

Fettemulsion als Antidot bei einer Mischintoxikation

Fett für einmal gesund

Colette Degrandi^a, Andreas Winter^b, Alexander Dullenkopf^b, Cornelia Reichert^a^a Tox Info Suisse, Assoziiertes Institut der Universität Zürich; ^b Kantonsspital Frauenfeld

Einleitung

Die intravenöse Lipidemulsion (ILE) als Rescue-Therapie hat sich bei lebensbedrohlicher Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika etabliert [1]. Auch bei Kardiotoxizität durch andere fettlösliche Medikamente wurde wiederholt über gutes Ansprechen berichtet. Bei der Therapie von Intoxikationen mit Lipidpräparaten (Kasten 1) handelt es sich allerdings um einen «Off-Label-Use». Wir stellen den Fall einer Mischintoxikation mit Trimipramin, Quetiapin und Flurazepam vor, bei dem sich die Patientin nach ILE hämodynamisch rasch stabilisierte.

Fallbeschreibung

Eine 43-jährige Schweizerin mit rezidivierender depressiver Störung wird vom Lebenspartner kurz vor 18 Uhr reaktionslos im Bett liegend aufgefunden. Leere Blister von Seroquel® (Quetiapin) und Dalmadorm® (Flurazepam) sowie eine leere Dose Surmontil® (Trimipramin) suggerieren die Einnahme dieser Medikamente. Der aufgebotene Notarzt sieht eine tachypnoeische Patientin (Atemfrequenz 25/min) mit einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung von 80%, GCS 3 und weiten, nicht lichtreagiblen Pupillen, worauf die Intubation erfolgt. Die Patientin ist normokard und hypoton mit einem mittleren arteriellen Druck (MAP) von 40 mm Hg. Neben bolusweiser Gabe von Ephedrin und Noradrenalin wird einmalig erfolglos 0,5 mg Flumazenil i.v. verabreicht. Nach Ankunft im Schockraum um 19:10 Uhr werden weiter bolusweise Noradrenalin und Adrenalin, jeweils in steigender Dosierung bis 40 resp. 50 µg i.v., verabreicht, mit nur geringem Effekt. Eine computertomographische Untersuchung des Schädels zeigt keine Pathologien. Das toxikologische Screening auf Barbiturate, Amphetamine, Cocain, Opiate und Methadon ist negativ. Ein zentraler Venenkatheter und ein Arterienkatheter werden installiert. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine metabolische Azidose mit einem pH von 7,24 und einem negativen Base Excess (BE) von 11,7. Im Elektrokardiogramm (EKG) sieht man einen normokarden Sinusrhythmus mit einem atrioventrikulären Block 1. Grades und eine Verlängerung der QTc-Zeit auf 541 ms sowie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes auf 132 ms.

In Rücksprache mit Tox Info Suisse (vormals Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum) wird 50 mmol Natriumbicarbonat (NaBic) i.v. verabreicht. Hierunter normalisieren sich pH und BE vorübergehend. Unter hoher Flüssigkeitszufuhr und Verabreichung von Noradrenalin bis zu 25 µg/min stabilisiert sich der MAP mit Werten zwischen 60 und 85 mm Hg. Die transthorakale Echokardiographie zeigt eine normale linksventrikuläre Auswurffraktion. Elf Stunden nach Ankunft im Spital kommt es wiederholt zu hämodynamisch relevanten Breitkomplexarrhythmien mit MAP-Werten um 50 mm Hg. Die QTc-Zeit beträgt 571 ms, und der QRS-Komplex ist auf 188 ms verbreitert. Nach erneuter Verabreichung von NaBic 50 mmol i.v. steigt der MAP kurzzeitig leicht an und sinkt dann wieder auf Werte um 40 mm Hg. Zu diesem Zeitpunkt wird Noradrenalin kontinuierlich (45 µg/min) und zusätzlich bolusweise benötigt. Nach erneuter Rücksprache mit dem Tox Info Suisse wird um 7:30 Uhr ein Bolus von 75 ml 20%-igem Lipofundin® verabreicht, anschliessend werden weitere 175 ml infundiert. Ausserdem werden noch zwei Mal NaBic 50 mmol i.v. verabreicht. Schon während der Infusion von Lipofundin® kommt es zu einer Stabilisierung des Blutdruckes. Nach Beendigung der ILE-Therapie werden im EKG ein schmalerer QRS-Komplex von 128 ms und eine kürzere QTc-Zeit von 534 ms gemessen. Das Noradrenalin kann über die folgenden Stunden ausgeschlichen und um 18:30 Uhr gestoppt werden. Bei einer Plusbilanz von 11 Litern wird die Eigendiurese mittels Furosemid i.v. unterstützt. Am nächsten Morgen wird die Patientin extubiert. Am Abend muss sie wegen respiratorischer Erschöpfung erneut intubiert werden. Bei Verdacht auf eine Aspirationspneumonie wird für insgesamt neun Tage antibiotisch behandelt. Nach der Reintubation ist die Patientin intermittierend agitiert und muss sediert werden. Vier Tage später kann sie definitiv extubiert werden.

