

# Akute Vergiftung mit Salicylaten

Stand März 2019

C. Reichert, K. Schenk, Chr. Rauber-Lüthy, H. Kupferschmidt

## A. Einleitung

Salicylatvergiftungen werden meistens durch pharmazeutische Acetylsalicylsäure (Aspirin) verursacht; seltenere Quellen sind Salicylsäure (in topischen Keratolytika), Methylsalicylsäure (Oil of Wintergreen), Phenylsalicylat und Glycolsalicylat (1). Die Toxizität basiert immer auf der Metabolisierung zu Salicylsäure.

## B. Pathophysiologie

Die Toxizität der Salicylsäure ist bedingt durch eine Hemmung des Zitratzyklus und eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, was zu verminderter ATP-Produktion in den Mitochondrien führt. Unmittelbare Folgen sind die zelluläre Funktionsstörung (v.a. im Nervensystem), die Laktatazidose und die vermehrte Umwandlung von Energie in Wärme (Hyperthermie). Die Erhöhung des Fettsäurestoffwechsels hat die Bildung von Ketonkörpern (Betahydroxybutyrat, Acetoacetat und Aceton) zur Folge, was die metabolische Azidose verstärkt. Salicylsäure führt zu einer zentralen Atemstimulation, die initial eine respiratorische Alkalose verursacht. Später überwiegt bei der schweren Salicylatvergiftung die metabolische Azidose. Die Koexistenz einer respiratorischen Alkalose mit einer (kompensierten) metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke ist pathognomonisch für die Salicylatintoxikation.

## C. Toxizität

Der Schweregrad der Vergiftung hängt von der eingenommenen Menge Acetylsalicylsäure ab.

*(Umrechnungsfaktor: Methylsalicylat x 1.4 entspricht ca. der Menge Acetylsalicylsäure.)*

Die Korrelation zwischen Blutspiegel und Schweregrad der Intoxikation ist schlecht. Entscheidend für die Toxizität ist die zerebrale Salicylatkonzentration. Diese hängt neben der eingenommenen Menge auch vom Säurebasenzustand im Plasma ab (siehe auch unter H. Wichtige Punkte).

Leichte Symptome: Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose, Nausea, Erbrechen, Tinnitus, Schwitzen.

Mittelschwere bis schwere Symptome: respiratorische Alkalose mit metabolischer Kompensation übergehend in metabolische Azidose, Hörverlust, Übererregbarkeit, Desorientiertheit, Agitation, Konfusion, Koma, Krampfanfälle, Hyperthermie, Lungenödem, Koagulopathie, Hirnödem, Dysrhythmien (z.B. Asystolie, Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, QT-Verlängerung), schwere Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypo- oder Hyponatriämie, Hyperkalzämie), Hypoglykämie.



Komplikationen: gastrointestinale Blutung, Pankreatitis, Niereninsuffizienz.

## D. Primäre Dekontamination

*(Die folgenden Empfehlungen gelten für nicht-retardierte Formulierungen. Bei retardierten Präparaten muss aufgrund der Freisetzungskinetik entschieden werden.)*

Kohlegabe innerhalb der ersten 4h:

Indikation in Rücksprache mit Tox Info Suisse. Im Minimum sollte 1g Kohle pro kg Körpergewicht gegeben werden, als ideal wird mindestens ein Faktor 10 der eingenommenen Menge Salicylsäure betrachtet. Die Kohle muss bei grossen Einnahmemengen ev. fraktioniert verabreicht werden.

Bei grosser Einnahmemenge kommen je nach Situation weitere Dekontaminationsmassnahmen wie z.B. gastrokopische Entfernung der Tabletten in Frage (Rücksprache mit Tox Info Suisse).

## E. Diagnostik

- In jedem Fall engmaschige Kontrolle der arteriellen Blutgasanalyse (ABGA): Der Verlauf der metabolischen Situation und damit der Intoxikation wird anhand der ABGA, nicht anhand der Salicylatplasmakonzentration monitorisiert! Zu achten ist besonders auf die Zunahme des Base Excess, die die Verschlechterung der Situation ankündigt, bevor der pH entgleist.
- Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Gerinnung (INR, Thrombozyten), Glukose, Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium). Nachkontrollen je nach klinischem und metabolischem Verlauf.
- Eventuell Salicylsäurespiegel (frühestens 4-6 h nach Einnahme). Achtung: Die Therapie richtet sich nicht nach den Spiegeln, sondern nach klinischer Symptomatik und ABGA.

## F. Therapiemassnahmen

- Supportive Therapie: Gute Diurese, Elektrolyt-, Glukosekorrektur, Kühlen bei Hyperthermie, Benzodiazepine bei Konvulsionen. Es ist wichtig, die Kaliumwerte im oberen Normbereich zu halten.
- Natriumbikarbonat: Führt zu einer Alkalinisierung von Blut und Urin und reduziert damit die Diffusion von Salicylsäure ins ZNS und erhöht die Ausscheidung im Urin. Ein pH-Wert von 7.5 im Blut und von 7.5-8.0 im Urin sollte angestrebt werden. Die Dosierung von Natriumbikarbonat erfolgt gemäss Tox Info Suisse Merkblatt Alkalinisierung des Urins. Es ist wichtig während der Alkalinisierung die Kaliumwerte regelmässig zu kontrollieren und hochnormal zu halten.
- Hämodialyse: Therapie der Wahl bei schweren Vergiftungen mit Salicylaten.

