

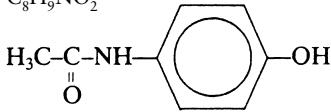
Paracetamol

Synonyma:

p-Acetamidphenol; 4-Hydroxyacetanilid

Chemische Formel:

$C_8H_9NO_2$



Die Geschichte des Paracetamols wird von SPOONER und HARWEY beschrieben: Demnach wurde dieses Medikament erstmals von v. MEHRING 1893 erprobt. Dabei wurden gute antipyretische und analgetische Eigenschaften festgestellt. Jedoch benutzte v. MEHRING wahrscheinlich keine sehr reine Form des Paracetamols, da in seinen Versuchen die gleichen Nebenwirkungen wie bei Paraaminophenol auftraten. Aus diesen Gründen wurde diese Substanz nicht weiterentwickelt oder erforscht.

Das Interesse an Paracetamol wurde laut obigen Autoren erst in den späten 40er Jahren wieder von BRODIE geweckt, der den Stoffwechsel des Phenacetin und verwandter Substanzen untersuchte. 1949 wurde festgestellt, dass Paracetamol ein wirksames antipyretisches und analgetisches Agens sei ohne die nachteiligen Nebenwirkungen des Phenacetin oder Acetanilin.

In Großbritannien kam Paracetamol erstmals 1956 als Panadol auf den Markt und erfreut sich seither als rezeptfreies Medikament wachsender Beliebtheit. 1973/74 hatte der Verbrauch an Paracetamol in Großbritannien nahezu den des Aspirins erreicht.

Dadurch nahm leider auch die Zahl der Vergiftungen und die der Selbstmordversuche mit dieser Substanz zu. GAZZARD, DAVIS et al. berichten, dass 1973 in Großbritannien die Selbstmordversuche mit Präparaten, die Salicylate und Paracetamol enthielten, 17 % aller Krankenhauseinweisungen mit versuchter Selbstvergiftung ausmachten. An einer Paracetamolvergiftung starben im gleichen Jahr 66 Patienten.

Quelle: WUSSMANN, Paracetamol, Diss. München, 1980.

Handelspräparate:

bene-Arzneimittel:

ben-u-ron Kapseln

ben-u-ron Suppositorien 125 mg/250 mg/500 mg/1000 mg

Benuron Tabletten

Krewel Meuselbach:

Captin 125/-250/-500 Suppositorien

Captin Sirup

Captin Tabletten

SmithKline Beecham OTC Medicines:

Contact Erkältungs-Trunk Pulver zum Auflösen in heißem Wasser

Azupharma:

Doloreduct 125, -250, -500, -1 g Suppositorien

Doloreduct -500 Tabletten

Doloreduct Saft

Hevert:

Dorocoff-Paracetamol Tabletten

Merck dura:

duracetamol 500 Tabletten

Dolorgiet:

Enelfa 125 mg/250 mg/500 mg Zäpfchen

- Enelfa Saft
Enelfa Tabletten
- Merckle:*
Fensum 125/-250/-500/-1000 Suppositorien
Fensum 500 Tabletten
- Dentinox:*
Finiweh Lösung
- Stada:*
Grippostad Heißgetränk Pulver zum Auflösen in heißem Wasser
- Molimin:*
Mono Praecimed 125/-250/-500/-1000 Suppositorien
Mono Praecimed Lösung
Mono Praecimed Tabletten
- Chephasaar:*
Paedialgon 125/-250/-500 Suppositorien
Paedialgon Saft
Paedialgon Tabletten
- Hexal:*
Paracetamol 125/-250/-500/-1000 Hexal Zäpfchen
- Heumann:*
Paracetamol 125/-250/-500/-1000 mg Heumann Zäpfchen
- ct-Arzneimittel:*
paracetamol 125/250/500/1000 von ct Suppositorien
- Hexal:*
Paracetamol 500 Hexal bei Fieber und Schmerzen, Tabletten
- Heumann:*
Paracetamol 500 mg Heumann Tabletten
- ct-Arzneimittel:*
paracetamol 500 von ct Tabletten
- Aliud Pharma:*
Paracetamol AL 125/-250/-500/-1000 Zäpfchen
Paracetamol AL 500 Tabletten
Paracetamol AL Saft
- Bayer Vital:*
PARACETAMOL BASICS 500 mg Tabletten
- Berlin-Chemie:*
Paracetamol BC 125/250/500 mg Zäpfchen
Paracetamol BC 200 mg Saft
Paracetamol BC 500 mg Tabletten
- TEVA Generics:*
Paracetamol PB 500 mg Tabletten
- ratiopharm:*
Paracetamol-ratiopharm 125/250/500/1000 Suppositorien
Paracetamol-ratiopharm 500 Brausetabletten
Paracetamol-ratiopharm 500 Tabletten
Paracetamol-ratiopharm Lösung
- Chephasaar:*
Paracetamol-saar 125 mg/-250 mg/-500 mg Suppositorien
Paracetamol-saar 500 mg Tabletten
- Hexal:*
Paracetamol Saft Hexal bei Fieber und Schmerzen
- Stada:*
Paracetamol Stada 125/250/500/1000, Zäpfchen
Paracetamol Stada 500, Tabletten
Paracetamol Stada Saft

Michallik:

Paracetamol-Tabletten 500 mg „Antipain P“

ct-Arzneimittel:

paracetamol von ct Saft

Lichtenstein:

PCM Paracetamol 125/250/500/1000 Suppos Lichtenstein Zäpfchen

PCM Paracetamol Saft Lichtenstein

PCM Paracetamol Tabletten Lichtenstein

Sanofi Winthrop:

Pyromed-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr

Pyromed-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1–6 Jahren

Pyromed-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6–14 Jahren

Pyromed-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene

RubiePharm:

RubieMol 125 für Säuglinge / -250 für Kinder (1–6 Jahre) / -500 für Kinder ab 6 Jahren / -1000 für Jugendliche und Erwachsene Zäpfchen

Togal:

Togal 1000 Zäpfchen

ASTA Medica AWD:

Treupel mono Kinderzäpfchen

Treupel mono Tabletten

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Indikationen:

Fieber, leichte bis mäßig starke Schmerzen

Wirkungscharakter/Stoffwechselverhalten:

Früher war Paracetamol hauptsächlich als einer der Metaboliten des Phenacetin-Stoffwechsels bekannt.

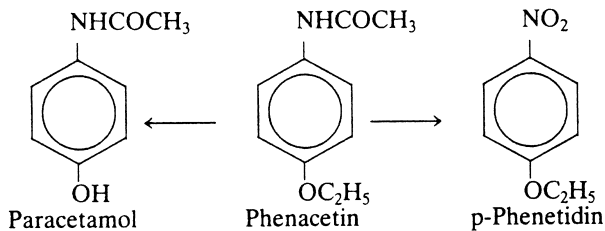


Abb. 1: Vereinfachte Formeln aus dem Phenacetin-Stoffwechsel

Bei der Phenacetinanwendung wurden jedoch bisher keine derart ausgeprägten Leberschäden, wie dies bei der isolierten Paracetamolanwendung der Fall ist, festgestellt. MARGETTS führt dies auf die Tatsache zurück, dass das Enzymsystem, das Phenacetin in Paracetamol umwandelt, dasselbe ist, das Paracetamol in seine toxischen Metaboliten überführt. Damit wirkt das beim Phenacetinabbau entstehende Paracetamol als negative Rückkopplung für diesen Abbauweg.

Da in diesem Zusammenhang keine toxischen Wirkungen des Paracetamols auftreten, sei dieser Wirkstoff als eigenes Medikament betrachtet.

Resorption:

Paracetamol wird im Gastrointestinaltrakt schnell resorbiert. Eine Dosis, die von einem nüchternen Individuum aufgenommen wird, erreicht die höchste Plasmakonzentration nach 70 Minuten. Dieses Maximum kann durch die Gabe von Propantheline auf 160 Minuten hinausgezögert werden, da dieser Stoff die Magenentleerung verzögert. Andererseits kann dieses Maximum durch Substanzen, die die Magenentleerung beschleunigen, eher erreicht werden. Doch generell kann man sagen, dass ein maximaler Plasmaspiegel in der Zeit zwischen 70 und 160 Minuten erreicht wird. Die flüssige Aufbereitung von Paracetamol beschleunigt ebenfalls die Resorption (RUMACK, MATTHEW et al.).

Leberstoffwechsel:

Bei der Resorption einer kleinen, d. h. therapeutischen Dosis von Paracetamol wird diese von dem System der mischfunktionellen Cytochrom-P450-Oxidase der Leber zu einem aktiven Intermediärprodukt verstoffwechselt. Diesen Metaboliten macht man für die Lebertoxizität des Paracetamols verantwortlich. In therapeutischen Dosen wird er durch Glutathion oder (KRENZELOK) Sulphat entgiftet und dann ausgeschieden. DAVIS et al. halten diesen toxischen Metaboliten für einen Vorläufer der Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate des Paracetamols. Demzufolge lässt sich folgender Weg für den Paracetamol-Stoffwechsel in der Leber konstruieren:

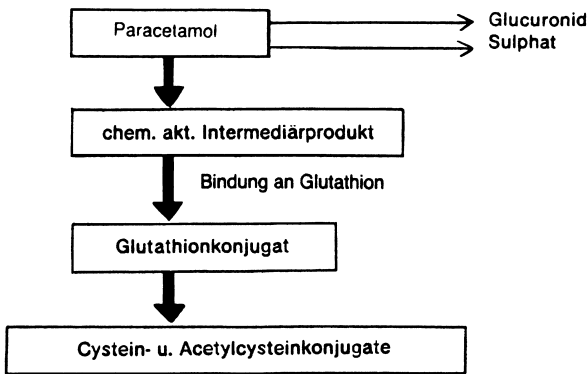


Abb. 2: Stoffwechsel-Weg nach therapeutischer Dosierung

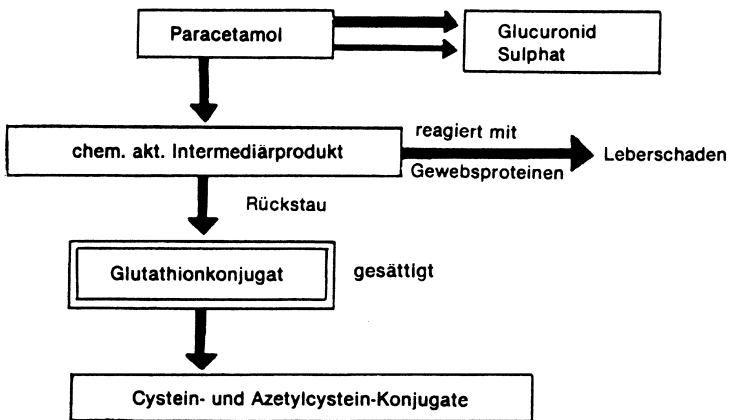


Abb. 3: Stoffwechsel-Weg der Überdosis

Bei einer Paracetamol-Überdosis kann das chemisch-aktive Intermediärprodukt nicht mehr im ausreichenden Maße durch Glutathion entgiftet werden. Der Grund liegt in einer Erschöpfung des intrahepatischen Glutathion-Pools: Es kann nicht so viel Glutathion produziert werden, wie für die Entgiftung benötigt wird. Das chemisch-aktive Intermediärprodukt bindet sich irreversibel an die Proteine der Leberzellen und verursacht auf diesem Wege Nekrosen.

Enzyminduktion:

Die Lebertoxizität des Paracetamols wird *in vivo* und *in vitro* durch die Vorbehandlung mit Phenobarbital potenziert, das eine Enzyminduktion des mikrosomalen Systems bewirkt. Dadurch wird schneller eine größere Menge des chemisch-aktiven Intermediärprodukts gebildet.

Piperonyl-Butoxid ist hingegen ein Stoff, der den mikrosomalen Leberstoffwechsel hemmt und daher im Versuch die Lebertoxizität des Paracetamols verminderte. Außerdem fand man, dass Patienten, die einen an sich erhöhten Stoffwechsel haben, schwerere Leberschäden entwickelten, als andere.

Ebenso wird von einem beträchtlichen Unterschied bei der Konjugation bei Patienten, die Leberschäden entwickelten, im Vergleich zu anderen (s. Ausscheidung), berichtet. Bei Patienten mit schwerem Vergiftungsbild fand man einen verminderten Metabolismus und eine verlängerte Plasma-Halbwertszeit.

Plasma-Halbwertszeit:

Bei Freiwilligen, denen hohe, aber therapeutische Dosen Paracetamol verabreicht wurden, stellte man eine Plasma-Halbwertszeit von 2 Stunden fest. Bei Patienten, die Leberschäden erleiden, liegt der Wert höher. Befindet er sich im Bereich von 4 Stunden, kann man Leberschäden mit ziemlicher Sicherheit annehmen.

Ausscheidung:

Paracetamol wird sehr schnell ausgeschieden, sogar bei Patienten mit Leberschäden. RUMACK, MATTHEW et al. berichten, dass 50 % innerhalb der ersten 10 Stunden unverändert ausgeschieden werden; bei den Paracetamol-Konjugaten betrug diese Zeit 14 Stunden. Hingegen fand man bei Patienten mit Leberschäden nur 18 % unverändert ausgeschiedenes Paracetamol. Bei Patienten ohne Leberschäden fand man innerhalb von 6 Stunden 50 % des gesamten Paracetamols (freies und konjugiertes) im Urin ausgeschieden.

DAVIS et al. vertreten hingegen die Auffassung, dass sowohl nach therapeutischen als auch nach toxischen Dosen 85–100 % des Medikaments als Konjugate innerhalb der ersten 24 Stunden im Urin gefunden werden, d. h. bevor ein Leberschaden auftritt. Die gleichen Autoren stellen im Einzelnen fest, dass bei drei Fällen, die therapeutische Dosen genommen hatten, 85–90 % des Paracetamols in Form von Konjugaten innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde. Von der Gesamtmenge betrug die Glucuronide 45–55 %, die Sulphate 20–30 % und die Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate 15–25 %. Der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Paracetamols betrug nur 0,2 %.

Bei Patienten, die bis zu 66 mval (10 g) Paracetamol-Konjugate in den ersten 24 Stunden ausschieden, fanden sich nur 14,3 % als Sulfate; wurden diese 66 mval überschritten, so sank dieser Anteil sogar auf 11,3 %. Allerdings stieg bei diesen Patienten die Ausscheidung von Glucuronid-Konjugaten auf 62,3 %, sank aber wieder auf 52 %, wenn mehr als 66 mval ausgeschieden wurden.

Der Anteil der Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate war bei diesen beiden Gruppen ähnlich (21 und 22 %). Doch DAVIS et al. stellten fest, dass bei Patienten, die mehr als 66 mval ausschieden, die reduzierte Ausscheidung von Glucuronid- und Sulphat-Konjugaten durch eine gesteigerte Ausscheidung von Cystein- und Mercaptursäure-Konjugaten kompensiert wurde. – Patienten, die mehr als 30 % der Gesamtkonjugate als Cystein- und Mercaptursäurekonjugate ausschieden, entwickelten durchwegs mittlere bis schwere Leberschäden und schieden weniger als 60 % als Glucuronide aus. Die Gesamtausscheidung von Glucuronid- und Sulphat-Konjugaten erreichte nach einer relativ geringen Überdosis ein Plateau und unterschied sich bei Patienten, die verschiedenen schwere Leberschäden erlitten, nur unwesentlich.

