

die Mangelernährung – sprich allen Patienten in den Spitälern am besten zweimal täglich ein Nahrungssupplement zuführen ... Wenn Schweizer Ärzte Werbung für Pharmaka erhalten, z.B. für einen Lipidsenker, mit der Schlagzeile «senkt die kardiovaskuläre Sterblichkeit um X%», wissen sie, dass diese Schlagzeile nicht grundfalsch ist; allenfalls wird kritisch bemerkt, dass auch in der Werbung nicht die relative, sondern die absolute Risikoreduktion des betreffenden Produkts dargestellt werden sollte, und immer mit einer überprüfbareren Referenz. Lebensmittelproduzenten, die Produkte für Spitäler herstellen, sollten sich auch an diese Richtlinien halten. Es geht nicht, dass diese Produkte an die Spitalapotheke geliefert werden mit nachweislich unüberprüften Werbeaussagen. Nahrungsmittelhersteller wissen, dass die Standards für Medizinalprodukte und der wissenschaftliche Nachweis der Werbung sich grundlegend von denen für Joghurts unterscheiden. Also bitte auch umsetzen!

Genussvolles Essen, welches in den Spitalküchen sorgsam zubereitet wird, oder ein gutes Joghurt oder eine Frucht trägt massgeblich zur Lebensqualität bei und ist das Fundament zur Behandlung oder Prävention von Mangelernährung. Das Essen auf einem schön angerichteten Teller schmeckt besser als konfektionierte Trinknahrung und ist eine Form von Lebensqualität, die durch Supplemente nicht ersetzt werden kann. Auch sind in einer ausgewogenen Mahlzeit ausreichend Makro- und Mikronährstoffe vorhanden, um die meisten

Formen von Mangelernährung optimal zu behandeln. Man kann übrigens auch diese Tellerkost wenn nötig mit Eiweissen und Kohlenhydraten anreichern – dies ist sehr effektiv und hat eine höhere Akzeptanz bei Patienten als die Verabreichung von Nahrungssupplementen nach dem Giesskannenprinzip.

Mangelernährung an Schweizer Spitälern ist ein Krankheitsbild wie viele andere. Die Aufmerksamkeit ist ausreichend, die Probleme werden erkannt. Dem Thema Mangelernährung gebührt differenzierte Aufmerksamkeit und Behandlung.

Verzerrende und reisserische Darstellungen dieses Krankheitsbilds und Behauptungen, dass Patienten in Spitälern wegen mangelhafter Ernährung verhungern, produzieren heisse Eisen in den Köpfen – in der Realität aber nur heisse Luft. Heisse Luft wird verpuffen – leider eine Energieverschwendung. Diese Energie sollte besser verwendet werden, um die bestehenden Ernährungskonzepte und Behandlungen zu beurteilen und zu verbessern – verbessern können und sollten wir uns alle.

Korrespondenz:

PD Dr. Kaspar Berneis
Leitender Arzt, Leiter Klinische Ernährung
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie
und Klinische Ernährung
CH-8091 Zürich
kaspar.berneis@usz.ch

DER BESONDERE FALL

Schwere Valproat-Intoxikation mit Hyperammonämie

Silvia Brims Koponen, Martina Jäggi, Alois Haller

Zentrum für Intensivmedizin, Kantonsspital Winterthur

Fallschilderung

Ein 40-jähriger Mann wurde bewusstlos von der Polizei aufgefunden, nachdem er mehrmals erbrochen hatte. Der Patient gab dem Notarzt gegenüber an, 200 Tabletten Valproat (VPA) à 500 mg, d.h. 100 g, in suizidaler Absicht eingenommen zu haben. Fremdanamnestisch wurden ausserdem ein insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2, eine Epilepsie und eine arterielle Hyper-

tonie eruiert. Als die Rettungssanitäter eintrafen, war der GCS (Glasgow coma scale) 14, es wurden eine Tachykardie um 120/min, hypertensive Blutdrücke um 150/90 mm Hg und eine periphere Sauerstoffsättigung von 96% unter 3 L O₂-Supplementation dokumentiert. Nachdem der Patient auf der Intensivstation eingetroffen war, verschlechterte er sich rasch neurologisch und kardiopulmonal, so dass er bei einem GCS von 3 intubiert wurde. Bei arterieller Hypotension wurden Volumen und

Vasopressoren verabreicht, Aktivkohle wurde wiederholt über eine Magensonde appliziert. Der initiale VPA-Plasmaspiegel betrug 5392 $\mu\text{mol/l}$, weshalb noch in der gleichen Nacht mit einer Hämodialyse begonnen wurde. Bei einem deutlich erhöhten Ammoniak von über 200 $\mu\text{mol/l}$ wurde L-Carnitin in einer Dosis von 100 mg/kg/d für drei Tage verabreicht. Nach zwölf Stunden stieg der VPA-Plasmaspiegel auf 6930 $\mu\text{mol/l}$ an, die Dialyse wurde fortgeführt. Bei einem VPA-Spiegel von 385 $\mu\text{mol/l}$ am Folgetag wurde die Dialyse gestoppt. Der Patient wurde zunehmend wacher, er entwickelte ein Delir, das mit Clomethiazol behandelt wurde. Am dritten Tag nach der Intoxikation erfolgte die Extubation. VPA wurde bei subtherapeutischen Plasmaspiegeln wieder eingesetzt. Die Ammoniakspiegel wurden aufgrund des positiven klinischen Verlaufes nicht mehr bestimmt.

