

Informationen und Empfehlungen für
Ärzte in Krankenhäusern

- Ein Patient, der selbst, dessen Kleidung oder dessen Erbrochenes mit einem Cholinesterase-Hemmstoff benetzt ist, kann andere Personen durch direkten Kontakt gefährden.
- Vergiftungen mit Cholinesterase-Hemmstoffen können innerhalb von Minuten tödlich sein. Wenn von der Anwesenheit eines Cholinesterase-Hemmstoffes auszugehen ist und verschiedene Symptome wie Erbrechen, Durchfall, starke Sekretion, Schweiß, Atemnot, Zittern, Schwäche, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit/Koma vorliegen, sollte man eine Cholinesterase-Hemmstoff-Vergiftung annehmen.
- Das Antidot Atropin ist entsprechend dem Schweregrad der Vergiftung zu dosieren. Bei Organophosphatvergiftungen kann zusätzlich ein Enzymreaktivator wie Pralidoxim oder Obidoxim wirksam sein.

1. Informationen zur Substanz

Cholinesterase-Hemmstoffe, z.B. Terbufos (COUNTER), Phorate (THIMET), Dimethoat (CYGON), Temephos (ABATE), Carbaryl.
Synonyme: Anti-Cholinesterase-Pestizide, Organophosphate und N-Methylcarbamat-Insektizide.
Diese Chemikalien sind die derzeit meist verwendeten Insektizide. Sie haben offensichtlich alle die gemeinsame Wirkungsweise einer Cholinesterasehemmung und können einander ähnliche, akute Symptome hervorrufen. Allerdings kann die Wirkstärke abhängig von der jeweiligen Substanz sehr variieren, auch im Hinblick auf Wirkprofil und Behandlung kann es deutliche Unterschiede geben. Darum ist die Identifikation des speziellen Wirkstoffes oder zumindest der jeweiligen Wirkstoffklasse sehr wichtig.

2. Einwirkungswege

Einatmen

Cholinesterase-Hemmstoffe werden schnell über die Lunge aufgenommen.

Haut/Augenkontakt

Cholinesterase-Hemmstoffe werden durch Haut und Schleimhäute aufgenommen.

Verschlucken

Cholinesterase-Hemmstoffe werden im Magen-Darm-Trakt aufgenommen.

3. Akute gesundheitliche Wirkungen

Die Symptome können innerhalb von Minuten auftreten oder verzögert bis zu 12 Stunden. Während bei geringer Exposition biochemische Wirkungen auftreten können, ohne Symptome hervorzurufen, treten bei einer leichten Vergiftung üblicherweise eine leichte Vermehrung der Sekretionen, wie z.B. Speichel, Tränen, Nasenabsonderungen und Schleim bei normalem Bewusstseinszustand auf. Klassische Erstsymptome kann man sich mit dem Akronym "SLUDGE" merken: Speichelfluss (salivation), Tränenfluss (lacrimation), Wasserlassen (urination), Durchfall (diarrhea), Magen-Darm-Beschwerden (gastrointestinal distress) und Erbrechen (emesis).

Andere mögliche Symptome sind Übelkeit, Schweiß und Engegefühl in der Brust. Ein charakteristisches Zeichen ist eine Verkleinerung der Pupillen, allerdings schließt deren Ausbleiben die Diagnose nicht aus – insbesondere im Frühstadium kann es auch zu einer Pupillenerweiterung kommen. Bei schweren Vergiftungen zeigen sich ein veränderter Bewusstseinszustand, starke Sekretionen und Schweißbildung, abnorme Pupillengröße, Schwäche, Muskelzucken, Brustschmerzen und Atemnot. Lebensgefährdende Vergiftungen gehen mit Koma, Krampfanfällen, massiven Sekretionen, Cyanose, Lungenödem und Aussetzen des Atmens einher. Wird die Behandlung nicht rechtzeitig begonnen, kann eine Vergiftung zum Tod führen.