HOWIE, ADRIAENSSENS und PRESCOTT berichten bezüglich der Ausscheidung der Paracetamol-Konjugate im Urin von anderen Werten: So fand man bei gesunden Freiwilligen, die 1,5 g Paracetamol zu sich nahmen, innerhalb von 24 Stunden folgende Anteile im Urin: Sulphat 18,6 %, Glucuronid 76 %, Mercaptursäure-Konjugate 3,1 % und Cystein-Konjugate 1 %; unverändertes Paracetamol 3,3 %.

Der Anteil der gesamten ausgeschiedenen Paracetamol-Sulphate lag bei Patienten mit schwerem Leberschaden auffallend niedriger als bei anderen, hingegen stieg bei ihnen der Anteil der Cystein-Konjugate und leicht der der Mercaptursäure-Konjugate.

Der Anteil der verschiedenen Konjugate im Urin änderte sich mit der verstrichenen Zeit seit der Ingestion:

erste 10–12 Stunden:	5–15 % als Sulphat mehr als 80 % als Glucuronide
nach 50–60 Stunden:	ca. 40 % als Sulphat ca. 40 % als Glucuronid

Die Ausscheidung der Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate stieg leicht an und erreichte bei Patienten mit Leberschäden um die 30 Stunden ein Maximum. Diese Werte stimmen im Allgemeinen mit denen von DAVIS et al. überein. Die Ausnahme bilden die Mercaptursäure- und Cystein-Konjugate (21 % therapeutisch, 39 % bei schwerem Leberschaden, DAVIS et al.). HOWIE et al. führen diese Unterschiede hauptsächlich auf die verschieden benutzten Methoden zurück. DAVIS et al. verwendeten eine 2-dimensionale Dünnschichtchromatografie und Scanning Densitometrie, während HOWIE et al. eine Hochdruckflüssigkeitschromatografie verwendeten, deren untere Nachweisgrenze bei 0,1 mg/ml lag.

DAVIS et al. stellten fest, dass Paracetamol-Sulphat der Hauptmetabolit nach kleinen therapeutischen Dosen ist. In höheren therapeutischen Dosen wird die Sulphat-Konjugation gesättigt, was auf eine beschränkte Verfügbarkeit von PAP zurückgeführt wird.

Eine Sättigung der Glucuronidierung wird nur bei höheren lebertoxischen Dosen von Paracetamol erreicht, was man mit einer verminderten Glucuronid-Konjugation in Verbindung bringt; da man beim Menschen nach Paracetamol-Vergiftung oft eine vorübergehende Hyperbilirubinämie von unkonjugiertem Bilirubin feststellen konnte, lange bevor Anzeichen eines Leberschadens auftraten. Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate werden durch die Aktivierung des Paracetamol-Eltermoleküls zu einem chemisch instabilen Intermediärprodukt gebildet, das mit reduziertem Glutathion sofort in den Leberzellen einen Komplex bildet. Demnach ist lt. DAVIS et al. die Hälfte des Glutathions zur Bildung von Cystein- und Mercaptursäure-Konjugaten bestimmt. Aktuelle Studien zeigen, dass nur ein geringer Prozentsatz der therapeutischen Paracetamol-Dosis zu Cystein- und Mercaptursäure-Konjugaten verstoffwechselt wird. Dadurch ist immer nur wenig der chemisch-reaktiven Vorstufe als Zwischenprodukt vorhanden. Dieses liegt zudem in so niedriger Konzentration vor, um sofort durch die Reaktion mit reduziertem Glutathion entgiftet zu werden.

Bei einer Überdosis überschreitet jedoch die Menge des verfügbaren Paracetamols die Kapazität der mikrosomalen Enzyme, Glutathion zu bilden, das die Sulphat- und Glucuronid-Konjugate bildet. Deshalb werden nun in wachsendem Maße Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate über das chemisch reaktive Intermediärprodukt gebildet.

Wird Paracetamol schneller angeboten, als Glutathion in der Leber synthetisiert werden kann, so fällt der Spiegel in letzterer Substanz ab, und das chemisch reaktive Intermediärprodukt verbindet sich stattdessen irreversibel mit den Proteinen der Hepatozyten. Bei Versuchstieren zeigte sich, dass dies der Fall war, wenn der Leberspiegel des reduzierten Glutathions auf 20–30 % des Normalwertes absank. Der auftretende Leberschaden ist u.U. Folge der Proteindenaturierung, die durch diese Bindung bewirkt wird.

Aus den beträchtlichen Unterschieden bei der Gesamtausscheidung von Paracetamol-Metaboliten im Urin bei Patienten mit vergleichbar schweren Leberschäden schließen DAVIS et al., dass die Sensibilität des Einzelnen hinsichtlich der hepatotoxischen Effekte des Medikaments sehr unterschiedlich ist.

Weiter wird aus dem Voranstehenden gefolgert, dass die Lebertoxizität von der Glutathionssyntheserate und diese wiederum von der Syntheserate der mikrosomalen Enzyme beeinflusst wird. Letztere unterliegt wiederum mehreren Faktoren wie Medikamenten (Phenobarbital), verschmutzter Umgebung, genetischen Faktoren und Alkoholabusus. Außerdem können der hepatische Glutathionpool und auch alle anderen Faktoren beim einzelnen Individuum stark variieren.

Leber:

Bei der Festlegung des Paracetamol-induzierten Leberschadens kamen alle Autoren zu dem selben Ergebnis. Sie charakterisieren ihn im wesentlichen als zentrizonale Nekrosen. Allerdings definierten auch fast alle verschiedene, z.T. dosisabhängige Schweregrade.

Stellvertretend für alle sei hier die histologische Gradeinteilung der Biopsiefunde von PORTMANN, TALBOT, DAY angeführt.

Grad 0

Anschwellen der Leberzellen, kleine Vakuolen und/oder Entzündung, keine Nekrosen

Grad I

Konfluierende Nekrosen zentrizonaler Hepatozyten

Grad II

Konfluierende Nekrosen, die gleichmäßig auf benachbarte Lobuli übergreifen

Grad III

Massive Nekrosen, die einen Randsaum von Hepatozyten rund um die Portalfelder übrig lassen.

Die Gradeinteilung anderer Autoren war obiger sehr ähnlich.

PORTMANN, TALBOT, DAY et al. überprüften 104 Patienten und nahmen bei jedem eine Biopsie vor. Alle 104 Patienten hatten eine Paracetamol-Dosis von 10–100 g zu sich genommen. Deshalb fielen auch bei allen die durchgeführten Standardteste für die Leberfunktion pathologisch aus.

38 dieser Patienten entwickelten ein fulminantes Leberversagen mit einer Enzephalopathie 3. oder 4. Grades; davon starben 27. Bei den 77 überlebenden Patienten wurde die Leberbiopsie, sobald sich die Gerinnungswerte normalisiert hatten, durchgeführt. Bei den 27 tödlich verlaufenden Fällen wurde sie kurz nach dem Tode vorgenommen.

91 der 104 Biopsien wurden innerhalb der ersten 10 Tage durchgeführt. Bei 19 Patienten dieser Gruppe fand man geringfügige Veränderungen (Grad 0), wobei nur bei einem eine leichte entzündliche Reaktion festgestellt wurde und in 2 Fällen eine leichte fettige Vakuolisierung der Hepatozyten. Bei der größeren Gruppe von 72 Patienten fielen zentrizonale Nekrosen mit verschiedenen Graden von Zellverlusten auf. 23 Biopsien zeigten Koagulationsnekrosen (16 der 27 tödlich verlaufenden Fälle wiesen dieses Merkmal auf), 7 überlebten. Diese Veränderungen wurden am 4.–6. Tag nach der Überdosis beobachtet. Die anderen Biopsien in dieser Gruppe wurden zwischen dem 6. und 10. Tag post ingestionem vorgenommen. Hier waren die nekrotischen Zellen völlig verschwunden und hinterließen Areale mit retikulärem Zusammenbruch, spärlichem Lymphozyteninfiltrat, polymorphkernigen Plasmazellen und oft eine dichte Ansammlung von pigmentbeladenen Makrophagen. – Insgesamt fand man bei diesen 72 Biopsien 29 mit Veränderungen nach Grad I, 26 mit Veränderungen nach Grad II und 16 mit Veränderungen nach Grad III.

Das den nekrotischen Bezirken benachbarte Gewebe zeigte folgende Veränderungen:

Bei Grad I: Pleomorphismus von Hepatozyten mit klarem feinvakuolisiertem Zytoplasma, gelegentlich acinare Anordnung; keine Proliferation der Gallengänge und keine bis unwesentliche Cholestase.

Bei Grad II: ausgeprägtere Schwellung, Vakuolisierung und acinare Anordnung der Hepatozyten. Wenige gallengangähnliche Strukturen mit Cholestase am Rand der Portalfelder.

Bei Grad III: wie bei Grad II, aber eine ausgeprägte Cholestase.

Alle Patienten mit Veränderungen nach Grad I überlebten, 10 von 16 Patienten mit Veränderungen nach Grad II starben und alle mit Veränderungen nach Grad III. Wegen der Schwere des klinischen Verlaufs musste die Biopsie bei 12 der Patienten auf den 15.–42. Tag nach der Überdosis verschoben werden. Man fand bei 3 Biopsien Veränderungen nach Grad I und bei 9 Biopsien Veränderungen nach Grad II, sowie Anzeichen einer beginnenden Reparatur.

Als weiteren Parameter für das Ausmaß der Leberzellnekrosen verwendeten PORTMANN, TALBOT et al. die Hepatozytenvolumenfraktion. Lag diese HVF unter 40 %, so betraf dieser Wert immer Patienten, die verstarben. Als exakter Parameter konnte die HVF nicht verwendet werden, da die Überlappungen besonders bei Patienten, die Leberschäden nach Grad I und II aufwiesen, doch beträchtlich waren.

Die Lokalisation der Paracetamol-induzierten Leberschäden wird von PORTMANN, TALBOT et al. auf die ebenfalls zentrilobuläre Lokalisation der Enzyme, die diese Droge metabolisieren, zurückgeführt. Die geringe O₂-Versorgung der zentrilobulären Zellen wird ebenfalls als Ursache für die Anfälligkeit der Zellen für eine toxische Schädigung angeschuldigt. Man stellte fest, dass die begrenzenden Vakuolen, die sofort die Nekrosebezirke umringen, mit denen, die beim experimentellen hypoxischen Leberschaden beschrieben wurden, identisch sind.

Der histologische Erholungsgrad war gerade bei den schweren Fällen bemerkenswert. Dies wurde bei Biopsien nach 3 Monaten festgestellt. Man fand bei 17 Überlebenden, die einen histologischen Leberschaden nach Grad II erlitten hatten, nur bei einem eine persistierende Fibrosierung. Diese Erholungsfähigkeit bei der Paracetamol-Vergiftung im Gegensatz zur Virushepatitis führt man u. U. darauf zurück, dass bei der Paracetamol-Vergiftung das Ausmaß der Nekrosen schon innerhalb der ersten Stunden nach der Ingestion bestimmt wird.

Ähnliche Ergebnisse wie PORTMANN, TALBOT et al. erzielten JAMES, LESNA et al. Sie führten eine vergleichende Betrachtung der AST, der Gallensäuren und der Schwere des histologischen Leberschadens durch. Es wurde eine ähnliche Einteilung in 3 Schweregrade wie von obigen Autoren vorgenommen. Von den 54 untersuchten Patienten hatte nur einer eine normale Leberhistologie. 23 Patienten zeigten Veränderungen

nach Grad I, 16 Patienten Veränderungen nach Grad II und 14 Patienten Veränderungen nach Grad III. Bei 24 Patienten (44 %) konnten während der ersten 4 Tage nach der Klinikaufnahme keine pathologischen AST-Veränderungen festgestellt werden. Bei 2 dieser Patienten lagen die Werte für das Serumbilirubin über 12 mmval/l (22 mmval/l und 32 mmval/l). Bei keinem der Patienten war die Prothrombinzeit verlängert.

Man fand ebenfalls keine pathologischen AST- oder Bilirubinwerte bei 6 Patienten, bei denen histologische Veränderungen nach Grad II festgestellt wurden. Alle Patienten, die AST-Werte über 400 IU/l aufwiesen, zeigten bei der Biopsie Leberveränderungen nach Grad III.

Bei der Bestimmung der Gallensäurespiegel im Serum wiesen nur 2 Patienten mit abnormalen Biopsiebefunden einen normalen Wert auf, der aber in beiden Fällen an der oberen Grenze lag (14 mmmol/l = 0,68 mg/100 ml). Die Gruppen mit Biopsieergebnissen von Grad I oder II zeigten keine differierenden Werte. Jedoch 6 von 14 Patienten mit schweren Leberschäden hatten Spitzenwerte von über 100 mmmol/l. Zudem fand man bei allen Patienten mit Veränderungen nach Grad III mindestens einen Gallensäurespiegel von 40 mmmol/l.

Eine ausreichende Korrelation zur aufgenommenen Paracetamol-Menge konnte nicht hergestellt werden, da die Messung vom Vergiftungszeitpunkt her nicht exakt genug war und außerdem viele individuelle Faktoren zu berücksichtigen waren.

Zu einem im Grunde identischen Ergebnis kamen LESNA, WATSON, DOUGLAS et al. (1977), die 30 Patienten untersuchten. Sie stellten weiterhin fest, dass sich nach 3 Monaten alle biochemischen Parameter für einen Leberschaden normalisiert hatten, mit Ausnahme der Gesamt-Gallensäuren. Es wird daraus geschlossen, dass es bei der Paracetamol-Vergiftung, mit Ausnahme der schweren Fälle, keine Anzeichen für einen persistierenden Leberschaden gibt.

Niere:

WILKINSON, MOODIE et al. (1977) prüften die Häufigkeit und die Ursachen eines Nierenschadens nach einem Paracetamol-induzierten Leberschaden. Sie verglichen diese mit aufgetretenen Nierenschäden nach Leberschäden anderer Ogenese.

Unter einer Gruppe von 160 Patienten mit fulminantem Leberversagen und einer Enzephalopathie 4. Grades wurde getrennt nach der Ätiologie nach einem Nierenversagen gefahndet. Ein Nierenversagen wurde angenommen, wenn das 24-Stunden-Urinvolumen weniger als 300 ml oder die Plasma-Kreatinin-Konzentration mehr als 0,4 mmol betrug.

Bei Patienten mit Paracetamol-Vergiftung trat in 53 % der Fälle ein Nierenversagen auf, bei Patienten mit akuter Virushepatitis in 38 % und bei Patienten mit Leberversagen anderer Ogenese ebenfalls in 38 % der Fälle.