Kasten 1: Geeignete in der Schweiz verfügbare Präparate.

SMOFlipid®
Lipofundin® MCT/LCT 20%
ClinOleic® 20%

Die initial deutlich erhöhten Leber-, Pankreas-, Cholestase-, und Nierenretentionsparameter sinken im Verlauf und sind bei der Verlegung noch leicht erhöht. Nach 14-tägiger Hospitalisation auf der Intensivstation kann die Patientin in ordentlichem Allgemeinzustand in eine stationäre psychiatrische Weiterbehandlung entlassen werden.

Diskussion

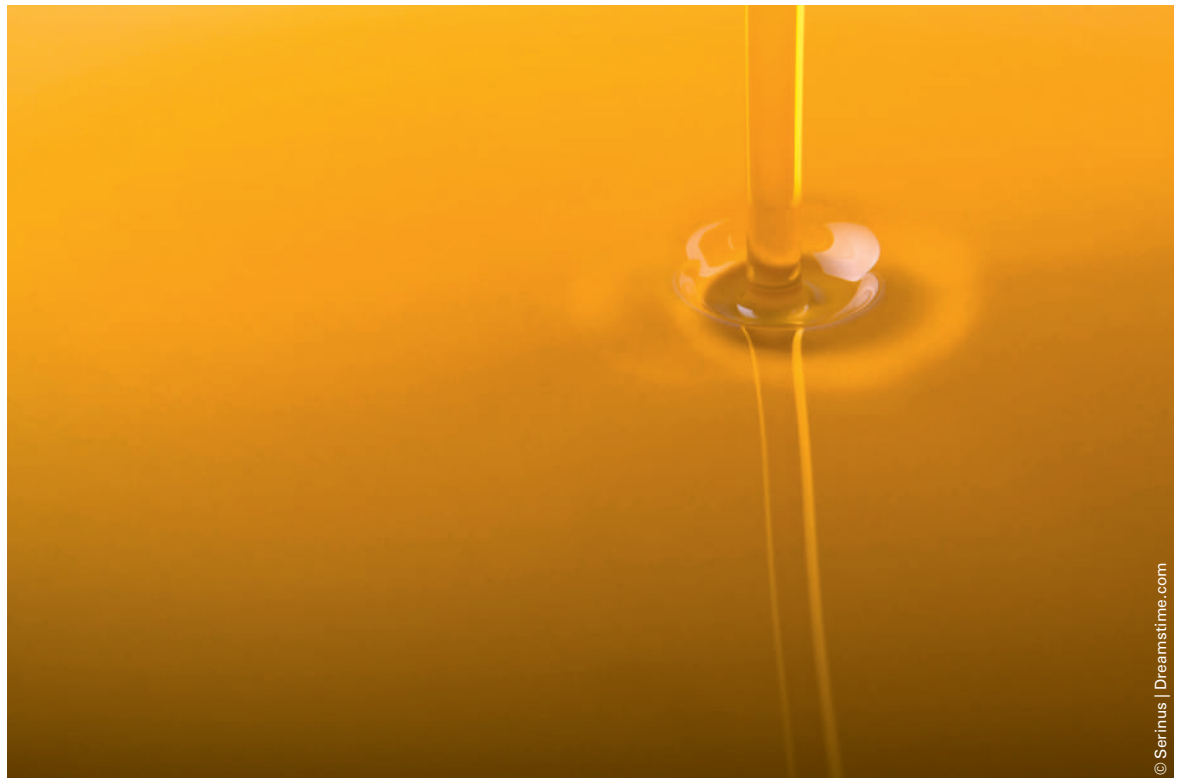
Die ILE ist eine neue Therapieoption mit guten ersten Erfolgen bei Kardiotoxizität durch fettlösliche Medikamente (Kasten 2) [1]. In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Gabe einer Lipidinfusion die Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika aufheben kann. Es folgten Fallberichte mit eindrucklicher Wirkung bei lebensbedrohlicher Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika beim Menschen. Aufgrund dieser guten Wirkung wurde die Lipidinfusion auch bei kardiotoxischen Symptomen durch weitere Medikamente angewendet, unter anderem bei Intoxikationen mit Calciumkanalblockern, Betablockern, Trizyklika, Flecainid und Kokain. Angewendet wurde die ILE aber auch bei anderen schweren Symptomen wie zum Beispiel Koma nach Überdosierungen mit Medikamenten wie Quetiapin, Sertralin und Olanzapin (siehe auch www.lipidrescue.org). Der Octanol-Wasser-Verteilungs-Koeffizient (logP) sagt aus, wie lipophil eine Substanz ist. Substanzen mit

