

Ethylenglykointoxikation, Therapie mit Fomepizol und Dialyse

Frostschutzmittel in falschen Händen

Rahel Häuptle-Thommen, dipl. Ärztin; Dr. med. Stefan Kalbermatter; Dr. med. Annekathrin Mehlig

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Standort Liestal

Hintergrund

Der folgende Fall berichtet von einem jungen Patienten mit einer akzidentellen Ethylenglykointoxikation. Meist passiert dies in suizidaler Absicht oder bei chronischer Alkoholabhängigkeit. Ethylenglykol (auch als Frostschutzmittel bekannt) verursacht eine metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke und ein akutes Nierenversagen aufgrund seiner toxischen Metaboliten. Die Bildung der Metaboliten wird durch die Blockade der Alkoholdehydrogenase mittels Ethanol oder Fomepizol verhindert; zusätzlich sollten die Metaboliten mittels Dialyse eliminiert werden. Viele Patienten überleben ohne Langzeitschäden, unser Patient hatte leider einen langen komplikationsreichen Verlauf mit unerfreulichem Ausgang.

Fallbericht

Anamnese

Ein 39-jähriger Patient wurde von seinen Angehörigen in die Notaufnahme eines peripheren Spitals gebracht, nachdem er seit Stunden nicht mehr richtig ansprechbar war und «komisch» atmete. Beim Patienten war ein chronischer Alkoholüberkonsum bekannt. Es erfolgte eine kraniale Computertomographie, die unauffällig war. Zur weiteren Diagnostik und Therapie wurde der Patient ins Zentrumsspital verlegt.

Status

Der Patient war nicht ansprechbar, der «Glasgow Coma Scale»-(GCS-)Wert betrug 3–7. Die Pupillen zeigten sich

mittelweit und mit verlangsamter Lichtreaktion. Der Patient war normoton, normokard und afebril. Es bestand eine Tachypnoe mit einer Atemfrequenz um 30/min, die peripher gemessene Sauerstoffsättigung betrug 98% bei Raumluft. Der restliche internistische Untersuchungsbe- fund kardial, pulmonal und abdominal war unauffällig.

Befunde

In der Blutgasanalyse zeigte sich eine schwere metabo- lische Azidose (pH 6,9, Bicarbonat 3,2 kPa, Base Excess –28,5 mmol/l). Das Laktat war zu diesem Zeitpunkt nicht bestimmbar (Tab. 1).

Laboranalytisch fanden sich ein akutes Nierenversagen mit Hyperkaliämie (Kreatinin 310 µmol/l, Kalium 8,9 mmol/l), eine Leukozytose und ein C-reaktives Pro- tein von 32 mg/l. Zudem waren die Kreatinkinase (7000 U/l) und Transaminasen erhöht. Die berechnete Anionenlücke betrug 44 mmol/l (Norm: 3–11 mmol/l) und die osmotische Lücke war mit 64,4 mosmol/kg (Norm: 2 ± 6 mosmol/kg) deutlich vergrössert.

Im Urinstreifentest imponierten eine Hämaturie und Proteinurie. Mikroskopisch sah man die in der Abbil- dung 1 dargestellten Kristalle und keine glomerulären Erythrozyten. Die urintoxikologische Untersuchung sowie der Ethylspiegel im Blut waren unauffällig. Die Serumtoxikologie, abgenommen nach Beginn eines Midazolamperfusors, war lediglich positiv auf Benzo- diazepine.

Diagnose

Der Schlüssel zur Ursache der Vigilanzminderung er- gab sich in der Zusammenschau der Befunde der arte-

Tabelle 1: Verlauf der Laborparameter.

Uhrzeit	h	02:40	03:40	05:09	07:15	07:51	08:54	09:25	11:05	14:04	18:02	05:24
Bemerkung		Venös		Beatmet	Start- Dialyse	–	–	–	–	–	–	–
pH		6,90	6,98	6,97		7,06	7,20		7,28	7,39	7,46	7,43
pCO ₂	kPa	2,2	2,8	1,9		3,7	3,7		4,7	4,6	3,9	5,4
pO ₂	kPa	10,5	31,9	41,4		25,9	18,2		19,9	25,5	12,3	14,2
HCO ₃ ⁻	kPa	3,2	2,8	3,3		7,8	10,7		16,2	20,4	20,1	26,5
Base Excess	mmol/l	–28,5	–25,6	–27,3		–23,3	–16,8		–9,8	–3,3	–2,2	2,9
Ethylenglykol	mg/l							1430		180	75	64
Laktat	mmol/l	Nicht be- stimmbar	–	–		–	–		14,7	4,6	1,7	0,8



Rahel Häuptle-Thommen



Abbildung 1: Urinsediment mit Oxalatkristallen, Phasenkontrastmikroskop mit 200-facher Vergrößerung.

riellen Blutgasanalyse, der Anionen- und osmotischen Lücke und des Nachweises von Kristallen im Urin. Damit konnte die Diagnose einer Intoxikation mit Ethylenglykol gestellt werden.