Als Ursache des Nierenversagens nimmt man eine Endotoxinämie an, die durch den bestehenden Leberschaden bedingt ist. Dem Paracetamol selbst wird eine eigene lebertoxische Wirkung abgesprochen. Diese Behauptung stützt sich auf den Limulus-Lysin-Test, der bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde. In der Paracetamol-Gruppe wiesen 13 von 14 Patienten mit akutem Nierenversagen positive Ergebnisse auf, bei der Gruppe mit Virushepatitis einer von 7 und bei der letzten Gruppe alle 12 Testpersonen.

Keiner der Patienten der Paracetamol-Gruppe mit positivem Limulus-Test zeigte irgendwelche klinische und biochemische Anhaltspunkte für eine Infektion mit gram-negativen Erregern.

Der Mechanismus, über den die Endotoxine das Nierenversagen bewirken, ist fast sicher multifaktoriell. Er beinhaltet u.a. eine direkte renale Vasokonstriktion und eine intravasale Gerinnung. Letztere ist möglicherweise für die auftretenden tubulären Nekrosen verantwortlich.

MCJUNKIN, KENNETH et al. stellten bei einer jungen Frau nach der Einnahme von 13 g Paracetamol außer den obligaten Leberveränderungen makroskopisch blasse und geschwollene Nieren fest. Die Blässe betraf hauptsächlich das kortikale Gewebe. Mikroskopisch fand man eine diffuse Schwellung der tubulären Epithelien, fettige Vakuolisierung der Rinde, tubuläre epitheliale Nekrosen und Schattierungen im Mark.

Weiterhin werden die tubulären Nekrosen auch von diesen Autoren als sekundär bezeichnet, da sie nur gemeinsam mit schweren lebertoxischen Paracetamol-Dosen auftreten. Die Häufigkeit für das Auftreten der Nierenschäden wird mit 10–40 % aller Patienten, die schwere Leberschäden erlitten, beziffert.

Pankreas:

Bei einer Paracetamol-Vergiftung, bei der das normale Vergiftungsbild und ein akutes Nierenversagen festgestellt wurde, berichteten GILMORE et al. von einer Pankreatitis. Bei der Laparotomie fand man keinen akuten Abszess, doch das Pankreas war ödematös und hämorrhagisch und wies nekrotische Bezirke auf.

Toxizität:

Eine Einnahme überhöhter Dosen von Paracetamol kann zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24–48 h führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können gelten:

in der 1. Phase (1. Tag):

Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl;

in der 2. Phase (2. Tag):

Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung;

in der 3. Phase (3. Tag):

hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang in Leberkoma.

Es bereitet Schwierigkeiten, die Paracetamolvergiftung von der Dosis her exakt zu definieren. PENN (1976) gibt als die therapeutisch empfohlene Maximaldosis 4-mal 1 g täglich an. – Er stellte jedoch fest, dass schon bei einer Dosis von 6,2 g Leberschäden auftraten und bei 15 g ist ein Fall mit tödlichem Ausgang bekannt. Andererseits wurde jedoch eine Dosis von 75 g überlebt.

Ähnliche Feststellungen trafen Editorialautoren, die Leberschäden schon ab 6,2 g beobachteten. AMBRE und ALEXANDER behaupten, dass diese ab 15 g wahrscheinlich seien, und RUMACK und MATTHEW bezeichnen eine Dosis von 20 g für den Erwachsenen als lebensbedrohlich. Insgesamt kann man also feststellen, dass der Bereich zwischen der therapeutischen Maximaldosis und einer toxischen Dosis sehr schmal ist, wenngleich er starken individuellen Schwankungen unterliegt.

MCJUNKIN stellte fest, dass bei therapeutischen Dosen der Plasma-Paracetamol-Spiegel 4 Stunden nach der Ingestion unter 9 mg/l liegt. RUMACK, MATTHEW et al. und GAZZARD, HUGHES et al. fanden, dass eine Plasma-Konzentration von mehr als 300 mg/l 4 Stunden nach der Ingestion immer mit Leberschäden vergesellschaftet ist, desgleichen eine Plasma-Konzentration von mehr als 50 mg/l 12 Stunden nach der Ingestion. Laut obigen Autoren sind hingegen die Patienten, deren Plasma-Konzentrationen nach 4 Stunden unter 120 µg/ml und nach 12 Stunden unter 50 µg/ml liegen, nicht mehr durch potentiellen Leberschaden gefährdet. PRESCOTT, PARK et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen, die sich nur gering von denen der obigen Autoren unterscheiden. PRESCOTT'S Ergebnisse wurden aus einer großen Serie von Plasma-HWZ-Bestimmungen ermittelt.

Tab. 1: Plasma-Paracetamol-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Häufigkeit der auftretenden Leberschäden.

Plasma-Paracetamol-Konzentration nach 4 Stunden (µg/ml)	Patientenzahl	Anzahl davon mit Leberschäden
300	14	(100 %) = 14
250–300	10	(70 %) = 7
150–250	22	(48 %) = 20
< 150	26	(4 %) = 1

Aus dieser Tabelle lässt sich erkennen, dass die Bestimmung der Plasma-Paracetamol-Konzentration für den Verlauf der Vergiftung zwar nicht 100 %ig zuverlässig ist, aber doch als ein zumindest relativ exakter Parameter verwendet werden kann. Außerdem krankt diese Methode noch an einem wichtigen Punkt, wie AMBRE und ALEXANDER feststellten: Es muss nämlich der Zeitpunkt der Vergiftung bekannt sein. Dies wiederum setzt, wie bei Rückschlüssen auf die inkorporierte Dosis, eine genaue Anamnese, Fremdanamnese und eine gewisse Kooperationsbereitschaft des Patienten voraus.

Ist der Vergiftungszeitpunkt nicht mehr zu ermitteln, so meinen AMBRE und ALEXANDER und auch nahezu alle anderen Autoren, die bisher in diesem Abschnitt zitiert wurden, dass dann die eventuell mehrfache Bestimmung der Paracetamol-Plasma-HWZ von Nutzen sei. Die normale Plasma-HWZ beträgt 2 Stunden. Zum Teil wurden Plasma-HWZ > 4 Stunden mit Leberschäden und Plasma-HWZ > 12 Stunden mit

schweren Leberschäden in Verbindung gebracht (AMBRE und ALEXANDER). Doch McJUNKIN, KENNETH und BORNICK trafen eine einleuchtende Einteilung:

HWZ > 2 Stunden → Leberschaden

HWZ > 4 Stunden → schwerer Leberschaden

HWZ > 10 Stunden → Koma, Tod

GAZZARD, HUGHES et al. untersuchten diesbezüglich 163 Patienten. Bei allen, deren HWZ > 45 Stunden war, fand man einen mittleren oder schweren Leberschaden. Doch auch bei einem Drittel der Patienten, die nur minimale Leberschäden entwickelten, stellte man ebenfalls eine HWZ > 4 Stunden fest.

Doch trotz dieser Einschränkung erscheint die Plasma-HWZ als diagnostisches Hilfsmittel bei unbekanntem Vergiftungszeitpunkt nützlicher zu sein, als die inkorporierte Paracetamol-Dosis oder andere Parameter.

Insgesamt betrachtet, muss man davon ausgehen, dass es für die Diagnose und Prognose der Paracetamol-Vergiftung bisher keine absolut sichere Methode gibt. Als nützlicher Parameter hat sich bisher die Plasma-Paracetamol-Konzentration erwiesen, sofern der Zeitpunkt der Vergiftung bekannt ist. Sicherheitshalber sollte deren Messung durch die Bestimmung der Plasma-Paracetamol-HWZ ergänzt werden, auf welche man bei unbekanntem Vergiftungszeitpunkt sowieso zurückgreifen muss. Alle anderen Parameter erscheinen als zu unzuverlässig und sind somit abzulehnen.

Nebenwirkungen:

<i>Haut:</i>	Hautrötungen (selten), allergische Reaktionen mit Exanthenen (sehr selten), Quincke-Ödem (Einzelfälle) (s. Überempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Muskel und Skelett:</i>	Muskelschmerzen (bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch) (reversibel)
<i>Nervensystem u. Psyche:</i>	Kopfschmerzen (bei längerer hochdosierter, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung) Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität und vegetative Symptome (bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch) (reversibel) Schweißausbruch (Einzelfälle) (s. Überempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Gastrointestinaltrakt:</i>	Übelkeit (Einzelfälle) (s. Überempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Atemwege:</i>	Atemnot, Bronchospasmus bei prädisponierten Patienten (Analgetika-Asthma) (Einzelfälle) (s. Überempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Blut:</i>	Blutdruckabfall bis hin zum Schock (Einzelfälle), allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie (äußerst selten), Agranulozytose oder Panzytopenie (Einzelfälle) (s. Überempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Urogenitaltrakt:</i>	Dauerhafte Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) (bei gewohnheitsmäßiger Einnahme und insbesondere bei Kombination, mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe)
<i>Immunsystem:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, wie allergische Reaktionen mit Exanthenen – sehr selten –; Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock – Einzelfälle –; allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie – äußerst selten –; Agranulozytose oder Panzytopenie – Einzelfälle –; Bronchospasmus bei prädisponierten Patienten (Analgetika-Asthma) – Einzelfälle.

BGA ordnet weitere Sicherheitsmaßnahmen für Schmerzmittel mit Paracetamol an:

Zur Abwehr von Arzneimittelrisiken hat das Bundesgesundheitsamt angeordnet, zusätzliche Hinweise zu möglichen Nebenwirkungen in die Packungsbeilagen für Paracetamol-haltige Arzneimittel aufzunehmen und den Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Fachinformationen entsprechend zu ergänzen.

Die Ergänzungen in den Produktinformationen der betroffenen Arzneimittel wurden notwendig, da neue wissenschaftliche Studien darauf hinweisen, dass es bei bestimmungsgemäßer Anwendung Paracetamol-haltiger Arzneimittel in sehr seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann. Diese können sich in Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbrüchen, Übelkeit oder Blutdruckabfall bis hin zum Schock äußern. Patienten, die nach Einnahme erste Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken, sollen das Präparat absetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen.

Wenn diese unerwünschten Wirkungen auftreten, so ist dieses in der Regel innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme des Medikaments der Fall. Sehr selten und unter besonders ungünstigen Umständen können Überempfindlichkeitssymptome auch zum Tode führen (Quincke-Ödem, Schock).

Paracetamol-haltige Arzneimittel werden zur Schmerzbekämpfung und zur Fiebersenkung eingesetzt. Die Beachtung der Hinweise des Beipackzettels ist besonders deshalb wichtig, weil viele Paracetamol-haltige Schmerzmittel frei verkäuflich sind und die Einnahme ohne ärztliche Kontrolle erfolgt. Da einige Paracetamol-haltige Arzneimittel auch zur Behandlung von Kindern und Säuglingen zugelassen sind, werden die Eltern um besondere Aufmerksamkeit gebeten. Die angeordneten Maßnahmen werden zum 1. Februar 1994 wirksam.

Die Inhaber von Arzneimittelzulassungen sind auf Grund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen des Bundesgesundheitsamtes im Rahmen der Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen, eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen und jederzeit sicherzustellen, dass nur unbedenkliche Arzneimittel mit einer dem jeweiligen Stand des Wissens entsprechenden Information in den Verkehr gebracht werden.

Das Bundesgesundheitsamt wird im Rahmen eines Stufenplanverfahrens dann tätig, wenn dieser Verpflichtung nicht umfassend nachgekommen wird. Dies war hier der Fall.

BGA-Pressemitteilung 48/93

Symptome:

Die Symptomatik der Paracetamol-Vergiftung wird von vielen Autoren relativ einheitlich beschrieben. Nahezu alle unterscheiden dabei einen frühen (beginnt unmittelbar wenige Stunden nach der Vergiftung) und einen späten Symptomenkomplex. Der Beginn des letzteren wird unterschiedlich mit 12 Stunden (WRIGHT 1975) bis zu 4 Tagen angegeben.

Frühsymptome :

Hierher gehören nach Meinung sämtlicher Autoren unbedingt Schwindel und Erbrechen. Zusätzlich stellen MCJUNKIN, KENNETH und BARWICK, RUMACK und MATTHEW, KRENZELOK, BEST et al., FERGUSON, SNYDER und CAMERON noch Anorexie fest. Als weiteres Frühsymptom führen MCJUNKIN, KENNETH und BARWICK, VALE, FERGUSON, SNYDER und CAMERON und KNELL diffuse Bauchschmerzen an. Blässe des Patienten und Schweißausbrüche erwähnen RUMACK und MATTHEW und KRENZELOK, BEST et al. Als weitere Frühsymptome nennen RUMACK und MATTHEW ein allgemeines Krankheitsgefühl, VALE Durchfälle, FERGUSON, SNYDER und CAMERON Empfindlichkeit über der Leber, WRIGHT eine weiche und tastbare Leber und KNELL eine schnelle Lebervergrößerung.

Somit könnte man die Frühsymptome der Paracetamol-Vergiftung, die leider recht unspezifisch sind, wie folgt katalogisieren:

zwingende Symptome:	Schwindel, Erbrechen
häufige Symptome:	Anorexie, diffuse Bauchschmerzen
gelegentliche Symptome:	Blässe, Schweißausbrüche
seltene Symptome:	gemeines Krankheitsgefühl, Empfindlichkeit über der Leber, schnelle Lebervergrößerung

Es scheint wichtig, darauf hinzuweisen, dass zu diesem Zeitpunkt kein Bewusstseinsverlust auftritt. Ist dies aber der Fall, so kann man mit Sicherheit annehmen, dass gleichzeitig mit dem Paracetamol andere Medikamente konsumiert wurden. Auf diese Frühphase folgt ab der 12. Stunde (WRIGHT) bzw. ab dem 4. Tag also durchschnittlich von der 24.–48. Stunde eine Art Übergangsphase. Diese ist gekennzeichnet durch Andauern der Frühsymptome, gelegentlich sogar mit einer leichten Besserung und Ansteigen der Indikatoren für die Leberfunktion (KRENZELOK).

RUMACK und MATTHEW erwähnen, dass in dieser Phase Schmerzen im rechten Hypogastrium auftreten, die auf eine Leberschwellung zurückzuführen sind. Außerdem könne die Urinausscheidung wegen dem antidiuretischen Effekt des Paracetamols reduziert sein. Gelegentlich jetzt schon beobachteten FERGUSON, SNYDER und CAMERON einen leichten Ikterus.