Cholinesterase-Hemmstoffe verändern die Neurotransmission an allen cholinergen Synapsen und können Symptome an vier funktionellen Rezeptoren – Muskarinrezeptoren, ganglionären Nikotinrezeptoren, Nikotinrezeptoren des Skelettmuskels sowie im zentralen Nervensystem – hervorrufen. Im Allgemeinen treten zuerst bestimmte muskarinische Symptome auf (siehe das SLUDGE-Akronym). Die Stimulation der Ganglien kann eine Sympathikusstimulation bewirken, die das erwartete klinische Bild der muskarinischen Aktivierung verändern kann.

Die Anzeichen, Symptome und Beginn der Vergiftung variieren je nach Alter des Patienten, spezifischer Wirkstoff und Stärke der Exposition. Die Cholinesterase-Wirkung ist höchst unterschiedlich zwischen den Patienten. Ein Vergleich von Laborergebnissen, die Normalwerte aufzeigen, ist von begrenztem Wert, um die Diagnose bei einem minimal symptomatischen Patienten zu bestätigen. Der Befund und die Behandlung müssen sich nach den klinischen Anzeichen und Symptomen richten, besonders, wenn für den Patienten keine Basisdaten verfügbar sind.

Muskarinrezeptoren

Salivation, Tränenfluss, Nasensekretion, Harndrang, Inkontinenz, Krämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Miosis, verzerrte/verschwommene Sicht, Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, Bronchialsekretion, Schweisssekretion

Ganglionäre Nikotinrezeptoren

Tachykardie, Hypertension, Mydriasis

Nikotinrezeptoren des Skelettmuskels

Tremor, faszikuläre Zuckungen, Spasmus, Schwächeanfälle, Atonie, Atemschwäche

Zentrales Nervensystem

Schwindel, Agitiertheit, Angstzustände, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Benommenheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit

Atemwege

Bronchokonstriktion und deutlich vermehrte Bronchialsekretion können vorkommen. Atembeschwerden können als Folge einer zentralen Atemdepression, einer Lähmung des Atemmuskels und progressiver Obstruktion der Luftwege durch die Bronchialsekrete entstehen.

Herz-Kreislauf-System

Zu Beginn tritt eine Bradykardie als muskarinische Wirkung auf, aber mit zunehmender Exposition kann es durch eine verstärkte nikotinische Wirkung zu einer Lähmung peripherer Ganglien und damit zu einer Tachykardie kommen (es ist schwierig, diese Effekte von denen einer Atropin-Behandlung zu unterscheiden). Arrhythmien sind möglich.

Zentrales Nervensystem

Akute ZNS-Effekte sind ein typisches Zeichen signifikanter Vergiftungen bei Erwachsenen und können das klinische Bild bei Kindern beherrschen. So können Erregbarkeit, Nervosität, Schwindel, Müdigkeit, Lethargie, Verwirrtheit, undeutliches Sprechen, Krämpfe, Bewusstlosigkeit und Atemdepression vorkommen.

Magen-Darm-Trakt

Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Diarrhoe und Inkontinenz sind häufige Wirkungen unabhängig vom Einwirkungsweg.

Säure-Basen-Status

Starkes Schwitzen ist wahrscheinlich und führt zu starker Dehydrierung.

Hautkontakt

Cholinesterase-Hemmstoffe werden sofort durch die Haut resorbiert. Hautkontakt kann systemische Auswirkungen haben.

Augenkontakt

Lokale Kontamination des Auges ruft immer eine Miosis hervor. Eine allgemeine Vergiftung kann entweder eine Mydriasis oder eine Miosis hervorrufen. Ein Spasmus des für die Akkomodation wichtigen Ziliarmuskels führt zu einer verzerrten/verschwommenen Sicht und Schmerzen im Auge. Die kohlenwasserstoffhaltigen Lösungen, die in kommerziellen Pestiziden verwendet werden, können eine Augenreizung hervorrufen.