Im Nachhinein erfuhren wir, dass die Angehörigen des Patienten zwei leere Flaschen Frostschutzmittel im Auto gefunden hatten.

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde bei Eintritt schutzintubiert und sediert. Ein Ethylenglykolspiegel wurde abgenommen und eine Antidottherapie mit Ethanol begonnen, bis das empfohlene Fomepizol eintraf. Bei akutem Nierenversagen starteten wir eine Hämodialyse, diese diente auch zur Korrektur der schweren metabolischen Azidose und zur Elimination des Ethylenglykols und dessen Metaboliten.

Der weitere Verlauf des Patienten war komplikationsreich. Eine Aspirationspneumonie wurde antibiotisch behandelt. Daraufhin kam es zu einer schwersten Clostridien-Panenteritis mit Verdacht auf pseudomembranöse Kolitis und Bakteriämie mit *Enterobacter cloacae* bei Durchwanderung, die eine explorative Laparotomie mit intraoperativer Koloskopie, die Anlage einer Zökum-Fistel und einer Abdominal-VAC (-«Vacuum Assisted Closure») notwendig machte. Hiermit konnten weitere Vancomycin-Einläufe bei nicht gegebener Peristaltik und damit nicht möglicher Gabe der Therapie via Magensonde verabreicht werden. Der Patient zeigte ein schweres Alkoholentzugsdelir. Die Dialyse musste für

insgesamt einen Monat fortgeführt werden, bis es zu einer ausreichenden Diurese kam. Die Nierenfunktion erholte sich bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 29 ml/min/1,73 m². Kognitiv war der Patient auch nach acht Wochen stationärer Therapie noch deutlich eingeschränkt und unterstützungsbedürftig.

Diskussion

Beim komatösen Patienten gibt neben der kranialen Bildgebung die arterielle Blutgasanalyse essentielle Informationen und sollte rasch veranlasst werden. Wenn aufgrund der Anamnese und der klinischen Präsentation eine Intoxikation mit Alkoholen vermutet werden kann, sollte sich der Blick auf die Anionen- und osmotische Lücke, die Elektrolyte mit Glukose, die Nierenwerte, das Laktat, den Ethanol- und Methanolspiegel und die Urinanalyse richten [1].

Die Blutgasanalyse unseres Patienten zeigte eine schwere metabolische Azidose mit deutlich erhöhter Anionen- und osmotischer-Lücke. Anionenlücke = $([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$.

Differentialdiagnostisch sind andere Erkrankungen mit einer erhöhten Anionenlücke auszuschliessen. Diese kann im Rahmen einer Urämie, bei Erkrankungen mit Laktat- oder Ketoazidosen oder bei Vergiftungen auftreten [2].

Weitere diagnostische Hinweise geben die erhöhte Serum-Osmolalität und die vergrösserte osmotische Lücke. Letztere ergibt sich aus der Differenz zwischen gemessener und berechneter Serum-Osmolalität und kann auch ohne Azidose bei erhöhter Anionenlücke auf eine Vergiftung mit einem toxischen Alkohol (Ethylenglykol, Methanol, Isopropanol, Diethylenglykol, Propylenglykol) hinweisen [3].

Bei der Ethylenglykolintoxikation sieht man eine typische Dynamik. Initial kommt es durch die Akkumulation des ionisierten Alkohols zu einer stark vergrösserten osmotischen Lücke. Bei Umwandlung des Alkohols in die ionisierten Metaboliten wird die osmotische Lücke kleiner, dafür wird die Anionenlücke grösser [1].

Tückisch in der Differentialdiagnose kann das Resultat eines stark erhöhten Laktats sein. Oft handelt es sich hier um eine Fehlbestimmung, da Glykolat eine Kreuzreaktion mit der L-Lactat-Oxidase verursachen kann, die in Blutgasanalyse-Geräten zur Detektion des Laktats eingesetzt wird. Die falsch hohen Laktatwerte können zu der Annahme einer Laktatazidose führen, die ätiologisch in eine falsche Richtung lenken kann [4].

Ethylenglykol ist der einfachste zweiwertige Alkohol und findet sich in Frostschutzmitteln, Windschutzscheibenreiniger und anderen Industrieprä-

dukten. Der Name leitet sich von seinem süßlichen Geruch ab.

In der Schweiz kommen Ethylenglykointoxikationen zum Glück selten vor. Durchschnittlich sind es nur zwei schwere Intoxikationen pro Jahr (bei 8,4 Mio. Einwohnern) [5].

Die Symptome einer Vergiftung ähneln denen einer Methanolvergiftung, die Metaboliten sind jedoch andere. Die Latenzzeit bei der Ethylenglykointoxikation dauert sechs bis zwölf Stunden, kann aber bis zu 96 Stunden verzögert sein. Initiale Symptome können Rauschgefühl und Sedation sein [1].