Spätsymptome:

Nahezu alle bisher zitierten Autoren berichten von einem signifikanten Anstieg der Transaminasen, der LDH und der Gerinnungswerte erst ab dem 3.–5. Tag. Deshalb betonen die Autoren von *Editorial* auch, dass Lebertests, die in den ersten 48 Stunden durchgeführt werden, nur von begrenztem Wert sind. Ab 3.–5. Tag können die Transaminasen Werte bis zu 10 000 IU/l erreichen. MCJUNKIN, LITTLE und BARWICK schildern als weitere Manifestationen einen Ikterus, schwere Enzephalopathie und gelegentlich kardiovas-

kuläre Instabilität. Der weitere Verlauf besteht in einem fulminanten Leberversagen, daraus resultierenden gastrointestinalen Blutungen, Hypoglykämie (bis 45 mg %) und eventuell progredientem Nierenversagen. Ferner berichten RUMACK und MATTHEW von Myocardschäden, FERGUSON, SNYDER und CAMERON notierten gelegentlich Herzarrhythmien. Außerdem tritt laut WRIGHT, LIONS, STUDIFORD et al. eine metabolische Acidose auf. Letztere Autoren stellten auch einen Anstieg der alkalischen Phosphatase fest. KNELL entdeckte außerdem bei schweren Fällen von Paracetamol-Vergiftungen einen Hautausschlag, der zwischen dem 2. und 5. Tag auftritt, aber schon nach wenigen Stunden wieder verschwand. Er kann laut KNELL auftreten, wenn das Koma schon begonnen hat. Die Erscheinungen, von denen hauptsächlich Rumpf und Oberarme betroffen sind, bestehen in flachen urticariellen Arealen, die von einem leichten Erythem umgeben sind. Eine seltene Komplikation der Paracetamol-Vergiftung scheint die von COWARD beschriebene Pankreatitis zu sein, die nach der Ingestion von 25 g Paracetamol auftrat. Der Patient hatte am 2. Tag post ingestionem eine GOT von 2000 U/l. Am 3. Tag traten Bauchschmerzen auf, die in den Rücken ausstrahlten. Der Bauch war gebläht und ein Ileus wurde festgestellt. Bei einer Probepunktion am 6. Tag fand man im Aszitespunktat Flüssigkeit mit Blut und einer Amylase von 4000 U/l. Der Wert für die Serumamylase betrug zu diesem Zeitpunkt 1250 U/l für Hb 12,3 g/100 ml und für Harnstoff 13,6 mmol/l. Die Pankreatitis trat auf, als die Werte für die Leberenzyme wieder am Fallen waren, aber die für die alkalische Phosphatase und das Bilirubin stiegen. Dies deutet auf ein ödematöses Pankreas mit Obstruktion hin. Es trat jedoch keine Ketoazidose, aber zeitweise eine Hyperglykämie auf. EMBY und FRAZER weisen auf die erhöhte Gefahr für chronische Alkoholiker bei der Paracetamol-Vergiftung hin. Sie berichten von zwei solchen Patienten, die 10 g bzw. 14 g Paracetamol genommen hatten. Beide entwickelten einen Ileus, Kreislaufkollaps, schwere Hypoglykämie, einen Blut-pH von 6,99 bzw. 7,0 und ein Nierenversagen. Ein Ikterus trat nicht auf. Beide verstarben, einer 30 Stunden post ingestionem, der andere 36 Stunden nach Beginn des Leberversagens.

Tab. 2: Ablauf der Paracetamol-Vergiftung

Zeit	Phase	Symptome
nach wenigen Stunden	I	Schwindel, Erbrechen, Anorexie, diffuse Bauchschmerzen, Blässe, Schweißausbrüche, Duchfälle, Empfindlichkeit über der Leber, weiche tastbare Leber, schnelle Lebervergrößerung, kein Koma!!
(12) 24 Std. – 48 Std.	II	Andauern obiger Symptome, aber oft subjektive Besserung, beginnendes Ansteigen von GOT, GPT, LDH und Gerinnungswerten, Schmerzen im rechten Hypogastrium, Ikterus kann beginnen.
3.–5. Tag	III	Ikterus, schwere Enzephalopathie, schwere Gerinnungsstörungen, kardiovaskuläre Instabilität (Herzarrhythmie, Myocardnekrosen, Hypotension), schwere Hypokaliämie, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen; Transaminasen erreichen Maximalwerte (bis 10 000 U/l), metabolische Azidose, Pankreatitis, möglicher Hautausschlag.

Da sich die Lebertoxizität des Paracetamols laut FORESTER in der selben kurzen Zeit zu entwickeln scheint, die das Medikament für einen Leberdurchgang benötigt, ist unter anderen PENN der Meinung, dass eine möglichst zuverlässige Frühdiagnose von großer Wichtigkeit ist. Diese Frühdiagnose ist auch für den weiteren Verlauf der Vergiftung und die Therapie von hohem Wert.

Als Parameter für die Schwere der Vergiftung scheinen sich in erster Linie die Veränderungen bei den Leberenzymen, die Gerinnungszeiten und auch die Serumbilirubin Spiegel anzubieten. Doch die Autoren von *Editorial* betonen, dass die Messung dieser Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden nur von begrenztem Wert ist, da der signifikante Anstieg dieser Parameter erst am 3.–5. Tag erfolgt (WRIGHT).

Als weiterer Hinweis für den Grad der Vergiftung bietet sich die aufgenommene Paracetamol-Dosis an. AMBRE und ALEXANDER meinen, dass die Gefahr der Lebertoxizität mit einer Dosis von 15 g gut definiert sei. Doch wir wissen aus dem voranstehenden Kapitel, dass PENN von Leberschäden berichtet, die schon nach einer Dosis von 6,2 g, also nicht einmal der Hälfte, auftraten.

Außerdem setzt eine Einschätzung der Paracetamol-Vergiftung von der inkorporierten Dosis her eine gründliche Anamnese, Fremdanamnese und sorgfältige Asservierung von Tablettenresten voraus (GAZZARD, HUGH et al.), wie dies auch bei jeder anderen Vergiftung geschehen sollte. Ferner muss man vom Pati-

enten eine gute Kooperationsbereitschaft erwarten können, die leider bei Paracetamol-Vergiftungen relativ selten vorhanden ist, da die meisten Patienten, laut den Autoren von Paracetamol overdose, die Überdosis in suizidaler Absicht nehmen. GAZZARD, HUGHES et al. demonstrieren in einer Tabelle die Unzuverlässigkeit von Seiten der Paracetamoldosis bei der Einschätzung der Vergiftung. Der Leberschaden wurde anhand der maximalen Serumbilirubinwerte in „leicht“ (Serumbilirubin normal, leichter Anstieg der Transaminasen und der Prothrombinzeit), „mittel“ (Serumbilirubin 17–60 mmol/l) und „schwer“ (Serumbilirubin 69 mmol/l) eingeteilt. Aus der Tabelle lassen sich starke Überschneidungen der Paracetamol-Dosen bezüglich der Schwere des aufgetretenen Leberschadens erkennen.

Tab. 3: Leberschäden in Abhängigkeit von der Paracetamol-Dosis

Paracetamol-Dosis (g)	leicht	mittel	schwer	Todesfälle
< 17,5	16	1	4	–
17,5–45	27	30	14	–
> 45	3	11	11	20

Aus den Überlappungen in der Tabelle lässt sich ableiten, dass, wie auch PENN erwähnt, nicht die aufgenommene Dosis, sondern der Anteil der Dosis der resorbiert wurde, von primärer Wichtigkeit ist. Im Bemühen, eine genaue Frühprognose für den Vergiftungsverlauf zu stellen, befürworten PRESCOTT, PARK et al., FORESTER, KRENZELOK, BEST und MANOQUERA, GAZZARD und HUGHES et al. und AMBRE und ALEXANDER, die Plasma-Paracetamol-Konzentration zu bestimmen.

Nachweis:

Die möglichst exakte und frühzeitige Bestimmung der Paracetamol-Konzentration ist von größter Wichtigkeit bei einer Vergiftung, um zum einen eine Prognose über den Vergiftungsverlauf stellen zu können (siehe Abschnitt Diagnose und Prognose) und zum anderen eine sinnvolle Therapie bzw. das bestmögliche Antidot anwenden zu können.

Es wurden verschiedene Methoden für die Bestimmung der Plasma-Konzentration entwickelt. So befürworten HOWIE, ADRIAENSSENS, PRESCOTT die Hochdruckflüssigkeitschromatografie, für die ein System A und ein System B entwickelt wurde. System A dient zum Nachweis der Paracetamol-Metaboliten im Urin, mit System B können die Plasma-Paracetamol-Spiegel bestimmt werden. Auf die genaue Methode sei verzichtet, da es unwahrscheinlich erscheint, dass die dafür notwendige Apparatur wie Orliat-Modell AE 10-4 pumps, Cecil Modell 121 UV-Detector (Satz für 250 nm Fließzelle), Honeywell-Modell 194 recorder oder Hewlett-Packard Modell 3370 A integrator verfügbar sind. Für Interessierte sei in diesem Zusammenhang auf den Artikel von HOWIE, ADRIAENSSENS und PRESCOTT hingewiesen. Die Autoren weisen darauf hin, dass es bei dieser Methode der Plasma-Paracetamol-Bestimmung keine Interferenzen mit drogenfreiem Plasma gibt.

Die Standardabweichung bei wiederholten Analysen von Proben, die 50–500 µg/ml und 1–30 µg/ml enthielten, betragen 3,7 und 5,8 %. Ferner wurde eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen der obigen Methode und der Flüssiggaschromatografie festgestellt.

DAVIS, SIMMONS et al. maßen die Gesamtderivate im Urin mit der modifizierten Technik von GREENBURG und LESTER. Dabei wurden als Lösungsmittel Ethylacetat/Methanol/Wasser/Essigsäure (60/30/9/1) verwendet. Die individuellen Konjugate wurden mit zweidimensionaler Dünnschichtchromatografie bestimmt. Als Lösungsmittel hierbei dienten Butanol/Essigsäure/Wasser (4/1/1). Kieselerdeplatten wurden mit einem fluoreszierenden Indikator (Merck F 254) präpariert, so dass die einzelnen Metabolite unter UV-Licht sichtbar gemacht werden konnten. Die relativen Anteile jedes Metaboliten wurden durch Abtasten mit einem Vitatron unter kurzzeitigem UV-Licht bestimmt (Filter 522).

Diese Methode stand in gutem Einklang mit einer anderen, bei der mit Szintillationszählern im Urin von Mäusen und Ratten nach ¹⁴C-markierten Paracetamol-Metaboliten gefahndet wurde. Es empfiehlt sich, die Untersuchungen sofort vorzunehmen, da speziell die Cystein- und Mercaptursäure-Konjugate bei der Lagerung, auch im gefriergetrockneten Zustand, instabil sind.

Da man annehmen darf, dass in deutschen Laboratorien speziell Geräte zur Messung des Plasma-Paracetamol-Spiegels, wie bei der Methode von HOWIE, ADRIAENSSENS und PRESCOTT wegen der bisherigen Seltenheit der Paracetamol-Vergiftung nicht zur Verfügung stehen, seien hier zwei weitere Methoden dargestellt. Aus einer davon wurde außerdem ein Schnelltest entwickelt.

GAZZARD und HUGHES et al. untersuchten 163 Patienten zu verschiedenen Zeiten, die Paracetamol und Paracetamol zusammen mit anderen Medikamenten in Überdosis genommen hatten. Die Plasmakonzentrationen des Paracetamols wurden bei deren Absorptionsspektren bei 250 nm nach Etherextraktion gemessen. Alle Proben wurden innerhalb einer Stunde nach der Entnahme analysiert. Ebenfalls untersuchte man ein Absorptionsspektrum zwischen 200 und 350 nm unter Verwendung eines SP 800 Unicam Spektrophotometers. 30 Patientenproben wurden ebenfalls mit Flüssiggaschromatografie untersucht, wobei man eine auffallend hohe Übereinstimmung feststellte ($n = 33, r = 0,98; P$ größer 0,001).

Bei 56 Patienten wurden 3 oder mehr Proben innerhalb der ersten Stunden nach der Aufnahme in bestimmten Zeitintervallen untersucht. Aus den erhaltenen Ergebnissen schätzte man die initiale Plasma-HWZ.

Eine Anzahl von Medikamenten, die oft gemeinsam mit Paracetamol bei einer Vergiftung genommen werden, haben ein ähnliches Absorptionsspektrum wie Paracetamol, sind mit Ether extrahierbar und können deshalb möglicherweise zu einer Interferenz mit der spektrophotometrischen Probe führen. Medikamente wie Amitriptylin und Chlordiazepoxid liegen auch bei einer Überdosis im Plasma nur in niedriger Konzentration vor. Phenothiazine und Benzodiazepine werden bei physiologischem pH total ionisiert und sind deshalb nicht durch Ether extrahierbar. Doch Dichlorphenazon und in geringem Maße Phenobarbital können in hohen Dosen eine signifikante Interferenz bewirken.

Deshalb wurden von diesen und anderen Medikamenten Lösungen mit den maximalen Plasmakonzentrationen hergestellt, die man im Patientenplasma nach Überdosis festgestellt hat. Der pH wurde auf 7,4 eingestellt. Diese Proben wurden dann, genau wie die der Paracetamol-Bestimmung, mit Ether extrahiert. Danach betrachtete man das UV-Spektrum, das unter Verwendung des SP 800 Spektrophotometers abgetastet wurde. Zusätzlich maß man die optische Dichte jedes Medikamentes bei 250 nm. Der Interferenzgrad mit der Paracetamol-Probe wurde als „augenscheinliche Paracetamol-Konzentration“ bezeichnet. Man erhielt sie, indem man sie zur Paracetamol-Standardkurve in Bezug setzte. Für einige Medikamente sind diese Werte in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tab. 4: Medikamente, die eine Interferenz bewirken.

Medikament	E_{\max} (nm)	Max. Pl.-Konz. bei Überdosis (µg/ml)	augenscheinl. Pl.-Konz. nach Etherextrakt. bei 250 nm
Salicylate	300	1000	0
Phenobarbital	240	300	12
Amobarbital	240	60	0
Glutethimid	250	40	0
Methaqualon	263	40	3
Dichloralphenazon	230	325	40

Die Methode der UV-Absorption nach der Etherextraktion aus dem Plasma liefert die Ergebnisse innerhalb von 15 Minuten und stand mit der Flüssiggaschromatografie in gutem Einklang. Trotzdem empfehlen GAZZARD, HUGHES et al. selbst, die ihrer Meinung nach spezifischere, einfachere und schnellere Testvorrichtung von KENDAL, LLOYD-JONES und WIDDOP anzuwenden.

Die Methode, die KENDAL, LLOYD-JAMES und SMITH beschreiben, dient der colorimetrischen Bestimmung des Plasma-Paracetamol-Spiegels. Das Prinzip beruht auf der Nitrierung des aromatischen Ringes, wodurch 2-nitroso-4-acetamido-Phenol entsteht. Dieses ergibt in alkalischer Lösung eine gelbe Farbe mit einem Absorptionsmaximum bei 430 nm.

