Zahnschmerzen, Hemisyndrom, epileptische Krampfanfälle, metabolische Azidose und Koma – the missing link

Fränzi Auf der Maur[a], Cornelia Reichert[b], Claudio Jenni[a]

[a] Abteilung für Intensivmedizin, Spitalzentrum, Biel
[b] Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich

Fallbeschreibung

Eine 52-jährige peradipöse Patientin stellte sich mit starken Zahnschmerzen dem Zahnarzt vor. Auf dem Heimweg klagte sie über Unwohlsein, zeigte ein Hemisyndrom links und erlitt kurz darauf einen epileptischen Krampfanfall. Im Beisein des Ambulanzteams ereigneten sich zwei weitere generalisierte Krampfanfälle. Die Patientin wurde bei einem GCS von 7 schutzintubiert und mit Verdacht auf ein zerebrales Ereignis auf unsere Notfallstation eingeliefert. Der Eintrittstatus zeigte isokore, mittelweite und prompt reagierende Pupillen, der weitere neurologische Zustand war aufgrund der Sedation nicht zu beurteilen. Insbesondere konnten keine sichere Hemisymptomatik oder Pyramidenbahnzeichen festgestellt werden. Die notfallmässig durchgeführte Computertomographie des Kopfs inklusive Kontrastmitteldarstellung der intra- und extrakraniellen Gefässe war unauffällig. Damit ergab sich keine Indikation für einer Thrombolyse. Die Patientin wurde zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Im Eintrittslabor zeigte sich eine ausgeprägte metabolische Azidose mit einem pH von 7,15, einem Base-Excess von –13 mmol/l und einem Standard-Bikarbonat von 14 mmol/l. Das Laktat betrug 4,4 mmol/l und das Kreatinin 132 µmol/l. Die Anionenlücke war mit 12 mmol/l an der oberen Norm. Das Tox-Screening im Urin war unauffällig. Die Patientin erlangte zweieinhalb Stunden nach Schutzintubation das Bewusstsein, war neurologisch unauffällig und konnte extubiert werden.
Die Anamnese mit den Angehörigen und der nun wachen Frau ergab, dass unsere Patientin wegen ihren Zahnschmerzen am Eintrittstag im Abstand von je einer Stunde insgesamt 9 Tabletten Spiralgin® à 500 mg Mefenaminsäure eingenommen und vom Zahnarzt noch einmal Mefenacid® 500 mg bekommen hatte. Die kumulative Dosis innerhalb von ungefähr 12 Stunden betrug somit 5 g Mefenaminsäure.

Kommentar

Mefenanimsäure (Mefenacid®, Ponstan®, Spiralgin®) wurde 1963 auf den Markt gebracht. Es ist ein sehr gebräuchliches Schmerzmittel, vor allem auch in der Zahnmedizin [1]. Es gibt sehr wenige Daten zu Überdosierungen mit diesem Wirkstoff, da Mefenaminsäure im Ausland selten eingesetzt wird.
Der Plasmapeak von Mefenaminsäure wird innerhalb von 2 Stunden erreicht, und die Substanz wird vorwiegend renal ausgeschieden. Wie die anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) basiert die Wirkung auf einer Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase. Irrtümlicherweise wird Mefenaminsäure in der Zahnmedizin häufig als sehr potentes Analgetikum eingestuft, doch sind zum Erreichen eines antiinflammatorischen Effektes höhere Dosen notwendig als zum Beispiel bei Diclofenac.
Bei der systemischen Toxizität verhält es sich im Vergleich zur analgetischen Potenz gerade umgekehrt. Im Vergleich zu anderen NSAR beginnt die systemische Toxizität der Mefenaminsäure bereits bei niedrigen relativen Dosen. Die therapeutische Breite ist somit im Vergleich zu anderen NSAR klein. Bereits 3,5 g Mefenaminsäure, entsprechend 7 Tabletten der meisten Präparate, können zu schweren Symptomen wie Krämpfen, Koma und metabolischer Azidose führen [1]. Fokale neurologische Ausfälle sind beschrieben [4]. Die Genese der metabolischen Azidose ist unklar. Mefenaminsäure ist eine schwache Säure und sollte zu einer Azidose mit erweiterter Anionenlücke führen. Schwere ZNS-Symptome treten in den allermeisten Fällen innerhalb der ersten drei Stunden auf, können sich jedoch noch bis 12 Stunden nach Einnahme manifestieren. Krämpfe, neurologische Ausfälle und Koma sind hingegen bei anderen NSAR nicht beschrieben.
Die am häufigsten betroffene Population sind jüngere weibliche Personen, die den Wirkstoff in suizidaler Absicht eingenommen haben. Der Schweregrad der Symptome zeigt eine Dosisabhängigkeit. Zudem zeigt sich eine gewisse Altersabhängigkeit. Jüngere Patienten (12–20 Jahre) haben eine Tendenz zu schweren Verläufen bei niedrigeren Dosen, insbesondere treten Krampfanfälle in diesem Alter häufiger auf als bei älteren Patienten [2]. Akzidentelle Einnahmen durch Kleinkinder verlaufen meist asymptomatisch oder leicht [3]. In der Literatur sind mehrere Fälle mit Mefenaminsäure-Intoxikation beschrieben, wo sich Patienten vollständig erholt haben, nachdem sie mit einer unbekannten Latenz komatös aufgefunden worden sind [2].
Die Therapie der Intoxikation mit Mefenaminsäure ist symptomatisch. Es existiert kein Antidot. Als Therapie der Krämpfe werden Benzodiazepine empfohlen. Wegen der Möglichkeit verzögert auftretender Krämpfe sollten die Patienten mindestens 12 Stunden überwacht werden. Die metabolische Azidose tritt meistens erst ab einer Dosis von 5 g auf und ist nicht behandlungsbedürftig.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Unsere Patientin hat sich bestens erholt. Die Laborwerte normalisierten sich ebenfalls. Sie konnte das Spital 12 Stunden nach Eintritt in gutem Allgemeinzustand wieder verlassen.