Mögliche Folgen

In unkomplizierten Fällen sollte der Patient innerhalb von 1-2 Wochen klinisch beschwerdefrei sein. Komplikationen können in Form verzögert auftretender neurologische Syndrome, von Aspirationspneumonien und Ateminsuffizienz bei Lungenentzündung, Sepsis oder anderen mit dem Aufenthalt auf der Intensivstation zusammenhängenden Problemen auftreten. Patienten mit länger dauernder Hypoxie aufgrund akuter Atemstörungen können einen Schaden am Gehirn oder anderen Organen davontragen.

Residuelle neuropsychiatrische Symptome wie Verwirrtheit, Müdigkeit, Erregbarkeit, Nervosität und Gedächtnisstörungen können manchmal einige Wochen lang andauern. 6- 21 Tage nach akuter Exposition gegenüber Organophosphat-Verbindungen kann eine verzögerte Neuropathie eines gemischt sensomotorischen Typs einsetzen.

4. Maßnahmen*Selbstschutz der Helfer*

Ein Patient, der selbst oder dessen Kleidung mit Chemikalien benetzt ist, die einen Cholinesterase-Hemmstoff enthalten, kann andere Personen durch direkten Kontakt gefährden. Deshalb ist **direkter Kontakt mit der verunreinigten Kleidung, der Haut und dem Erbrochenem des Patienten sowie auch mit verunreinigten Oberflächen zu vermeiden. Ggf. sollten Neopren- oder Nitril-Handschuhe getragen werden, Vinyl- oder Lederhandschuhe schützen nicht.**

Bemerkung: Innenflächen von Handschuhen, Stiefeln und Kopfschutz können verunreinigt werden. Die Ausrüstung kann verunreinigt werden.

Initiale Behandlung

Schnelligkeit ist entscheidend. Hat der Patient Vergiftungszeichen, sollten die Atemwege gesichert und 100%iger Sauerstoff verabreicht werden. Das Gegengift, Atropin, sollte zur Anwendung vorbereitet werden, falls entsprechende Erfahrung und Ausbildung vorliegen. Vor der Gabe von Atropin sollte die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert werden, um so das Risiko einer Arrhythmie zu minimieren. Bei schweren Vergiftungen sollte die Behandlung gleichzeitig mit der Reinigung erfolgen.

Nach Verschlucken **kein Erbrechen herbeiführen.**

Erbrochenes und orale Sekrete sollten durch Absaugen entfernt werden, um eine Aspiration zu vermeiden; dabei muss der direkte Kontakt mit verunreinigten Flüssigkeiten unbedingt vermieden werden. Es ist zu beachten, dass Intubationen, Absaugungen und andere Manipulationen des Kopfes und Halses vor einer Atropin-Gabe eine nachhaltige Bradykardie hervorrufen können. Eine Magenspülung kann nach Verschlucken einer lebensbedrohlichen Menge in Betracht gezogen werden, wenn sie unmittelbar (innerhalb einer Stunde) nach dem Verschlucken durchgeführt werden kann. Wenn der Patient nicht erbricht, kann Aktivkohle nach ärztlicher Verordnung in einer Erwachsenen, Kind oder Kleinkind angemessenen oralen Dosis verabreicht werden.

Bei Aufnahme von beachtlichen Mengen eines Cholinesterase-Hemmstoffes ist jedoch Durchfall und/oder Erbrechen so wahrscheinlich, dass weder die Gabe von Aktivkohle noch die eines Abführmittels indiziert ist. Magenspülflüssigkeit und Erbrochenes sind zu isolieren

Reinigung

Die Patienten, bei denen der Verdacht auf Kontakt mit Chemikalien, die einen Cholinesterase-Hemmstoff enthalten, besteht, benötigen Reinigungsmaßnahmen. Wenn möglich, sollten die Patienten bei ihrer eigenen Reinigung mithelfen. **Die verunreinigte Kleidung sollte schnellstmöglich entfernt und zweifach eingepackt werden (Plastikbeutel), während betroffene Haut- und Haarpartien mit Wasser über 2-3 Minuten gespült werden.** Danach weitere Reinigung der Haut- und Haarpartien mit Seife oder einem milden, flüssigen Spülmittel und Wasser.