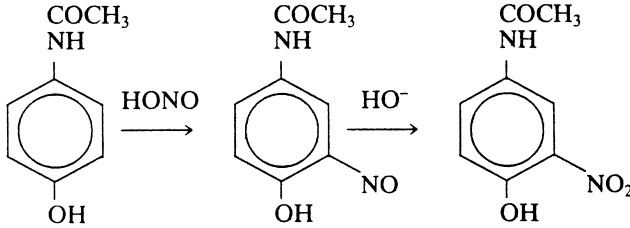


Abb. 4: Reaktionsschema

Ausführung: 1 ml Plasma wird in ein verschließbares Zentrifugenröhrchen gegeben, das 2 ml 10 %ige Trichloressigsäure enthält. Das Röhrchen wird geschüttelt und danach kurz zentrifugiert. Man dekantiert danach den klaren Überstand in ein 25-ml-Reagenzglas, das 1 ml 6-N-Salzsäure und 2 ml 10 %iges Natriumnitrit enthält. Nachdem man den Inhalt 2 Minuten hat stehen lassen, werden vorsichtig 2 ml 15 %iger schwefeliger Säure und danach 5 ml 10 %iges Natriumhydroxid hinzugefügt. Die nun entstandene gelbe Farbe wird bei 430 nm gegen einen Wasser-Leerwert gemessen. Die Kalibrierungs-Kurve ist in dem Bereich von 50–800 mmg/ml linear.

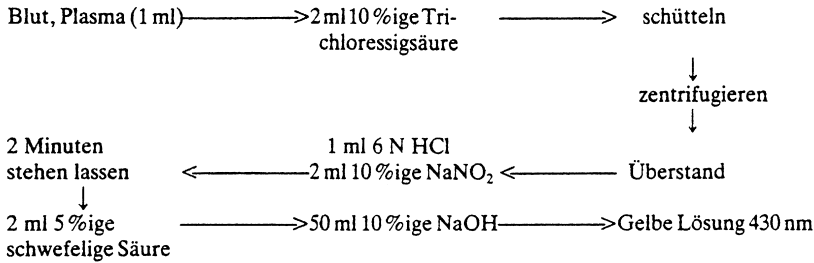


Abb. 5: Reaktionsfolge bei der spektrophotometrischen Bestimmung

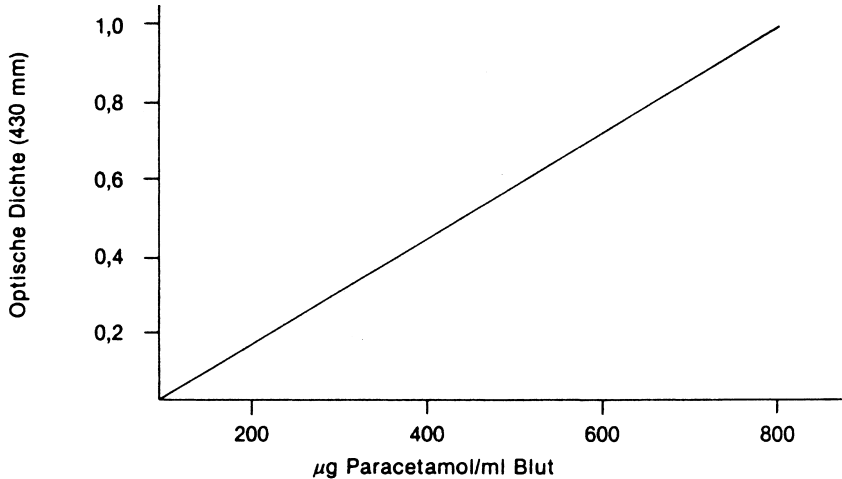


Abb. 6: Kalibrierungskurve für Paracetamol im Bereich 50–800 µg/ml Blut

Die Methode ist Paracetamol-spezifisch, und man fand keine Interferenz mit den Sulphat- oder Glucuronidkonjugaten des Paracetamols. Außerdem wurden die in nachstehender Liste aufgeführten Medikamente in Konzentrationen von 50–500 µg/ml in Abhängigkeit von ihrer Wasserlöslichkeit getestet. Dabei stellte sich heraus, dass sie keine Interferenz bewirken.

Substanzen, die keine Interferenz bewirken:

Paracetamol-Sulphat	Diazepam	Morphin
Paracetamol-Glucuronid	Diphenhydramin	Nitrazepam
Amitriptylin	Diphenylhydantoin	Oxypertin
Amphetamin	Dihydrocodein	Pentazocin
Coffein	Imipramin	Phenobarbital
Chlordiazepoxid	Indomethacin	Promethacin
Chlormezanone	Lorazepam	Salicylate
Chlorpromazin	Meprobamat	Strychnin
Chlorpropamid	Methadon	Theophillin
Cocain	Metaqualon	Tolbutamid
Dextropropoxyphen		

Da für die Ausführung dieses Tests geschultes Laborpersonal benötigt wird und dieses, beispielsweise am Wochenende, nicht immer sofort zur Verfügung ist, wurde obige Nachweismethode vereinfacht und als Schnelltest entwickelt.

Es hat sich gezeigt, dass das Paracetamol in Konzentrationen, wie sie bei einer Überdosis auftreten, gleichmäßig zwischen den Erythrozyten und dem Plasma verteilt ist.

Somit konnte das Gesamtblut und nicht nur das Plasma für die Bestimmung der Paracetamol-Konzentration verwendet werden.

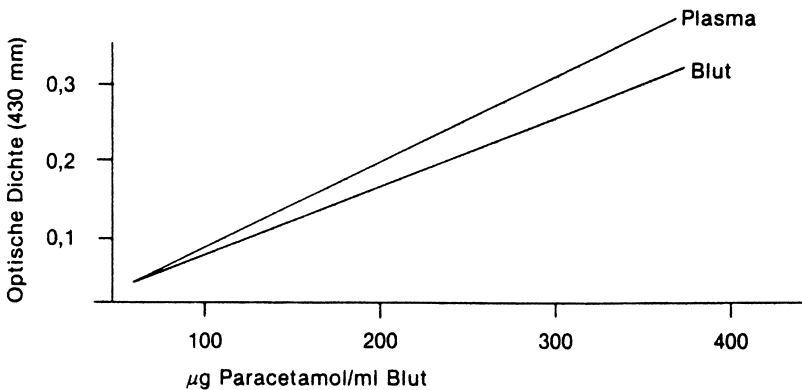


Abb. 7: Verteilung von Paracetamol zwischen Plasma und Gesamtblut über einen Konzentrationsbereich von 100–400 µg/ml

Schnelltest:

Das Zentrifugieren wurde durch die Passage durch einen kleinporigen Swinnex 47-mm-Filter ersetzt. Die überschüssige Trichloressigsäure in dem Filtrat machte die Lösung ausreichend sauer, um eine Nitrierung des Paracetamols in Anwesenheit von Natriumnitrit gut zu ermöglichen. Deshalb kann man die unbehandelte deproteinierte Lösung direkt in ein 5-ml-Reagenzglas, das 150 mg Natriumnitrit enthält, filtrieren. Es wurde als überflüssig erkannt, schwefelige Säure hinzuzugeben, um das überschüssige Natriumnitrit zu binden. Das Weglassen der schwefeligen Säure beeinflusste die endgültige Farbe nicht. Die 2-nitroso-4-acetamido-Phenollösung wird durch Zufügen von Natriumhydroxid in Pillenform alkalisch gemacht.

Die Intensität der gelben Farbe entwickelt sich innerhalb einer Minute und wird dann mit einer genormten Tabelle verglichen.

Der Blut-Paracetamol-Schnelltest enthält folgende Bestandteile:

1. 1 Patrone mit kleinporigen Swinnes 47-mm-Filtern
2. 10 Filterpapiere in einer Plastik-Petrischale
3. 10 Plastiknadeln
4. 10 verschließbare Röhrchen, die Natriumnitrit (150 mg) enthalten
5. 1 Flasche mit 20 %iger Trichloressigsäure
6. 1 Flasche mit Natrium-Hydroxid-Pillen
7. 1 genormte Farbskala

Außerdem werden benötigt: eine 5-ml-Spritze, ein 5-ml-Blutröhrchen mit Antikoagulantien und eine 20-ml-Spritze.

Der Test kann in 5 Minuten durchgeführt werden, ist aber, dies wird ausdrücklich betont, nicht so genau, wie die ursprüngliche spektrophotometrische Methode. Doch kann man Konzentrationen von 50, 100, 200 und 300 mg/ml unterscheiden. Außerdem ist der Test Paracetamol-spezifisch, so dass man damit auch eine Paracetamol-Vergiftung ausschließen kann.

WIDDOP gibt in seiner Kritik der Blut-Paracetamol-Schnelltests in der folgenden Tabelle einen Überblick über die Genauigkeit der Paracetamol-Blut-Schnelltests, der mit Laborergebnissen verglichen wird. Insgesamt meint WIDDOP, dass es der Testgenauigkeit zugute kommt, wenn der Test von geschultem Laborpersonal durchgeführt wird.

Aus therapeutischen Gesichtspunkten bei der Behandlung mit einem Antidot scheint die spektrophotometrische Methode von KENDAL, LLOYD-JAMES und SMITH die günstigste zu sein, da sie einfach durchzuführen ist, kaum mit anderen Medikamenten interferiert und einen hohen Grad an Genauigkeit aufweist.

EMIT-ST: Ein immunologischer Schnellnachweis als Singletest mit einem Automatikphotometer mit Drucker (Fa. Syva-Merck, Darmstadt) erlaubt auch Ungeübten mit dem vollautomatischen Gerät den Schnellnachweis innerhalb von ca. drei Minuten.

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist innerhalb der ersten 6 h eine Magenspülung und in den ersten 8 h die i.v. Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetylcystein sinnvoll. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung spielt der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Wie schon erwähnt, entwickelt sich der Leberschaden schon bei der ersten Leberpassage des Medikaments, wenn die Dosis ausreichend groß ist, um die hepatischen Glutathionspeicher zu erschöpfen.

Verhinderung der Absorption:

Deshalb haben Maßnahmen, die die gastrointestinale Absorption des Paracetamols verhindern, nach Meinung von PRESCOTT, PARK et al. nur einen Sinn, wenn man den Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Vergiftung zu Gesicht bekommt. Zu diesen Maßnahmen zählen Magenspülung, wie es hier von CROME, DROBST, VOLANS et al., LYONS, STUDIFORD und SOMMARIPA, VALE, PRESCOTT, PARK et al., WRIGHT, FERGUSON, SNYDER und CAMERON, KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA, RUMACK und MATTHEW empfohlen wird. Maßnahmen, wie die Zufuhr von Aktivkohle (50 g in Wasser gelöst, oral oder über einen Tubus appliziert), werden von VALE, LYONS, FERGUSON, SNYDER und CAMERON, KRENZELOK, BEST, MANOQUERRA und RUMACK und MATTHEW empfohlen. Die Verwendung von Cholestyramin wird von RUMACK und MATTHEW befürwortet. Die Hämodialyse und Hämo-perfusion als Maßnahme zur Giftentfernung wird von KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA und RUMACK und MATTHEW als sinnlos bezeichnet, wenn sie nicht kurz nach Eintritt der Vergiftung (4 Stunden?) eingeleitet wird, da die Schädigung der Leber sehr schnell geschieht.

Die forcierte Diurese ist abzulehnen, da sie laut KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA einen präexistenten Leberschaden verschlimmern kann.

VALE empfiehlt eine Volumensubstitution mit 5 %iger Dextroselösung und PRESCOTT, PARKS et al. befürworten die Zufuhr von Vitamin K, Plasma oder Konzentrate von Gerinnungsfaktoren, wenn die Prothrombinzeit unter 3,0 fällt. Außerdem ist der Elektrolytstoffwechsel zu beobachten und gegebenenfalls zu korrigieren.

Gegengifte:

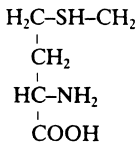
Der wichtigste Bestandteil bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung ist die möglichst frühzeitige Therapie mit einem Antidot. Bisher wurden diesbezüglich schon mehrere Stoffe wie Beta-Blocker, Vitamin E

und Dimercaprol, die im Tierversuch eine gewisse Schutzwirkung zeigten, beim Menschen erfolglos erprobt. PRESCOTT und WRIGHT meinen, dass Dimercaprol eventuell beim Menschen in extrem hohen Dosen wirksam sein könnte.

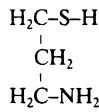
Die Anwendung von Penicillamin wurde von PRESCOTT, PARK et al. getestet, aber schon nach 5 Patienten abgesetzt, da 2 von ihnen ein akutes Nierenversagen entwickelten.

RUMACK und MATTHEW fürchten, dass Diethylstilböstrol und Ethacrynsäure die Todesrate bei der Paracetamol-Vergiftung steigern.

In letzter Zeit haben sich bei der Suche nach einem wirksamen Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung, d. h. nach Substanzen, die einen Paracetamol-induzierten Leberschaden verhindern, SH-haltige Substanzen als wirkungsvoll erwiesen. Aus dieser Gruppe zeigten Versuche mit L-Methionin und Cysteamin (Beta-mercaptocethylamin) die ersten Therapieerfolge.



Methionin



Cysteamin

Wie diese beiden Substanzen, Methionin und N-Acetylcystein als schwefelhaltige Aminosäure, das Cysteamin als Bestandteil des Coenzym A und als biogenes Amin des Cysteins, einer anderen schwefelhaltigen Aminosäure, in den mikrosomalen Leberstoffwechsel eingreifen, ist noch nicht völlig geklärt.

Die Autoren von *Editorial* führen die Wirkung des Methionins auf seine Eigenschaften als Baustein bei der Glutathionsynthese zurück. Es sei daran erinnert, dass angenommen wird, dass Glutathion den toxischen Metaboliten bindet.

Dieselben Autoren stellen fest, dass das Cysteamin keine Glutathionvorstufe ist und nicht direkt mit den toxischen Metaboliten zu reagieren scheint. Im Tierexperiment erhöht seine Zufuhr zwar auch das Leberglutathion, jedoch bei weitem nicht so wirkungsvoll wie das Methionin. Sein Wirkungsmechanismus scheint auf einer Hemmung der Oxidation des Paracetamols zu seinem toxischen Metaboliten zu beruhen. Cysteamin wird gut zu Cystamin oxidiert. Beide Stoffe stehen in vivo wahrscheinlich im Gleichgewicht und hemmen beide stark die Cytochrom-P450-Oxidase.

VALE veranschaulicht in einer Skizze nochmals im Groben den Paracetamol-Stoffwechsel und weist auf die Angriffspunkte des Methionins und des Cysteamins hin.