Korrespondenz:
Dr. med. Claudio Jenni
Intensivstation
Spitalzentrum Biel
Vogelsang 84
Postfach 1664
CH-2501 Biel
claudio.jenni@szb-chb.ch

Literatur

1 Rätzer Künzel A, Haschke M, Surber C, Lambrecht J. Mefenaminsäure und andere NSAR in der zahnärztlichen Praxis. Eine Literaturübersicht. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2007;117:12–8.
2 Laredo PB. Die akute Intoxikation mit Mefenaminsäure. Inaugural-Dissertation. Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich, 2007.
3 Graf B. Die akute Intoxikation mit Ponstan. Inaugural-Dissertation. Schweizerisches toxikologisches Informationszentrum, Universität Zürich, 1994.
4 Hendrickse MT. Mefenamic acid overdose mimicking brainstem stroke. Lancet. 1988;2(8618):1019.

Assoziation? Eine 19-jährige Frau fühlte sich bis vor zweieinhalb Wochen gesund. Dann aber stellt sich Malaise ein, Kopfschmerzen, Inappetenz, Pruritus, Nachdunkeln der Haut sowie der Skleren und dunkler Urin, weder Abdominalschmerzen noch Diarrhoe. Das Bilirubin ist mit 16,8 mg/dl (Norm <1,0), direkt 12,0 (Norm <0,4) mg/dl, die ASAT mit 1035, die ALAT mit 1176 U/l erheblich erhöht. Antikörper gegen Hepatitis B, C, EBV-DNA und CMV sind nicht nachweisbar. Ultrasonographisch wird eine Cholelithiasis nachgewiesen, der Gallengang ist offen. Vor 3 Monaten hat die Patientin geboren. HBV, HCV und HIV waren nicht nachweisbar. Sie ist Raucherin, trinkt wenig Alkohol, nimmt keine Drogen ein. Was liegt wohl vor?

(Auflösung siehe rechte Spalte)

Auflösung: *Eine virale akute Hepatitis liegt kaum vor, eine Drogen-, Medikamenten- oder Pilz-induzierte Hepatitis ebenso wenig. Eine akute Wilson-Hepatitis ist nicht auszuschliessen, aber wenig wahrscheinlich. Bleibt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine akute Präsentation einer* ***Autoimmun-Hepatitis*** *(Entzündung der Leber, Hypergammaglobulinämie und Präsenz von Autoantikörpern gegen glatte Muskulatur). 60 mg Prednison, um 10 mg monatlich reduziert, brachten in diesem Falle eine Normalisierung der Transaminasen. (NEJM. 2010;376:2549–57)*