Verunreinigte Kleidung sollte vor weiterem Gebrauch separat gewaschen werden. Verunreinigtes Leder wie Schuhe, Gürtel oder Brieftaschen sollte entsorgt werden.

Exponierte oder gereizte Augen sollten mit Wasser oder neutraler Kochsalzlösung über 5 Minuten gespült werden. Die Augenspülung sollte während anderer Hilfsmaßnahmen oder dem Transport fortgesetzt werden. Vorhandene Kontaktlinsen – soweit ohne zusätzliche Gefahr für das Auge möglich – sind zu entfernen. Die Augen des Patienten sollten während der Reinigung der Haut- und Haarpartien geschützt sein.

Antidot-Behandlung

Patienten mit bekannter oder anzunehmender Vergiftung mit einem Cholinesterase-Hemmstoff sollten unter ärztlicher Aufsicht mit Antidota wie folgt behandelt werden. Die Verfügbarkeit von Antidota kann je nach Land aufgrund gesetzlicher Bestimmungen oder Verordnungen variieren.

Atropin sollte intravenös (IV) verabreicht werden oder, falls nicht unmittelbar möglich, alternativ durch einen endotrachealen Tubus oder subkutan. Je nach Schweregrad der Vergiftung sollte bei Erwachsenen mit einer Dosis von 1-2 mg IV begonnen werden (oder mit 0,05 mg/kg Körpergewicht bei Kindern unter 12 Jahren), danach sollten alle 15 Minuten entsprechende Dosen verabreicht werden, bis die exzessive Sekretion und der Schweiß unter Kontrolle sind. Falls die Diagnose gesichert ist, aber keine Reaktion auf die Behandlung erfolgt, sollte eine Erhöhung der Dosis in Betracht gezogen werden. Atropin ist nicht wirksam gegen nikotinische Effekte, insbesondere Muskelschwäche, Muskelzuckungen und Atemdepression. Gleichzeitig sollte mit geeigneter Schutzkleidung die Reinigung fortgesetzt werden. Weitere Dosen Atropin sollten je nach Wiederauftreten der Symptome appliziert werden. Bei starker **Organophosphatvergiftung** kann anfangs ein 50 mg Bolus notwendig sein, danach sollte einige Tage lang mit 0,5–2,0 mg/h kontinuierlich infundiert werden. Falls größere Dosen notwendig sind, sollten konservierungsmittelfreie Atropin-Präparate verwendet werden.

Carbamatvergiftungen erfordern gewöhnlich viel geringere Atropin-Dosen über eine kürzere Zeitspanne. **Die Verwendung von Opiaten, Parasympathomimetika, Theophyllin, Reserpin und Phentothiazin ist zu vermeiden.** Adrenerge Amine sollten nur bei spezifischer Indikation verabreicht werden, wie z.B. bei niedrigem Blutdruck.

Bei Patienten mit signifikanten Beeinträchtigungen im ZNS und/oder der Funktion der Skelettmuskel, hervorgerufen durch Organophosphatvergiftungen (NICHT bei Carbamaten), kann ein Enzymreaktivator wie Pralidoxim oder Obidoxim zusammen mit Atropin effektiv sein. Die beste Wirkung wird erzielt, wenn er so bald wie möglich verabreicht wird.

Vor der Gabe eines Enzymreaktivators sollten Blutproben für standardgemäße Bestimmungen von Serumparametern und der Erythrozyten-Cholinesterase-Aktivität entnommen werden. Ggf. angepasst an Alter und Gewicht, kann Obidoxim/Pralidoxim als eine kontinuierliche Infusion nach einer Sättigungsdosis oder als langsam verabreichter Bolus gegeben werden. Eine empfohlene Dosis für Obidoxim ist 250 mg intravenös, gefolgt von 750 mg/d als kontinuierliche

Infusion (Pralidoxim: 1,0-2,0 g intravenöse Infusion bei Patienten, die älter als 12 Jahre sind, aber nicht mehr als 0,2 g/Minute).