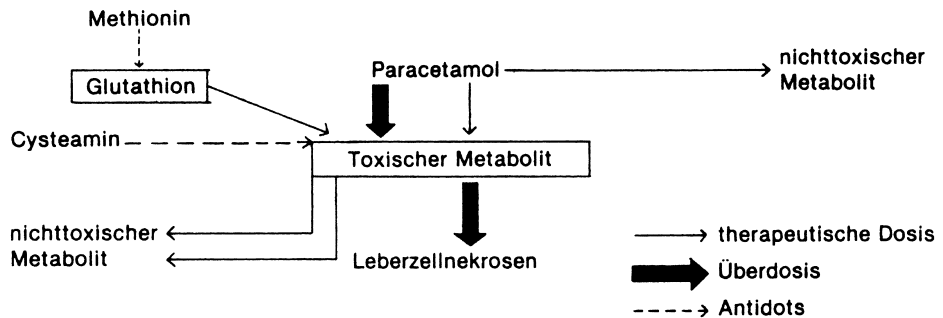


Abb. 8: Vereinfachter Paracetamol-Stoffwechsel mit den wahrscheinlichen Angriffspunkten von Methionin und Cysteamin

Cysteamin:

DOUGLAS, HAMLIN und JAMES und PRESCOTT, PARK et al. beobachteten in einem Versuch Patienten mit Paracetamol-Vergiftung, die innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Vergiftung mit Cysteamin behandelt wurden. Beide Autorentams verabreichten den Patienten Cysteamin auf folgende Weise:

- Initialdosis: 2,0 g, die über 10 min. i.v. injiziert wurden
- Infusion: 0–4 Std. 0,8 g per infusionem
- 4–12 Std. 0,4 g per infusionem
- 12–20 Std. per infusionem

Gesamtdosis in 20 Stunden = 3,6 g

PRESCOTT, PARK et al. stellten in ihrer Versuchsreihe keine schweren Leberschäden fest, und ein Patient, der einen 4-Std.-Paracetamol-Plasmaspiegel von über 300 µg/ml aufwies, zeigte als oberste Werte unter der Behandlung ein AST-Maximum von 125 IU/l, ein ALT-Maximum von 200 IU/l, eine maximale Bilirubin-konzentration von 1,2 g/100 ml und Prothrombinzeit von 1,4.

Beide Autorentams verglichen ihre Behandlungsergebnisse mit je einer Patientengruppe, die nur unterstützende Therapie erhalten hat.

Tab. 6: A. Ergebnisse von PRESCOTT bei der Behandlung mit nur unterstützender Therapie und mit Cysteamin innerhalb von 10 Std.
 B. Ergebnisse von PRESCOTT bei später Behandlung mit Cysteamin

A. 4-Std. Parac.-Konz. (µg/ml)	Pat.-zahl	4 Std. ∅ Plasma Parac.-Konz. (µg/ml)	% Zeit bis Behandlungsbeginn (Std.)	% mit schwer. Leberschäden	Max. AST ∅ (IU/l)	Max. ALT ∅ (IU/l) Konzentration	∅ der max. Bilirubinkonzentration (mg/100 ml)	Max. ∅ Prothrombinzeit ratio	Therapie
< 150	16	92 (± 11)	–	6	90 (± 44)	107 (± 60)	0,8 (± 0,1)	1,3 (± 0,02)	nur unterstützende Therapie *3 starben
150–250	23	199 (± 5)	–	26	515 (± 190)	591 (± 232)	1,1 (± 0,1)	1,6 (± 0,1)	
250–300	15	275 (± 15)	–	40	1412 (± 754)	1702 (± 754)	2,1 (± 0,6)	1,6 (± 0,1)	
> 300	16	404 (± 26)	–	100*	5293 (± 798)	3751 (± 779)	7,3 (± 1,5)	2,4 (± 0,2)	
150–250	3	219 (± 21)	6,1 (± 0,2)	0	41 (± 11)	42 (± 23)	0,3 (± 0,1)	1,4 (± 0,03)	Cysteamin innerhalb von 10 Std.
250–300	6	275 (± 7)	7,1 (± 0,8)	0	66 (± 27)	89 (± 47)	1,4 (± 0,8)	1,3 (± 0,03)	
> 300	14	384 (± 19)	7,1 (± 4,0)	0	125 (± 36)	200 (± 72)	1,2 (± 0,1)	1,4 (± 0,03)	
B.	6	417 (± 66)	11,2 (± 0,2)	33	561 (± 264)	646 (± 289)	2,0 (± 0,6)	1,7 (± 0,2)	Cysteamin nach 10–12 Std.
	6	354 (± 64)	16,2 (± 2,3)	100*	5049 (± 924)	4247 (± 612)	3,5 (± 0,9)	3,1 (± 0,7)	Cysteamin nach über 12 Std.

Tab. 7: Ergebnisse von DOUGLAS, HAMLIN und JAMES bei der Cysteamintherapie und mit unterstützender Therapie

Gruppe	Anzahl	Menge Paracetamol (g)	Maximum Serum-bilirubin	Quick-Maximum (%) (µmol/l)	Maximum der (mmol/l)	Serum-Ferritin (mg/l)	AST-Maximum (u/l)
Therapie innerhalb Stunden mit Cysteamin ohne Cysteamin	18	28	29,6	59	54	1815	323
	20	32	58,5	56	57	2772	2031
Therapie nach Stunden mit Cysteamin ohne Cysteamin	12	25	33,9	50	60	2148	461
	12	37	60,7	51	55	2323	2253

Ein direkter Vergleich der beiden Autorentams ist leider unmöglich, da PRESCOTT, PARK et al. die 4-Stunden-Plasmakonzentration bestimmten, DOUGLAS, HAMLIN und JAMES hingegen lediglich die aufgenommene Paracetamol-Menge angeben.

PRESCOTT, PARK et al. betrachteten ferner die Schutzwirkung des Cysteamins im Zeitintervall von 10–12 Std. post ingestionem. Sie stellten fest, dass noch eine gewisse Schutzwirkung vorhanden ist. Später als nach 12 Stunden erwies sich Cysteamin als völlig wirkungslos. Dabei fand man bei schwer vergifteten Patienten nach 10 Stunden nur 2 schwere Leberschäden. Andere 6 Patienten, die Cysteamin 12–26,5 Stunden post ingestionem erhielten, zeigten alle schwere Leberschäden.

Leider sind die Werte in der Tabelle von DOUGLAS, HAMLIN und JAMES nicht aussagekräftig genug, da keine Plasmaspiegel und Schwankungsbreiten angegeben sind. Somit ist ein Vergleich, vor allem der späten Gruppe, mit den Werten von PRESCOTT, PARK et al. nur schlecht möglich.

Kritik am Cysteamin als Antidot:

Von vielen Autoren wird die Anwendung des Cysteamins als Antidot bei der Paracetamolvergiftung mit Kritik, Skepsis oder gar Ablehnung bedacht.

Einmal ist Cysteamin nicht als pharmazeutisches Präparat verfügbar. Außerdem ist es instabil und mühsam zu sterilisieren. PRESCOTT, PARK et al. verwendeten gefriergetrocknete Cysteaminlösungen (Cystaminhydrochlorid), die erst unmittelbar vor Gebrauch in 5 %-iger Dextrose aufgelöst wurden, oder frisch zubereitete Lösungen, die durch einen bakteriellen Filter injiziert wurden. Über die Anwendung von sterilen gefriergetrockneten Lösungen, die bei 4 °C gelagert wurden, liegen noch keine Berichte vor.

Auch BROUWERS und VERMEIJ bezeichnen die Stabilität der Cysteaminlösung als ein Problem. Sie testeten gefriergetrocknetes Cysteamin und stellten fest, dass einzelne Proben bis zu 20 % ihrer Wirksamkeit verloren hatten. Bei der Untersuchung von kommerziell verfügbaren Cysteaminlösungen stellten sie bei einem Präparat fest, dass es zu 40 % zu Cystamin oxidiert war. Ferner weisen sie auf das Risiko der bakteriellen Kontamination bei der Injektion von frisch zubereiteten Cysteaminlösungen durch einen kleinporigen Filter hin.

Obige Autoren meinen aber, eine ideale Methode zur Herstellung einer stabilen Cysteaminlösung gefunden zu haben: Cysteaminhydrochlorid von guter Qualität wird in Ascorbinsäurelösung 11,5 mval/l gelöst. Nach Filtrieren wird die Lösung unter Nitrogen in Phiolen oder Ampullen gefüllt und danach im Autoklaven in gesättigtem Wasserdampf 30 Minuten lang bei 115 °C sterilisiert. So erhält man nach den Angaben von BROUWERS eine stabile verfügbare Injektionslösung. Bis jetzt fehlen in der Literatur Berichte über Erfahrungen mit dem so hergestellten Präparat.

Der zweite Grund, weshalb die Cysteamintherapie mit Skepsis betrachtet wird, ist seine Toxizität. PRESCOTT, PARK et al. betonten zwar, dass bei keinem der Patienten, die mit Cysteamin behandelt wurden, ernsthafte oder gar lebensbedrohliche Komplikationen auftraten. SZABO berichtet, dass Cysteamin bei Ratten perforierende Duodenalulzera verursacht. Schwindel und Erbrechen, wie es von Autoren wie CROWNE, DOBST, VALANS et al., HUGHES, TREWBY et al., VALE, AMBRE und ALEXANDER, FERGUSON, SNYDER et al. beobachtet wurde, ebenso wie abdominale Krämpfe, führt SZABO auf eine Stimulierung der Magenazidität und auf eine verzögerte Magenentleerung zurück.

Oben genannte Autoren beschreiben als weitere Nebenwirkungen noch Abgeschlagenheit, Erröten und generelles Unbehagen. CROME, DOBST, VOLANS berichten außerdem von einem Fall, bei dem eine ventrikuläre Tachykardie nach der Injektion von nur 1,5 g Cysteamin auftrat. KRENZELOK, BEST und MANOGUERRA beobachteten diese Nebenwirkungen bis zu 36 Stunden nach Therapieende.

Außerdem warnen sie vor einer Cysteaminanwendung später als 10 Stunden post ingestionem, da danach die Gefahr der Verschlimmerung eines präexistenten Leberschadens besteht. Dies widerspricht, zumindest für den Zeitraum von 10–12 Stunden nach der Vergiftung, den Therapieerfolgen von PRESCOTT, PARK et al. mit einer Patientengruppe in diesem Zeitraum. SZABO vertritt ferner die Meinung, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen des Cysteamins durch die gleichzeitige Verabreichung von Antazida und antisekretorischen Agenzien ausgeschaltet werden können.

Methionin:

Das zweite wirksame Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung, das L-Methionin, das auch als pharmazeutisches Präparat in Ampullen und Tablettenform verfügbar ist, hat in der Dosierung als Antidot nicht die gastrointestinalen Nebenwirkungen des Cysteamins. Jedoch liegt sein Wirkungsoptimum ebenfalls in einem Zeitraum von 10 Stunden post ingestionem.

Tab. 8: Behandlungsergebnisse mit Methionin, innerhalb von 10 Std., aus CROME, DOBST, VALE et al. In Klammern: Zeitpunkt in Std., in dem die Plasma-Paracetamol-Konzentration gemessen wurde.

Patienten Geschlecht; Alter	Dosis (g)	Plasma-Paracetamol-Spiegel (µg/ml)	Zeit bis zur Methioninzufuhr (Std.)	AST-Maximum (IU/l)	Bilirubin-Maximum (µmol/l)
m – 25	35	112 (10)	5–10	22	15
w – 22	75	340 (6)	5–10	40	17
w – 42	50	257 (7,25)	5–10	28	17
w – 43	50	348 (2,5)	0– 5	17	10
w – 15	32,5	670 (2,5)	0– 5	30	8
m – 56	25	190 (5,5)	5–10	30	14
w – 38	16,25	230 (4)	0– 5	40	17
w – 34	20	280 (3)	0– 5	40	17
w – 22	35	302 (2,5)	0– 5	11	12
w – 27	35	370 (4,25)	0– 5	112	17
w – 23	–	390 (9)	5–10	40	17
w – 19	25	245 (3,5)	0– 5	40	29
m – 40	50	240 (9)	5–10	45	17
w – 26	30	310 (6)	5–10	141	31
w – 25	24	165 (12)	5–10	200	34
w – 18	30	250 (5)	5–10	2240	87
w – 52	47	260 (5,5)	5–10	3040	41

CROME, DOBST, VOLANS et al. verwendeten Methionin in einer Versuchsreihe bei allen Patienten, die mehr als 15 g Paracetamol genommen hatten und die innerhalb der ersten 10 Stunden einer Therapie zugänglich waren. Sie verabreichten 2,5 g Methionin alle 4 Stunden, bis eine Gesamtdosis von 10 g erreicht war. Von den 17 so behandelten Patienten entwickelten 11 keinen Leberschaden, was durch Serumbestimmung des AST festgestellt wurde. 2 Patienten erlitten leichte und 3 Patienten schwere Leberschäden. Außerdem wurde ein Patient mit normalen AST-Werten, aber einem Serumbilirubin von 29 µmol/l entdeckt. Der durchschnittliche maximale AST-Wert lag in dieser Gruppe bei 465 IU/l.

Ebenfalls innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Giftaufnahme wurden 15 Patienten von PRESCOTT, PARK et al. mit Methionin behandelt. Sie erhielten jedoch eine Gesamtdosis von 20 g intravenös. Dabei wurden 5 g als Initialdosis injiziert, danach wurden je über einen Zeitraum von 0–4 Stunden, 4–12 Stunden und 12–20 Stunden je 5 g infundiert. Die Methioninampullen wurden unmittelbar vor Gebrauch in 5 %iger Dextrose gelöst und durch einen bakteriellen Filter injiziert.

Von den behandelten 15 Patienten verstarb keiner, es wurde auch kein akutes Nierenversagen beobachtet. Bei 12 Patienten stellte man nur minimale Leberschäden fest. Jedoch 3 Patienten entwickelten schwere Leberschäden mit einem durchschnittlichen AST-Maximum von 8133 IU/l, einem durchschnittlichen ALT-Maximum von 6887 IU/l und einer durchschnittlichen Bilirubinkonzentration von 3,3 g/100 ml. Die Intervalle zwischen Injektion und Behandlungsbeginn betragen hier 8,8, 9,5 und 9,7 Stunden.

Die Plasma-Paracetamol-Konzentration nach 4 Stunden betrug 357, 252 und 353 µg/ml. Die Schwere der Leberschäden war jedoch wesentlich geringer als bei Patienten, die nur eine unterstützende Therapie erhalten hatten.

Tab. 9: PRESCOTT'S Ergebnisse bei der Behandlung mit Methionin

A. Innerhalb der ersten 10 Std.

B. In einem Intervall von 10–12 Stunden nach der Vergiftung

A. 4-Std.-Plasma-Parac.-Konz. (µg/ml)	Pat.-zahl	4 Std. ∅ Plasma Parac.-Konz. (µg/ml)	∅ Zeit bis Behandlungsbeginn (Std.)	% mit schwer. Leberschäden	Max. AST ∅ (IU/l)	Max. ALT ∅ (IU/l)	∅ der max. Bilirubinkonzentration (mg/100 ml)	Max. ∅ Prothrombinzeit ratio	Therapie
150–250	5	219 (± 4)	5,7 (± 0,8)	0	26 (± 5)	31 (± 9)	1,0 (± 0,1)	1,4 (± 0,02)	
250–300	3	277 (± 13)	8,7 (± 0,6)	33	1087 (± 1057)	1096 (± 1052)	1,1 (± 0,2)	1,4 (± 0,2)	
> 300	7	379 (± 27)	7,7 (± 0,5)	29	3070 (± 1968)	2539 (± 1606)	2,1 (± 0,7)	2,0 (± 0,1)	
B.	5	314 (30)	11,1 (± 0,2)	0	251 (± 178)	268 (± 182)	1,1 (± 0,2)	1,4 (± 0,1)	

Die gleichen Autoren verabreichten auch Methionin in einem Zeitintervall von 10–12 Stunden nach der Ingestion an 5 Patienten, die eine durchschnittliche Plasma-Paracetamol-Konzentration von 314 IU/l aufwiesen. Von diesen Patienten erlitt keiner einen schweren Leberschaden. Allerdings kann man den Wert der 4-Stunden-Plasma-Paracetamol-Konzentrationen anzweifeln, die nur durch Interpolation bestimmt werden konnten.