einem logP >2 werden als geeignet für die antidotale Therapie mit ILE angesehen [1].

In der Literatur werden verschiedene Wirkmechanismen der ILE diskutiert. Im Blut kommt es zu einem «Lipid sink» mit Umverteilung lipidlöslicher Medika-

Kasten 2: Involvierte Wirkstoffe und ihre Toxizität.

Trimipramin, ein trizyklisches Antidepressivum mit grossem Verteilungsvolumen (ca. 30 l/kg), ist lipophil (logP 2–4). Bei der Trimipraminvergiftung kommt es zu ZNS-Depression, Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen. Bradyarrhythmien mit breiten QRS-Komplexen und schwere Hypotonie sind typische Symptome bei Trizyklika-Intoxikationen. Todesfälle aufgrund von therapierefraktären Herzrhythmusstörungen sind beschrieben [2]. Am Herzen führt Trimipramin zu einer Konfigurationsänderung der schnellen Na-Kanäle mit negativ dromotroper und negativ inotroper Wirkung. Es ist schwach basisch und liegt in saurem Milieu vermehrt in ionisierter Form vor, welche stark an die Na-Kanäle bindet. Durch Alkalinisierung löst sich Trimipramin von den Na-Kanälen, und die nicht-ionisierte Form diffundiert ins Fettgewebe. Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum. Das Verteilungsvolumen liegt bei 6–14 l/kg und der logP bei 2,9. Bei einer Quetiapinvergiftung kommt es zu leichter Hypotonie, Sinustachykardie und ZNS-Depression, oft alternierend mit Agitation. Rhythmusstörungen und Krampfanfälle wurden selten und nur bei hohen Dosen beschrieben [3]. Flurazepam gehört zu den Benzodiazepinen. Bei Überdosierung kommt es zu ZNS-Depression und einem leichten Blutdruckabfall, paradoxe Reaktionen sind möglich. Kardiotoxische Symptome sind nicht beschrieben. Der logP von Flurazepam ist 3,8.



Korrespondenz:
Dr. med. Colette Degrandi
Tox Info Suisse
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
colette.degrandi[at]toxinfo.ch

mente in die Lipidpartikel, intrazellulär wird die Aufnahme von Fettsäuren in die Mitochondrien verbessert, und gewisse zytoprotektive Mechanismen werden aktiviert; zudem kommt es zu einer Modulation der Natriumkanäle an den Membranen [1].

Unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von ILE sind bis jetzt nur wenige beschrieben worden. Bei einigen Patienten trat eine transiente Pankreatitis auf. In einzelnen Fällen kam es bei Patienten, die allerdings bereits lebensbedrohliche Symptome aufwiesen, zu einer reanimationspflichtigen Asystolie direkt nach Verabreichung der Lipidemulsion. Andererseits wurden auch Fälle mit massiver Überdosierung von Lipiden beschrieben, ohne dass es zu unerwünschten Wirkungen kam.

