazine

Symptome:

**VEG: Hyperhidrosis, Fieber, Dehydratation
→ Synkope (Amphetamine)**

**HKS: RR↑, HF↑, Arrhythmien,
Thoraxschmerzen, Myokardinfarkt (Kokain)**

**ZNS: Tremor, Erregung, Krampfanfälle, Koma
SAB, Chorea (Kokain)**

PSY: Euphorie, Angst, Panik, Verwirrtheit, Paranoia

Therapie:

**Flüssigkeitssubstitution, externe Kühlung,
Diazepam, Nitroglycerin, Sauerstoff,
NaHCO₃, Lidocain, Mg, Diltiazem (Coronarspasmen)**

Synthetische Cannabinoide (SCRA)

Symptomatik

Neuropsychiatrisch

- Angst, Agitiertheit, Verknennung
- Delir
- Koma, Krampfanfall

Kardiovaskulär & vegetativ

- Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis
- Hyperventilation, Nystagmus, Erbrechen
- Arrhythmien, EKG-ST-Streckenveränderungen



Therapie

- Symptomatisch, bei Agitiertheit / Aggressivität: Benzodiazepine (z.B. Midazolam)
- ggf. Neuroleptika bei Halluzinationen (z.B. Haloperidol, Olanzapin)

Therapie der Psychostimulantien / NPS

Primär Agitiertheit / Aggression

- Medikament der 1. Wahl: Benzodiazepine (z.B. Midazolam MAD, i.v., i.o.; Diazepam); ggf. Droperidol (Xomolix®)
- Medikament der 2. Wahl: Propofol 1%

Primär Halluzination

- Haloperidol i.m. bzw. i.v. (nach QTc-Kontrolle), Olanzapin s.l.(i.v.)

Primär Hypertension / Tachykardie (z.B. Kokain)

- Medikament 1. Wahl: Diazepam 5 - 10 mg i.v.; Midazolam 1-2 mg
- Medikament 2. Wahl: NTG, Urapidil, Dihydralazin, Carvedilol (kein β -Blocker!)

Intoxikation mit Cyaniden

S	Blausäuregas, Zyanidsalze, zyanogene Glykoside, Nitrilverbindungen
Wm	Tox.: Bdg an Fe^{3+} der Cytochromoxidase in Atmungskette, keine weitere Verwertung von Sauerstoff möglich
Pk	Gas sehr rasche Aufnahme (s), Salze über GI-Trakt (min), körpereigene Entgiftung durch Rhodanase
Klinik	Tachypnoe, Bewusstseinsverlust, Koma bei 300 ppm innerhalb von 6 min, oral: nach 15 min Symptombeginn
Diag	CN-Bestimmung im Erythrozyten
Th	4-DMAP als Methämoglobinbildner zur Umverteilung des CN in Peripherie, Hydroxocobalamin bei Rauchgasvergiftungen mit CN-Komponente

Kriterien für ICU-Aufnahme intoxikierter Patienten

Indikation für Intensivstationäre Überwachung

- ZNS-Depression, **GCS ≤ 6** , Agitation, die einer kontinuierlichen Sezierung bedürfen
- Respiratorische Insuffizienz, **pCO₂ ≥ 45 mmHg**
- Hypotension, **RR_{syst.} ≤ 80 mmHg**
- Rezidivierende Krampfanfälle, Status epilepticus
- **AV-Block Grad II /III**
- Signifikante Störung des Säure-Basen-Haushaltes (z.B. metabolische Azidose mit **pH $\leq 7,2$**)
- Indikation für invasives hämodynamisches Monitoring
- Indikation für notfallmäßige Hämodialyse/-perfusion/-filtration
- Indikation für eine **Antidottherapie** mit engmaschigem Monitoring (z.B. **Physostigmin, Digitalis-Antitoxin**)
- Intoxikation mit TCA oder anderen Substanzen mit **QRS >120 ms oder QTc >500 ms**
- Toxinbedingtes **ACS** (z.B. Kokain, Kohlenmonoxid)
- Extreme Hypo- oder Hyperthermie

Take home

- Symptomorientierte Behandlung - ABCDE (!)
- Sicherstellung der Vitalfunktionen
- Antidotgabe - wenn verfügbar, sinnvoll und notwendig
- Toxikologischer Konsiliarius: via RLST alarmierbar
- Asservierung (wenn möglich immer VOR Antidotgabe)
- Bei Bedarf frühzeitiger Kontakt mit zuständiger Giftnotrufzentrale (München): **089 - 19 240**