Toxisch ist nicht die Substanz selbst, sondern ihre Metaboliten. In der Leber wird das Ethylenglykol durch die Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase in Glykolaldehyd, Glyoxal, Glyoxalsäure und Oxalat gespalten. Oxalat bildet mit Kalzium zusammen Kristalle, die zu Endorganschäden führen. Somit besteht der therapeutische Ansatz in der Verhinderung der Bildung von toxischen Metaboliten [6]. Nebenbei kann es so zu Hypokalzämien kommen.

Die Oxalatkristalle lagern sich in Lungen, Herz und Nieren ab. Neurologische Symptome können bereits in den ersten zwölf Stunden auftreten. Kardiale und pulmonale Symptome kommen nach zirka zwölf Stunden dazu. Mit einer Niereninsuffizienz ist nach 48–72 Stunden zu rechnen. Dabei können die Oxalatkristalle, wie auch bei unserem Patienten, im Urin nachgewiesen werden [1]. Da sich bei unserem Patienten bei Vorstellung im Spital bereits eine Niereninsuffizienz fand und der Patient wahrscheinlich nicht seit 48 Stunden bewusstlos war, ist zu vermuten, dass es auch schon früher eintreten kann.

Die Therapie sollte beim Verdacht und passenden Laborparametern sofort initiiert werden. Nebst der Sicherung der Atemwege und des Kreislaufes sollte Bikarbonat verabreicht werden zur Verminderung der metabolischen Azidose. Zur kompetitiven Blockierung der Alkoholdehydrogenase und somit zum Vermeiden toxischer Metabolite sollten Fomepizol oder als Alternative Ethanol verabreicht werden. Wichtig ist zudem

der unverzügliche Start einer Hämodialyse (falls vorhanden), welche die Metaboliten eliminiert und die Azidose vermindert [7]. Im Verlauf wird eine Hämodialyse zudem meist aufgrund des akuten Nierenversagens notwendig. Seit Einführung von Fomepizol kann bei leichter Intoxikation eine Hämodialyse in manchen Fällen verhindert werden. Die Gabe von Fomepizol ist einer Therapie mit Ethanol überlegen, allerdings mit 1000 Euro Behandlungskosten pro Patienten deutlich teurer und in peripheren Spitälern selten sofort vorhanden.

Konkret heisst das, wenn kein Fomepizol vorhanden ist, sollte unverzüglich Ethanol verabreicht werden. Ziel ist ein Blutalkoholspiegel von 1–1,5 Promille. Das Ethanol kann intravenös (58 ml Ethanol 96% verdünnt mit 500 ml Glukose 5%) oder per os via Magensonde (Wein mit 10–14% Ethanol oder Spirituosen verdünnt auf 20% Ethanol) gegeben werden. Unter Dialyse muss die Dosis erhöht werden [8]. Bei Verabreichung von Fomepizol sollte eine Ladedosis von 15 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden verabreicht werden. Nach 48 Stunden wird die 12-stündliche Gabe auf 15 mg/kg Körpergewicht angepasst. Bei der Durchführung einer Hämodialyse werden die Dosierungsintervalle zunächst auf sechs, dann auf vier Stunden verkürzt, da Fomepizol dialysierbar ist. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, bis der Plasmaspiegel unter 3,2 mmol/l (20 mg/dl) gesunken ist. Auch die Hämodialysebehandlung muss bis zur Normalisierung der pH-Werte und niedrigen Plasmaspiegeln des Ethylenglykols (<20 mg/dl oder <3,2 mmol/l) durchgeführt werden [7].

Bei frühzeitiger Therapie mit Antidoten ist die Prognose der Patienten gut und Folgeschäden können vermieden werden.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Kraut AK, Mullins EM. Toxic Alcohols. *N Engl J Med*. 2018;278:270–80.
- 2 Jones AF. Metabolic effects of poisoning. *Medicine*. 2015;44:87–90.
- 3 Krauf JA, Xing SX. Approach to the Evaluation of a Patient with an Increased Serum Osmolal Gap and High-Anion-Gap Metabolic Acidosis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:480–4.
- 4 Pernet P, Bénétteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Maury E, Offenstadt G. False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med*. 2009;27(1):132e1–2.
- 5 Kupferschmidt H, Rauber-Lüthy C. Vergiftungen in der Schweiz. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2017;98:11.
- 6 McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:505–15.
- 7 Brent J. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:2216–23.
- 8 www.toxinfo.ch

Korrespondenz:
Rahel Häuptle-Thommen,
dipl. Ärztin
Gemeinschaftspraxis
Reigoldswil
Unterbiel 26
CH-4418 Reigoldswil
[rahel.haeuptle\[at\]hin.ch](mailto:rahel.haeuptle[at]hin.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Zur initialen Diagnostik bei unklarem Koma ist eine arterielle Blutgasanalyse zwingend
- Anionen- und osmotische Lücke sind für die Differentialdiagnostik entscheidend.
- Ein rascher Therapiebeginn ist für die Prognose des Patienten wichtig, es darf nicht das Ergebnis des Ethylenglykolspiegels abgewartet werden.
- Patienten mit vermuteter Ethylenglykol-Intoxikation sollten rasch an ein Spital mit Dialysemöglichkeit verlegt werden.