Die schweren kardialen Symptome bei unserer Patientin wurden in erster Linie durch Trimipramin verursacht, während die ZNS-Depression durch Flurazepam und Quetiapin verstärkt worden sein dürfte. Die erneute Verschlechterung der kardialen Situation elf Stunden nach Einweisung ist vereinbar mit einer schweren Trimipraminvergiftung. In einer Studie hielt die QRS-Verbreiterung bei Intoxikatio-

nen mit Trizyklika im Mittel 19,3 Stunden an (Range 3–78 h) [4]. Wegen des ungenügenden Ansprechens auf die wiederholte Gabe von NaBic wurde eine Lipidinfusion verabreicht. Schon während der Infusion stabilisierte sich der MAP, und die Katecholamine konnten ausgeschlichen werden. Das prompte Ansprechen des systolischen Blutdrucks auf ILE ist auch in der Literatur bei Trizyklika-Intoxikationen beschrieben [5].

Bei unserer Patientin lässt sich nicht abschliessend beurteilen, ob die Besserung auch ohne intravenöse Lipidinfusion eingetreten wäre. Der zeitliche Zusammenhang der hämodynamischen und rhythmogenen Stabilisierung und der Verabreichung der Lipidemulsion spricht aber für die Wirkung der ILE.

Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous Lipid Emulsion for the Treatment of Drug Toxicity. *J Intensive Care Med* 2014;29(2):59–70.
- 2 Gutscher K, Rauber-Lüthy C, Haller M, Braun M, Kupferschmidt H, Kullak-Ublick GA, Ceschi A. Patterns of toxicity and factors influencing severity in acute adult trimipramine poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):227–35.
- 3 Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses – a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2011;49(9):846–53.
- 4 Shannon MW. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J. Toxicol. Clin. Toxicol* 1992;30(3):377–86.
- 5 Cave G, Harvey M, Wilers J, Uncles D, Meek T, Picard J, Weinberg G. LIPAEMIC Report: Results of Clinical Use of Intravenous Lipid Emulsion in Drug Toxicity Reported to an Online Lipid Registry. *J Med Toxicol* 2014;10(2):133–42.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Dank des nebenwirkungsarmen Profils sollte die Verabreichung einer Lipidemulsion bei Vergiftungen durch Trizyklika in Betracht gezogen werden, auch wenn das Präparat nicht ausdrücklich für diese Indikation zugelassen ist («Off-Label-Use»), sofern die etablierten Therapien nicht ausreichen.

Literatur

- 1) Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous Lipid Emulsion for the Treatment of Drug Toxicity. *J Intensive Care Med* 2014;29(2):59-70.
 - 2) Gutscher K, Rauber-Lüthy C, Haller M, Braun M, Kupferschmidt H, Kullak-Ublick GA, Ceschi A. Patterns of toxicity and factors influencing severity in acute adult trimipramine poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):227-35.
 - 3) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2011;49(9):846-53.
 - 4) Shannon MW. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J. Toxicol. Clin. Toxicol* 1992;30(3):377-86.
 - 5) Cave G, Harvey M, Wilers J, Uncles D, Meek T, Picard J, Weinberg G. LIPAEMIC Report: Results of Clinical Use of Intravenous Lipid Emulsion in Drug Toxicity Reported to an Online Lipid Registry. *J Med Toxicol* 2014;10(2):133-42.
- Weitere Referenzen
- Nelson LS, Lewin AN, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* McGraw-Hill Medical, New York; 9th Ed., 2011; p520-2.
 - Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117(1):180-7.
 - Cole JB, Ellsworth H, Engebretsen KM, Stellpflug SL. Failure of high dose insulin and intravenous fat emulsion in 2 patients with poison-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol* 2011;49:537-8.
 - Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treatment with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130(2):e432-8.
 - Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.
 - Levine M, Skolnik A, Levitan R, Pizon AF. Assessing the prevalence of pancreatitis following resuscitative use of intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(7):681. [Abstract 238 NACCT Congress 2012]
 - Levine M, Graeme K, Skolnik A. Pancreatitis following treatment with intravenous lipid emulsion therapy for severe TCA toxicity. *Clin Toxicol* 2012;50(7):684. [Abstract 245 NACCT Congress 2012].