Bemerkung: An der phosphorylierten Esterase findet eine enzymatische Abspaltung eines Alkylrestes vom Phosphatrest statt ("Alterung"). Diethylorganophosphate (z.B. Parathion, Phoxin, Pyrazophos) gehen mit einer langsamen, Dimethylorganophosphate (z.B. Dimethoate, Omethoate, Phosphamidone) einer schnellen "Alterung" einher. Bei der ersten Gruppe von Verbindungen ist eine Gabe von Oximen im Allgemeinen von Nutzen, hingegen können Oxime bei der zweiten Gruppe die Enzyme nur dann reaktivieren oder den Alterungsprozess verlängern, wenn sie sehr frühzeitig verabreicht werden.

Weiteres Vorgehen und Behandlung

In Ergänzung zur Anamnese, körperlicher Untersuchung und Vitalfunktionen sollten eine Pulsoxymetrie und eine Röntgenaufnahme des Thorax gemacht werden.

Eine kontinuierliche EKG-Überwachung sowie eine regelmäßige Kontrolle der Elektrolyt-, besonders Kaliumwerte, werden bei allen mit Atropin behandelten Fällen empfohlen.

Bei Anfällen nach einer Atropin/Oxim-Therapie sollte ein Benzodiazepin, z.B. Diazepam, intravenös gegeben werden. Falls die Anfälle anhalten oder wiederkehren, sollte Phenobarbital und danach, falls notwendig, Phenytoin verabreicht werden. Zur Therapie eines Lungenödems kann Furosemid gegeben werden, falls sogar nach maximaler Atropin-Gabe ein Rasseln in den Lungen zu hören ist.

Ob Hämotherapie, Hämodialyse oder Austauschtransfusion die Ausprägung oder Dauer einer Vergiftung beeinflussen, ist klinisch nicht gesichert.

Nach Beendigung der Atropin-Gabe sollte der Patient unter ständiger Beobachtung stehen – bei Organophosphaten mindestens 72 Stunden, bei Carbamatvergiftungen 24 Stunden –, damit sichergestellt ist, dass die Symptome nicht wiederkehren und die Lungenventilation nicht beeinträchtigt wird.

Eine weitere Exposition gegenüber Cholinesterase-Hemmstoffen muss verhindert werden, bis eine laborchemisch verifizierte ausreichende Regeneration der Cholinesterase erfolgt ist.

Laboruntersuchungen

Die Diagnose akuter toxischer Effekte von Cholinesterase-Hemmstoffen ist vor allem eine klinische, die auf dem schnellen Beginn charakteristischer Symptome wie vermehrter Sekretion, Muskelzuckungen und Schwächeanfällen, Veränderung des Bewusstseinszustandes basiert - zusammen mit bekannter oder anzunehmender Exposition gegenüber Cholinesterase-Hemmstoffen.

Falls es deutliche klinische Hinweise auf eine akute Vergiftung durch einen **Cholinesterase-Hemmstoff gibt, sollte der Patient unverzüglich, ggf. auch ohne genauere Kenntnisse über die Exposition, behandelt werden. Es sollte nicht auf eine Bestätigung durch das Labor gewartet werden.** Falls der Zustand des Patienten nicht auf eine Hemmung der Cholinesterase zurückzuführen ist, wird der Patient nach der anfänglichen Atropindosis Anzeichen einer anticholinergen Wirkungen entwickeln – dann kann man nach anderen Ursachen suchen.