Dagegen scheinen die Werte von CROME, DOBST, VOLANS et al., die ebenfalls 5 Patienten nach einem Zeitraum von mehr als 10 Stunden nach der Vergiftung behandelten, wesentlich aussagekräftiger zu sein, da hier auch der Zeitpunkt der Plasmakonzentrationsmessung angegeben ist. Alle 5 Patienten erlitten trotz Methioninzufuhr Leberschäden mit einem durchschnittlichen AST-Wert von 2240 IU/l (s. Tab. 10: Ergebnisse von CROME, DOBST, VOLANS et al.) bei der Behandlung mit Methionin später als 10 Stunden nach der Vergiftung.

Tab. 10: Ergebnisse von CROME, DOBST, VOLANS et al. bei der Behandlung mit Methionin später als 10 Stunden nach der Vergiftung

In Klammern: Zeitpunkt nach der Überdosis, zu dem die Plasma-Paracetamol-Konzentration gemessen wurde.

Patienten Geschlecht; Alter	Dosis (g)	Plasma- Paracetamol- Spiegel (µg/ml)	Zeit bis zur Methionin- zufuhr (Std.)	AST- Maximum (IU/l)	Bilirubin- Maximum (µmol/l)
w – 17	75	200 (11)	11	220	39
m – 18	42,5	162 (12)	12	4040	87
m – 19	75	440 (12)	12	2000	80
w – 23	75	140 (10)	14	2700	32
m – 24*	50	300 (11)	11	–	185

Die gute Wirkung von Methionin als Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung wird nochmals von CROME, VALE, VOLANS et al. in einem anderen Artikel hervorgehoben. Es wurden 30 Patienten vorgestellt, deren Plasmakonzentration über einer Verbindungslinie zwischen den Werten von 200 µg/ml nach 4 Stunden und 80 µg/ml nach 12 Stunden lag. In dieser Gruppe traten keine Todesfälle auf. 3 Patienten hatten AST-Werte von über 1000 IU/l, 6 Patienten zeigten Werte zwischen 30 und 250 IU/l, und bei 21 Patienten fand man keine pathologischen Werte. Das durchschnittliche AST-Maximum lag bei den Patienten, die Methionin innerhalb der ersten 5 Stunden erhielten, bei 39 IU/l, bei denen, die es nach 5–10 Stunden erhielten bei 607 IU/l.

Zeitfaktor bei der Methionintherapie:

Aus obigen Werten lässt sich erkennen, dass eine Therapie mit Methionin um so wirksamer ist, je früher nach dem Vergiftungszeitpunkt damit begonnen wird. Dies lässt sich auch aus der nachstehenden Tabelle von CROME, DOBST, VOLANS et al. ableiten. Bei 7 Patienten wurde bei einem Intervall bis zu 5 Stunden post ingestionem nur ein Leberschaden festgestellt, dagegen zeigten von 10 Patienten, die nach 5–10 Stunden Methionin erhielten, 5 einen Leberschaden.

Tab. 11: Vergleich zwischen dem Zeitintervall bis zur Methioninbehandlung und der Häufigkeit von Leberschäden (CROME, DOBST, VOLANS)

Gruppe	Patientenzahl	Ø AST-Maximum (IU/l)	Ø Bilirubin Maximum (µmol/l)
Helium innerhalb von 0–5 Std.	7	41,4 (± 12,6)	15,7 (± 1,6)
Methionin innerhalb von 5–10 Std.	10	769,3 (372)	30,3 (± 7,1)

Außerdem warnen CROME, VALE, VOLANS et al., DRUG THER BUL, und KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA vor einer Methioninanwendung später als 10 Stunden post ingestionem, da sich sonst bei bestehenden Leberschäden eine hepatische Enzephalopathie entwickeln kann. Die abnehmende Wirksamkeit des Methionins mit zunehmender Zeit nach dem Vergiftungszeitpunkt wird von McLEAN, CHENERY et al. damit erklärt, dass Methionin wahrscheinlich nur so lange wirksam sein kann, wie der entstehende Leberschaden nicht ein Ausmaß angenommen hat, das die Glutathionsynthese nicht mehr ermöglicht.

Nebenwirkungen des Methionins:

Da auch Methionin in hohen Dosen laut CROME, DOBST, VOLANS et al. Schwindel und Erbrechen auslösen soll, empfehlen diese Autoren die gleichzeitige Gabe eines Antiemetikums.

Dosierung:

Insgesamt scheint Methionin ein risikoloses und gut anwendbares Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung zu sein, zumal es auch oral verwendet angewendet werden kann. Bezüglich der Dosierung scheint die Anwendung von CROME, DOBST, VOLANS et al. empfehlenswert zu sein.

Sie beträgt 2,5 g Methionin alle 4 Stunden, bis eine Gesamtdosis von 10 g erreicht ist. PRESCOTT, PARK et al., die die doppelte Gesamtdosis, also 20 g applizierten, erzielten damit keine besseren Therapieerfolge, was aus den entsprechenden Tabellen ersichtlich ist.

Cysteamin oder Methionin?

Bei einem Vergleich zwischen Methionin und Cysteamin als Antidots bei der Paracetamol-Vergiftung ist zu beachten, dass bei der Verwendung von Methionin bei hohen Plasma-Paracetamol-Spiegeln trotzdem, im Vergleich zu Cysteamin, relativ häufig schwere Leberschäden auftraten. CROME, VALE et al. betonen zwar die Wirksamkeit von Methionin auch bei schwerer vergifteten Patienten, doch scheint bei diesen, trotz aller Nebenwirkungen, die Anwendung von Cysteamin empfehlenswert zu sein.

Methionin bei Kindern:

Für eine Therapie der Paracetamol-Vergiftung mit einem Antidot bei Kindern bestehen laut CROME, VALE et al. kaum Erfahrungen. Trotzdem befürworten diese Autoren die Anwendung von Methionin innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Vergiftung. Als Dosis für ein dreijähriges Kind mit bekanntem Plasma-Paracetamol-Spiegel wird 1,0 g Methionin alle 4 Stunden, 4-mal hintereinander empfohlen.

Therapie nach 10 Stunden bei bereits eingetretenem schwerem Leberschaden:

Sind seit der Giftaufnahme bereits mehr als 10 Stunden verstrichen und besteht die Gefahr eines akuten Leberversagens, so befürworten RUMACK und MATTHEW zur zumindest teilweisen Entlastung der Leber Austauschtransfusionen oder Hämoperfusion bzw. Pavianleberperfusion.

Acetylcystein:

Von LYONS, STUDIFORD und SOMMARIPA, KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA und AMBRE und ALEXANDER wurde Acetylcystein als neuestes Antidot bei der Paracetamolvergiftung empfohlen.

Tab. 12: Daten eines Patienten bzw. Therapie mit Acetylcystein (aus LYONS)

Tage nach der Vergiftung	Paracetamol-Spiegel (µg/ml)	Acetylcystein (mg/Bg/24 Std.)	SGOT IU/l	SGPT IU/l	LDH IU/l	Gesamt-Bilirubin (mg/100 ml)	Prothrombinzeit ratio
0,5	140	–	130	80	55	–	0,6
1	50	400	306	171	285	1,3	1,6
2	2,3	128	578	414	440	1,2	2,1
3	0,5	256	> 2500	> 2500	5950	1,0	1,6
4	–	336	> 2500	> 2500	525	1,0	1,8
5	–	256	608	> 2500	215	1,0	1,2
6	–	256	326	2436	230	1,0	1,2
7	–	–	185	1752	215	1,0	1,2
8	–	–	125	1200	200	1,0	0,9

KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA berichten, dass sich dieses Agens in Tierversuchen nicht nur als weniger toxisch als Cysteamin erwies, es war auch wirkungsvoller. Acetylcystein ist als mucolytisches Agens in 10 und 20 %igen Lösungen für die Inhalationstherapie verfügbar. Bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung wird mit Wasser oder Saft daraus eine 5 %ige Acetylcysteinlösung hergestellt, die oral verabreicht wird und innerhalb einer Stunde verbraucht werden soll (Fluimucil, Inphazam; Mucolyticum, Lappe). Es ist auch steril als Ampullen verfügbar (Fluimucil).

KRENZELOK, BEST und MANOQUERRA befürworten als Initialdosis 140 mg/kg und danach alle 4 Stunden 70 mg/kg bis zu 17 Dosierungen. Falls innerhalb einer Stunde nach Applikation erbrochen wird, soll die Dosis wiederholt werden. Diese Dosierung, bei der die Therapie 3 Tage in Anspruch nimmt, wird auch von LYONS empfohlen, der auch einen Fall in Tabelle 12 dokumentiert.

RUMACK und PETERSEN führten zur Giftentfernung eine Magenspülung ohne Aktivkohle durch, um eine anschließende Adsorption des Acetylcysteins zu vermeiden.

Dann wurde eine 20 %ige Acetylcysteinlösung verabreicht und in Cola oder Grapefruitsaft 1:3 aufgelöst. Musste die Lösung über eine Magensonde appliziert werden, wurde das Acetylcystein bis zu 5 % verdünnt.

Dosierung

- a) Startdosis: 140 mg/kg
- b) weitere Dosierung: 70 mg/kg alle 4 Std. 17-mal nacheinander (insgesamt über 72 Std.)
 = 140 + 70 mal 17
 = 140 + 1190 = 1330 mg/kg
 bei einem Patienten von 70 kg:
 1330-mal 70 = 93100 mg (93,1 g)
- c) bei Erbrechen einer Dosis innerhalb 1 Std. nach Verabreichung wurde die Gabe wiederholt
- d) Kontrollparameter waren SGOT, SGPT, AP, gesamt Bilirubin, BZ, Kreatinin, Elektrolyte, Bicarbonat, HK, Hb, Gerinnungsfaktoren

Drei Gruppen, insgesamt 112 Patienten, wurden von den Autoren mit DIE-Acetylcystein behandelt, die eine Gruppe innerhalb von 10 Std. nach der Vergiftung, die andere zwischen 10 und 24 Std., eine weitere mehr als 24 Std. nach der Vergiftung.

Hierbei stellte sich heraus, dass in der Gruppe, in der die Acetylcysteintherapie innerhalb 10 Stunden einsetzte, sich eine maximale SGOT-Erhöhung von 210 U/l zeigte, obwohl 17 Patienten lt. Nomogramm ausgesprochen toxische Blutspiegel zeigten. Es waren auch keine Todesfälle zu verzeichnen. Obwohl Letzteres auch für die beiden anderen Gruppen zutraf, waren jedoch bei ihnen SGOT-Maximen von 2207 und 2632 U/l zu verzeichnen.

Tab. 13: Therapie mit oralem Acetylcystein

Zeit	Anzahl	Verstorbene	% Toxizität	Max. SGOT-Spiegel
innerhalb 10 Std.	49	0	17	210
zwischen 10 u. 24 Std.	51	0	45	2207
nach mehr als 24 Std.	12	0	67	2632

Bezüglich der Toxizität ist leider zu erwähnen, dass hier bei keinem der Patienten die exakte Höhe des Plasma-Paracetamol-Spiegels ersichtlich ist.

Intravenöse Therapie mit N-Acetylcystein:

Als Therapie der Wahl wird die intravenöse Acetylcysteintherapie von PRESCOTT bezeichnet. Der toxische Paracetamol-Bereich wird hier ebenfalls als Serumspiegel 300 mg/l nach 4 Std. und 45 mg/l nach 15 Stunden bezeichnet.

Außer der Acetylcysteintherapie wurde bei Patienten, die in den ersten 4 Stunden in Behandlung kamen, und bei Komatösen eine Magenspülung durchgeführt.

Drohendes und eingetretenes Leberversagen wurde konventionell behandelt. Patienten, die Kombinationspräparate oder zusätzlich andere Medikamente einnahmen, wurden entsprechend therapiert.

Dosierung von Acetylcystein i.v.

- Initialdosis: 150 mg/kg in 200 ml 5 %iger Glucose in 15 Min.
- dann: 50 mg/kg in 500 ml 5 %iger Glucose über 4 Std.

anschließend: 100 mg/kg in 1000 ml 5 %iger Glucose über 16 Std.
 = 300 mg/kg in 20 Std.
 bei einem Patienten mit 70 kg:
 $300 \cdot 70 = 21000 \text{ mg (21 g)}$

In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls 3 Gruppen unterschieden, von denen die erste Acetylcystein innerhalb der ersten 10 Std., die zweite zwischen 10 und 24 Std. und die dritte lediglich eine symptomatische Therapie erhielt.

In der ersten Gruppe von 62 Personen fand sich nur 1 Patient, der einen schweren Leberschaden erlitt, und das Maximum der GPT-Erhöhung lag bei 113 IU. Hingegen fand man bei der 35-köpfigen Gruppe, bei der Acetylcystein nach 10–24 Std. eingesetzt wurde, GPT-Werte von 3814 IU und 20 Patienten erlitten eine schwere Leberschädigung. Bei den 57 Patienten mit lediglich symptomatischer Therapie fand sich ein GPT-Maximum von über 2022 und 33 erlitten eine schwere Leberschädigung.

Zudem konnten PRESCOTT et al. anhand exakter Einzelüberprüfung feststellen, dass das Wirkungsmaximum der Acetylcysteintherapie in einem Zeitraum von weniger als 8 Stunden bei der Paracetamoltherapie liegt. Hier wurden bei 19 Patienten mit toxischen Plasmaspiegeln ein GPT-Maximum von 30 IU gemessen, wobei kein schwerer Leberschaden festzustellen war. Allerdings zeigten 14 Patienten, die zwischen 8 und 10 Std. therapiert wurden, auch lediglich ein GPT-Maximum von 396 IU, wobei bei einem eine schwere Leberschädigung nachzuweisen war. Deshalb erscheint der Einsatz von Acetylcystein auch in diesem Zeitraum gerechtfertigt.

Tab. 14: Intravenöse Acetylcysteintherapie

	Pat.-Zahl	GPT-Max.	Pat.-Zahl mit schw. Leberschaden
NAC innerhalb 10 Std.	62	113	1
NAC zwischen 10 und 24 Std.	38	3814	20
symptomat. Therapie	57	gr. 2022	33

Tab. 15: Zeitfaktor bei der intravenösen Acetylcysteintherapie

Zeitintervall (Std.) bis zur NAC-Behandlung	Pat.-Zahl	GPT-Max.	Pat.-Zahl mit schw. Leberschaden
8	19	30	0
8 – 10	14	396	1
10,1–12	7	2723	3
12,1–15	9	4107	5
15,1–24	11	6981	9

Abgesehen von einer signifikanten Verminderung der Lebertoxizität des Paracetamols konnte auch kein Nierenversagen bei Einsatz von Acetylcystein festgestellt werden.