Die Transaminasen waren leicht erhöht, ASAT bis maximal 48 U/l, ALAT bis maximal 54 U/l. INR und Faktor V waren immer im Normalbereich.

Am siebten Tag nach der Intoxikation war der Patient zum ersten Mal wieder allseits orientiert. Er konnte sich nicht von seiner Suizidalität distanzieren, bedauerte vielmehr, dass der Versuch nicht erfolgreich gewesen war. Zur weiteren Behandlung erfolgte die Verlegung in eine psychiatrische Klinik.

Diskussion

In therapeutischer Dosierung (Plasmaspiegel 278 bis 694 $\mu\text{mol/l}$) ist VPA hauptsächlich an Albumin gebunden, nur ca. 6–15% sind ungebunden und könnten über Hämodialyse eliminiert werden [1]. Die Albuminbindung kann gesättigt werden und ist dosisabhängig, weshalb eine Elimination durch Dialyse bei stark erhöhten Spiegeln möglich ist [2, 3].

VPA wird in der Leber via Glucuronidierung, mitochondriale Beta-Oxidation (unter Verbrauch von Methionin) und zytoplasmatische Omega-Oxidation metabolisiert. Unter Normalbedingungen dominiert die Beta-Oxidation, und es entstehen relativ untoxische Metabolite. Nur eine kleine Menge VPA wird durch Omega-Oxidation metabolisiert. Dabei entstehen toxische Metabolite, insbesondere 2-Propyl-4-Pentansäure- (4-en-VPA) und Propionsäuremetaboliten, die für die Genese der Hepatotoxizität und Hyperammonämie verantwortlich gemacht werden. Nach einer VPA-Überdosis findet anteilmässig mehr Omega-Oxidation statt, dadurch wird das Toxizitätsrisiko potentiell erhöht.

VPA inhibiert die Biosynthese von Carnitin durch Reduktion der Konzentration des dafür essentiellen Alpha-Ketoglutarat. L-Carnitin ist unabdingbar für den Transport von Acetyl-CoA in die mitochondriale Matrix

und somit für die Beta-Oxidation. Es wird aus den essentiellen Aminosäuren Methionin und Lysin (unter dem Verbrauch der Kofaktoren Vitamin C, Folsäure und Pyridoxal) gebildet. Durch die Inhibierung der Carnitin-Biosynthese und den Substratmangel an Methionin, das bereits durch den hepatischen VPA-Metabolismus verbraucht wird, entsteht ein Mangel an Carnitin [4, 5]. Dadurch sinkt der Anteil der Beta-Oxidation am VPA-Metabolismus zugunsten der Omega-Oxidation mit der Bildung von weiteren toxischen Metaboliten.

Die Metabolite der Omega-Oxidation, die bei L-Carnitin-Mangel akkumulieren, inhibieren die Carbamyl-Phosphat-Synthase I (CPS I), die den ersten enzymatischen Schritt des Harnstoffzyklus katalysiert. Die Beeinträchtigung der Harnstoffausscheidung resultiert in einer Ammoniak-Akkumulation.

Es ist beschrieben, dass eine Supplementation mit L-Carnitin bei akuter VPA-Intoxikation das Koma verkürzt und die hepatische Dysfunktion verbessert [6, 7]. In einer retrospektiven Studie über Patienten mit schwerer VPA-Intoxikation war die intravenöse Gabe von L-Carnitin mit einem signifikant höheren Überleben assoziiert. Es wird postuliert, dass dies durch die Erhöhung des Anteils an Beta-Oxidation im VPA-Metabolismus erfolgen könnte [8, 9].

Take-home messages

- Hämodialyse ist bei schwerer VPA-Intoxikation eine effektive Massnahme, um die Substanz zu eliminieren.
- L-Carnitin sollte supplementiert werden, um den komatösen Status zu verkürzen, die metabolische Dysfunktion und Hyperammonämie zu verringern und so das Überleben zu verbessern.

Korrespondenz:

Dr. med. S. Brims Koponen
Oberärztin Medizin
Kantonsspital Baden AG
CH-5404 Baden
silvia.brimskoponen@ksb.ch

Empfohlene Literatur

- Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;21:736.
- Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest.* 2007; 132:1368–78.
- Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol.* 2009;47(2):101–11.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Schwere Valproat-Intoxikation mit Hyperammonämie

Weiterführende Literatur (Online-Version)

- 1 Arzneimittelkompendium der Schweiz (2008).
- 2 Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;21:736.
- 3 Bowdle TA, Patel IH, Lavy RH, Wilensky AJ. Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:486.
- 4 Frederic M, Wanders JA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 2002;361:417–29.
- 5 Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132:1368–78.
- 6 Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol.* 1996;20:55.
- 7 Murakami K, Sugimoto T, Woo M, et al. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsie* 1996;37:687.
- 8 Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol.* 2009;47(2):101–11.
- 9 Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405.