Um den Patienten, der unter der toxischen Wirkung eines Cholinesterase-Hemmstoffes aus der Klasse der Organophosphate steht, zu überwachen, werden Labortests der Plasma-Pseudocholinesterase und der Erythrozyten-Acetylcholinesterase benötigt. Sofern nicht eine beträchtliche Menge von N-Methylcarbamat aufgenommen und eine Blutprobe innerhalb von 1-2 Stunden entnommen wird, ist es

unwahrscheinlich, dass die Cholinesterase-Aktivität im Blut vermindert ist. Routinemäßige Laboruntersuchungen beinhalten ein großes Blutbild, Glukose-, Amylase- und Elektrolytbestimmungen. Es sollte eine Urinprobe (oder Erbrochenes, falls das Mittel verschluckt wurde) zur Analyse auf Metaboliten entnommen werden, falls es nötig ist, das ursächliche Mittel zu identifizieren. Bei schwerwiegenden Vergiftungen sollten die arteriellen Blutgase bestimmt werden, um Oxygenierung und Säure-Basen-Status abzuschätzen. Eine metabolische Acidose sollte mit Bikarbonat korrigiert werden, wenn der Blut-pH-Wert unter 7,15 fällt. Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalemie) sollten ebenfalls evaluiert und behandelt werden

*Entlassung des Patienten/
Anweisungen für das weitere
Verhalten*

Patienten, **die 12 Stunden nach Exposition asymptomatisch geblieben sind und keine Antidota erhalten haben** und Patienten, **die Antidota erhalten haben, aber nach einer Beobachtungszeit von 72 Stunden bei Organophosphatvergiftungen bzw. 24 Stunden bei Carbamatvergiftungen keine Symptome aufweisen**, können unter folgenden Umständen entlassen werden:

- a) Der behandelnde Arzt ist erfahren in der Beurteilung von Patienten mit Exposition gegenüber Cholinesterase-Hemmstoffen.
- b) Informationen und Empfehlungen für Patienten mit Anweisungen für das weitere Verhalten wurden mündlich und schriftlich erteilt. Der Patient wurde aufgefordert, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, falls gesundheitliche Beschwerden auftreten. Patienten, die klinische Symptome entwickelt haben, sollten so lange nicht gegenüber Cholinesterase-Hemmstoffen exponiert werden, bis alle Anzeichen und Symptome komplett verschwunden sind und die Cholinesterase-Werte im Blut mindestens 80% der Werte vor der Vergiftung erreicht haben (oder im Bereich der Normalwerte sind, falls die Blutwerte vor der Vergiftung nicht bekannt sind).
- c) Der Arzt hat den Eindruck, dass der Patient die toxischen Wirkungen von Cholinesterase-Hemmstoffen und die Anweisungen für das weitere Verhalten kennt bzw. verstanden hat.
- d) Der weiterbetreuende Arzt ist unterrichtet, so dass ein regelmäßiger Kontakt zwischen Patient und Arzt in den folgenden 24 Stunden möglich ist.
- e) Schwere körperliche Arbeit sollte in den folgenden 24 Stunden nicht erfolgen.
- f) Mindestens 72 Stunden nicht rauchen und Zigarettenrauch meiden; der Rauch kann die Lungenfunktion verschlechtern.

In diesem Dokument hat die BASF alle mögliche Sorgfalt aufgewandt, um die Richtigkeit und Aktualität der dargestellten Informationen sicherzustellen, beansprucht aber nicht, dass dieses Dokument umfassend alle diesbezüglich möglichen Situationen erfasst. Dieses Dokument ist als zusätzliche Informationsquelle für Ärzte im Krankenhaus konzipiert und soll bei der Beurteilung des Zustands und bei der Behandlung von Cholinesterase-Hemmstoffe ausgesetzten Patienten Hilfe leisten. Es ersetzt aber nicht die professionelle Beurteilung der jeweiligen Situation durch die Ärzte im Krankenhaus und muss unter Berücksichtigung gesetzlicher Regelungen und Vorschriften sowie spezifischer, über den jeweiligen Patienten zur Verfügung stehender Informationen interpretiert werden.

BASF SE
Corporate Health Management
Carl-Bosch-Straße 38
67056 Ludwigshafen
Deutschland

BASF Corporation
Medical Department
100 Campus Drive, M/S F 221
Florham Park, NJ 07932
USA