Auch von LYONS und STUDIFORD werden ähnliche Dosierungen wie von PRESCOTT et al. empfohlen.

Toxizität von Acetylcystein:

Wie schon die Tierversuche bestätigten (PIPERNO), zeigte das Acetylcystein keine Nebenwirkungen, wie etwa Cysteamin und Methionin.

PRESCOTT et al. konnten keinerlei toxische Nebenwirkungen feststellen.

Orale oder intravenöse Therapie?

Beim Vergleich der beiden Therapiemethoden – Acetylcystein oral oder Acetylcystein intravenös ergibt sich von den therapeutischen Erfolgen her kein wesentlicher Unterschied. Jedoch ist die für die perorale Therapie erforderliche Gesamtdosis von 1330 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu 300 mg/kg Körperge-

wicht bei der intravenösen Therapie mehr als viermal so hoch. Abgesehen hiervon erscheint die intravenöse Zufuhr auch wesentlich zuverlässiger, da die Therapie nicht durch Erbrechen oder mangelnde Kooperationsbereitschaft von Seiten des Patienten beeinflusst werden kann. Vor einer oralen Therapie darf keine Medizinalkohle zur Giftadsorption gegeben werden.

In Anbetracht der fehlenden Nebenwirkungen, der guten Verträglichkeit und der guten Therapieerfolge muss man das Acetylcystein wohl derzeit als das Antidot der Wahl bei der Paracetamol-Vergiftung bezeichnen. Seine Wirksamkeit ist laut PRESCOTT et al. der des Methionins deutlich überlegen, wobei Letzteres auch noch Nebenwirkungen wie Schwindel und Erbrechen auslöste.

Cysteamin, das früher als wirksames Antidot bezeichnet wurde, war zum einen nicht als Fertigpräparat erhältlich, zum anderen wurden auch häufig nicht unbedenkliche Nebenwirkungen beobachtet.

N-Acetylcystein liegt in Ampullen und in peroral applizierbarer Form vor (z. B. Flumucil-Granulat und Ampullen, Mucolyticum Lappe-Ampullen) und ist deshalb auch problemlos therapeutisch einsetzbar, zumal der Wirkstoff als Mucolyticum in nahezu allen Kliniken zur Standardausrüstung gehört. Mucolyticum Lappe ist nicht sicher pyrogenfrei und sollte daher nur zur oralen Therapie verwendet werden. In Anbetracht der fehlenden Nebenwirkungen kann, obwohl der beste therapeutische Erfolg innerhalb der

Therapieschema

Zeit seit der Vergiftung (Std.)	Magen aus-pumpen, Magen spülen, Erbrechen bei Kindern (Sirup ipecacae)	Zufuhr von Aktivkohle od. Cholestyramin (nicht vor oraler Antidot-Therapie)	Methionin 2,5 g 4 x alle 4 Std., i.v. oder oral	Acetylcystein Initialdosis 140 mg/kg 4 stündlich 70 mg/kg 3 Tage lang (17 mal) i.v.	Unterstützende Therapie Inf. mit 5%iger Dextrose SW- und Elektrolyt-bilan-zierung	Dialyse, Austausch-transfusion, Kreuz-zirkulation (Schw. oder Pavian-leber) Aktivkohle-perfusion
0						
1						
2						
3						
4	↓	↓				
5						
6						
7						
8						
9						
10			↓			
11						
12						
13						
14				↓	↓	↓

Hämodialyse

Abb 9: Therapieschema

ersten 8 Stunden liegt, die Therapie bis zu einem Zeitpunkt von 15 Stunden nach der Intoxikation befürwortet werden, da ein Nutzeffekt noch nicht sicher auszuschließen ist und toxische Nebenwirkungen nicht zu befürchten sind.

Kasuistik:

1. Fall:

Aus einem klinisch-toxikologischen Gutachten:

Vorgeschichte:

Nach Aktenlage hat Frl. Z. entweder am 27. oder am 28.09.87 50 bzw. 70 Tbl. aus dem Originalröhrchen mit 80 Tbl. Codydramol, das ihr am 17.08.87 ausgehändigt worden war (Aufschrift: 1 Tbl. alle 4 Std.) in Selbstmordabsicht aus Liebeskummer zusammen mit Alkohol eingenommen.

Am 29.09.87 ließ sie Dr. W. kommen, da sie unter Magen-Darm-Störungen litt. Es bestanden anscheinend keine offenkundigen Anzeichen einer ernsten Gesundheitsgefahr und keine weiter bestehenden Suizidabsichten. Es wurde das Mittel Paspertin gegen Brechreiz verordnet. Am 30.09.87 war die Patientin sterbend und wurde in die Klinik eingewiesen, wo sie am 01.10.87 um 13.32 Uhr verstarb.

Die Aufnahme diagnose in der Klinik lautete: erhebliche Blutgerinnungsstörung, schwere Leberschädigung, Nierenfunktion erheblich eingeschränkt, Hautunterblutungen.

Die aufgenommene Giftmenge an Paracetamol, der toxischen Substanz, wurde mit ca. 35 Gramm errechnet, die tägliche Dosis mit 7 bis 10 Gramm angenommen.

Nach Angaben der Mutter (06.10.87 vor KriPo) nahm Frl. Z. wegen einer Brandwunde am Bein auch Penicillintabletten ein, auf die sie bekanntermaßen allergisch reagierte.

Die Freundin, Frl. H., bei der Frl. Z. vorübergehend wohnte, gab an, dass Frl. Z. ihr am Dienstag, dem 29.09.87 gegen 20.30 Uhr erzählt habe, dass sie in der vorhergegangenen Nacht erbrochen habe und deshalb an diesem Abend den Arzt zugezogen habe, der gekommen sei und eine Magenverstimmung diagnostiziert habe.

Laut Dr. W. hatte sich die Tabletteneinnahme jedoch am Sonntag, den 27.09.87 zugetragen. Er gab an, dass von den vermeintlich 100 Tbl. im Originalfläschchen 50 eingenommen worden waren. Er konnte „Codydramol“ in keiner Liste finden und hielt es für ein harmloses, codeinhaltiges Schlafmittel, das lediglich „den Magen herumdrehen“ würde. Der Kreislauf sei stabil gewesen.

Diskussion:

Die Angabe von Dr. W. einer Tabletteneinnahme am 27.09.87, zwei Tage vor seinem Besuch, mit den Symptomen von Übelkeit und Erbrechen, stimmen mit der ersten Vergiftungsphase, die ca. 24–48 Std. währt, überein. In der ersten Nacht war durch den Codeinanteil die Magensymptomatik überdeckt. Am 3.–5. Tag nach der Giftaufnahme schließt sich die Phase des Leberzerfalls mit Blutungen, Gelbsucht und Nierenversagen an. Frl. Z. hatte angegeben, die Tabletten zusammen mit Alkohol eingenommen zu haben. Weder Dr. W. noch Frl. H. bemerkten am Tage des Arztbesuches etwas von der Alkoholeinnahme, was ebenfalls für den Arztbesuch frühestens 24 Std. nach der Einnahme spricht. Die Angaben bei der Aufnahme im Krankenhaus am 30.09.87 wurden entsprechend den übrigen Zeichen des Leberkomas gemacht, so dass sie mit Sicherheit nicht mehr als zeitlich korrekt bezeichnet werden können.

Die vagen Angaben der Patientin bezüglich der eingenommenen Tablettenmenge bedürfen der Korrektur. Das Originalgefäß enthielt laut Etikett 80 Tbl. und wurde am 17.08.87 ausgehändigt. Die Verbrennung mit heißem Öl an den Füßen war mit Sicherheit schmerzhaft gewesen und die 6 Wochen alte Wunde nässte noch. Es muss daher angenommen werden, dass Frl. Z. zumindest 10 Tage lang vierstündlich, d. h. insgesamt mind. 4 Tabletten pro Tag eingenommen hat – eher länger als kürzer. Die verbliebene Tablettenmenge kann daher höchstens 40 Tbl. betragen haben.

Nach Angaben einer englischen Apotheke gibt es dort kein Handelspräparat Codydramol, sondern nur das Präparat „Cocodamol“, das pro Tablette 500 mg Paracetamol und 8 mg Codein enthält. Von dieser typischen Konzentration muss man ausgehen. In den vorliegenden Untersuchungen fehlt das Körpergewicht der Patientin, so dass die vermutlich aufgenommene Paracetamolkonzentration nicht errechnet werden kann und mit der in der Literatur bekannten verglichen werden kann. Auch sind hier die Paracetamolkonzentrationen an der Leiche nicht bekannt.

Auch wenn man die Möglichkeit einer schweren Penicillinallergie durch die gleichzeitig eingenommenen Penicillintabletten bei der bekannten Vorgeschichte zur Diskussion stellen muss, ist doch aufgrund der fehlenden Hautreaktion und des fehlenden Schocks eine tödliche Paracetamolvergiftung wahrscheinlicher.

Alkohol und Codein zusammen wirkten sicher anfangs schlafanstoßend und behoben zunächst die durch Paracetamol zu erwartenden Magen-Darm-Störungen. Selbst 24 Std. nach Giftaufnahme einer tödlichen Giftdosis wäre auch bei sofortiger Klinikeinweisung und sofortiger Antidottherapie (mit N-Acetylcystein o. Ä.) keine Überlebenschance mehr gegeben gewesen. Nach 48 Std. war dann das Leberkoma voll ausgebildet. In der Weltliteratur ließ sich kein Fall finden, der 12 Stunden nach Giftaufnahme einer tödlichen Dosis unter Antidottherapie überlebt hätte. Moderne Autoren gehen davon aus, dass das Behandlungslimit bei 10 Std. liegt. Das heißt, dass nach der Giftaufnahme binnen 10 Std. mit der Antidottherapie begonnen worden sein muss, da später mit einem tödlichen Lebersversagen gerechnet werden muss, das je nach Giftmenge und Verschädigung jedoch erst am dritten bis fünften Tag nach der Giftaufnahme eintritt. In diesem Falle verstärkte die Alkoholaufnahme die Resorption und Hepatotoxizität von Paracetamol zusätzlich, so dass mit einer kürzeren Latenzzeit zu rechnen ist. Das kritische Zeitintervall der Paracetamolvergiftung verstreicht bei einer Kombination mit Codein ohne für den Patienten alarmierende Krankheitszeichen. Erst nach 24–48 Std. kommt durch die dann eintretende Leberfunktionsstörung eine Schwächung zu der anfänglichen Magen-Darm-Störung hinzu, die den Patienten in der Regel veranlasst, seine Selbstmordgedanken aufzugeben, wo eine Therapie aber nicht mehr erfolgversprechend ist. Oft ist in deutschen Krankenhäusern dieser Umstand nicht bekannt, und das Antidot muss erst umständlich beschafft werden.

Auf einer Fortbildungsveranstaltung, die ich am 27.10.88 vor ca. 85 Chefarzten, Anästhesisten und Notärzten hielt, wurde auf die Vorstellung dieses Falles von keinem einzigen Zuhörer ein anderer Vorschlag gemacht, als zuhause lassen und abwarten. Keiner erkannte die Notwendigkeit einer Antidottherapie, in keiner der zahlreichen Kliniken wurde das Antidot bevorratet. Ein einziger Chefarzt empfahl, bei einem Giftnotruf zurückzufragen.

Zusammenfassung:

1. Die wahrscheinliche suizidale Tabletteneinnahme von Fr1. Z. erfolgte am 27.09.87.
2. Die aufgenommene Giftmenge betrug vermutlich maximal 20 Gramm Paracetamol.
3. Der Tod ist wahrscheinlich aufgrund eines Lebersversagens durch Paracetamol eingetreten; eine ursächliche Penicillinallergie ist unwahrscheinlich.
4. Jegliche Therapiemaßnahmen waren zum Zeitpunkt des ersten Hausbesuches von Dr. W., 48 Std. nach der Giftaufnahme, am 29.09.87 zum Scheitern verurteilt. Der Tod hätte durch keine Maßnahme verhindert werden können.
5. Die Kenntnisse über die Zusammenhänge sind bei deutschen Medizinern allgemein zu spärlich.

Literatur:

DAUNDERER, M.: Behandlung der Paracetamolvergiftung. Dtsch. Apoth. Zeitg. 125, 293–294 (1985)

2. Fall:

Aus einem klinisch-toxikologischen Gutachten:

Aufgrund der vorliegenden Akten ergibt sich zweifelsfrei, dass es sich bei dem Tod von Frau M. U., * 12.2.64, † 21.5.94, um eine suizidale Medikamentenvergiftung ohne Fremdeinwirkung gehandelt hatte. Die Todesursache waren Morphin und Paracetamol. Als Motiv reicht alleine der kurz vorher (3 Wochen) in der gleichen Wohnung durchgeführte Selbstmord der Mutter aus. Die Beobachtungen sprechen dafür, dass die Tabletteneinnahme 2–3 Tage vor dem Tod erfolgte. Dies passt exakt zum Schädigungsmuster einer Paracetamolvergiftung, die erst nach dieser Zeit den Tod verursacht.

Eine Morphinvergiftung dämpft den Brechreiz, der sonst zur Teilentfernung von Paracetamol führen könnte. Nach Abklingen der nicht tödlichen Morphinmenge erwachte die Kranke, blieb jedoch wegen der Schwäche durch das beginnende Leber- und Nierenversagen durch Paracetamol im Bett. Zuletzt trat ein Lungenödem mit Schaum vor dem Mund auf.

Bei Vergifteten findet man sehr häufig ein Hämatom am Kopf durch einen Stoß des Taumelnden nach der ersten Giftwirkung.

Ein Fremdverschulden scheint mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

Da Selbsttötungen in Familien sich stets wie ein roter Faden durch die Familiengeschichte ziehen, wäre es wichtig, dass der Bruder sich in eine vertrauensvolle Gesprächstherapie begibt. Das Grübeln um die näheren Umstände des Todes seiner Schwester hat bedrohliche Ausmaße angenommen.

Klinische Toxikologie

Giftinformation • Giftnachweis • Vergiftungstherapie

CD 1:

- Arzneimittel
- Behandlungen
von Vergiftungen
- Chemikalien
- Drogen
- Gase
- Haushalts-/Hobymittel
- Kampfstoffe
- Lösemittel

CD 2:

- Medikamente
- Metalle
- Nahrungsmittel
- Naturstoffe
- Pestizide
- Pflanzen und Tiere
- Umweltgifte

Systemempfehlungen

Windows 9x/2000/NT 4.0 mit Service Pack 3,
Pentium-PC, mind. 16 MB RAM,
mind. 10 MB verfügbare Festplattenspeicher

Ausgabe 12/2005

© ecomed MEDIZIN

Verlagsgesellschaft Hüfing, Jellie-Peilm GmbH

Bestell-Nr.: 60970000177

Klinische Toxikologie

- Giftinformation
- Giftnachweis
- Vergiftungstherapie

ecomed
MEDIZIN