## G. Indikationen Hämodialyse

Indikationen für Hämodialyse (HD) gemäss EXTRIP Expertengruppe (6):

Allgemein wird die HD bei jeder schweren Salicylatintoxikation empfohlen.

Es wird unterschieden zwischen empfohlenen (recommended, level 1=strong recommendation) Indikationen und vorgeschlagenen (suggested, level 2=weak recommendation) Indikationen.

(A) Empfohlene Indikationen:

Hämodialyse wird empfohlen falls mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Veränderter mentaler Status (z.B. Desorientiertheit, Agitation, Verwirrtheit)
- Neu aufgetretene Hypoxämie, die zusätzlich Sauerstoff benötigt

Falls ein Salicylat Spiegel vorhanden ist:



- Salicylatspiegel >7.2mmol/l (100mg/dl)
- Salicylatspiegel >6.5mmol/l (90mg/dl) bei eingeschränkter Nierenfunktion

(B) Vorgeschlagene Indikationen:

Bei Versagen der Standardtherapie (supportive Therapie, Bicarbonat etc.) wird die HD vorgeschlagen, falls mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- pH < 7.20

Falls ein Salicylatspiegel vorhanden ist:

- Salicylatspiegel >6.5mmol/l (90mg/dl)
- Salicylatspiegel >5.8mmol/l (80mg/dl) bei eingeschränkter Nierenfunktion

Beendigung der HD:

- Verbesserte klinische Symptomatik
- Salicylatspiegel <1.4mmol/l (19mg/dl) oder in Abwesenheit eines Salicylatspiegels HD über mindestens 4-6h.

Wahl des extrakorporalen Verfahrens:

Die HD ist die Methode der Wahl, kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT - continual renal replacement therapies) sind eine akzeptable Alternative, falls eine HD nicht verfügbar ist. Bei Neugeborenen kann auch eine Austauschtransfusion in Erwägung gezogen werden.

Verschiedenes:

- Die Verabreichung von Bicarbonat iv sollte während der HD fortgeführt werden.

## H. Wichtige Punkte und Fallstricke

- Die grösste Toxizität entfalten Salizylate im ZNS, deshalb sollten die Spiegel dort möglichst tief sein (2,3). In alkalischem Serum liegt Salicylsäure als schwache Säure v.a. in ionisierter Form vor und kann somit schlechter ins ZNS diffundieren. Bei azidotischer Stoffwechsellage, zu der es z.B. durch Erschöpfung der Atemarbeit kommen kann, tritt vermehrt Salicylsäure ins ZNS über und die Patienten können sehr rasch dekompensieren.
- Dekompensation mit Todesfolgen unmittelbar nach erfolgter Intubation sind in der Literatur mehrfach beschrieben (4). Der Grund dafür ist, dass es nach der Intubation nicht gelingt, die metabolische Azidose respiratorisch durch die maschinelle Beatmung weiter zu kompensieren. Daher muss die Säure-Basen-Lage vor einer Intubation unter Kontrolle sein. Dies kann durch Bikarbonatzufuhr und Hämodialyse erreicht werden. Da dies etwas Zeit braucht, müssen diese Massnahmen rechtzeitig ergriffen werden. Aus demselben Grund muss bei der Intubation die Apnoezeit so kurz als möglich gehalten und die Hyperventilation aufrechterhalten werden.
- Die Alkalinisierung kann die Hämodialyse bei schweren Verläufen nicht ersetzen (5). Während des Wartens auf die Hämodialyse sollte der Patient aber unbedingt alkaliniert sein.

## Literatur

1. Davison C. Salicylate metabolism in man. Ann N Y Acad Sci 1971; 179: 249-68.
2. Hill JB. Experimental salicylate poisoning: Observations on the effects of altering blood pH on tissue and plasma salicylate concentration. Pediatrics 1971; 47: 658-65.
3. Hill JB. Salicylate intoxication. N Engl J Med 1973; 288: 1110-3.
4. Stolbach AI et al. Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. Acad Emerg Med 2008; 15: 866-9.



5. Fertel BS et al. The underutilization of hemodialysis in patients with salicylate poisoning. *Kidney Int* 2009; 75: 1349-53.
6. Juurlink DN; Gosselin S, Kielstein JT et al. Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Ann Emerg Med* 2015 May 8. [Epub ahead of print]

#### **Weitere Quellen**

7. Nelson LS et al. (eds.): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th Ed. McGraw-Hill Medical, New York 2011.
8. Olson KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. McGraw-Hill, New York 2012.
9. Poisindex<sup>®</sup> System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
10. Bates N. et al (eds.). *Paediatric Toxicology. Handbook of poisoning in children*. Macmillan Reference Ltd, London 1997.
11. Von Mühlendahl KE et al (Hrsg.). *Vergiftungen im Kindesalter*. 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 2003.

**Bewahren Sie ausgedruckte die Version des Merkblattes nicht auf, da dieses regelmässig aktualisiert wird. Die aktuelle Version finden Sie unter [www.toxinfo.ch](http://www.toxinfo.ch).**