

Vergiftungen mit Ethylenglykol (Frostschutzmittel)

Stand März 2019

Degrandi C, Reichert C, Egli G, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H

1. Toxikologie

Ethylenglykol (EG) ist in Konzentrationen bis 100% in Frostschutzmitteln enthalten. Es gibt auch Frostschutzmittel ohne Ethylenglykol, die z.B. Isopropanol, Ethanol, andere Glykole oder ein Gemisch dieser Substanzen enthalten.

1.1. Toxizität

Schwere Symptome bei EG-Blutspiegeln ab 200 mg/l = 3.2 mmol/l (Spitzenspiegel, unbehandelter Patient).

1.2. Symptome

Initial eventuell Rauschsymptome durch EG (Wirkungseintritt nach ca. 0.5 h) ohne Foetor ethylicus (ZNS-Exzitation oder ZNS Depression bis Koma, Hypotonie, Hyporeflexie); und gastrointestinale Symptome. Im Verlauf Bildung toxischer Metabolite (Verzögerung (2-)4-72 h). Bei schweren Vergiftungen kommt es zu metabolischer Azidose. Weitere mögliche Symptome sind, Tachypnoe, Tachykardie, Hypokalzämie, Herzkreislaufversagen und Hirnödem. Erst nach (24-) 48-72h wird die durch Oxalate verursachte Niereninsuffizienz manifest.

1.3. Labor

Initial zeigt sich eine erhöhte osmotische Lücke. Mit Abbau des EG in toxische Metabolite kommt es zu einer Abnahme der osmotischen Lücke und einer Zunahme der Anionenlücke. Oxalatkristalle im Urinsediment sind nur in 60% der Fälle nachweisbar.

- CAVE In der Blutgasanalyse können bei gewissen enzymatischen Methoden falsch hohe Laktatwerte angezeigt werden.
- CAVE Ethylenglykol trägt weniger zur Osmolalität bei als Ethanol oder Methanol, deshalb schliesst eine normale osmotische Lücke eine Intoxikation nicht aus. Andererseits ist eine erhöhte osmotische Lücke nicht zwingend durch Ethylenglykol verursacht, auch andere Alkohole wie Ethanol, Propanol etc. sind osmotisch aktiv

1.3.1. Kinetik

Plasmapeak nach 1-4h; HWZ 3 (-8) h. Durch Hemmung der Alkoholdehydrogenase mit Fomepizol oder Ethanol (aber z.B. auch durch Isopropanol oder andere Alkohole) wird die HWZ verlängert und die Bildung toxischer Metabolite verlangsamt. Der Abbau gewisser toxischer Metabolite zu untoxischen Stoffwechselprodukten wird durch Thiamin und Pyridoxin begünstigt. Sowohl EG als auch die toxischen Metabolite sind hämodialysierbar.



2. Massnahmen

Wichtig ist ein möglichst rascher Beginn mit der antidotalen Therapie, am besten bevor Symptome auftreten! Damit wird die Bildung toxischer Metabolite verhindert.

2.1.1. Akzidentelle Ethylenglykolvergiftung (kleine Menge):

- Einfache Überwachung
- Antidotale Therapie so schnell wie möglich: Fomepizol i.v. oder p.o. (off label) oder Ethanol i.v. oder p.o.
- Ethylenglykolspiegel bestimmen (frühestens 4h nach Einnahme, Anmeldung im zuständigen Labor nötig)

2.1.2. Potentiell schwere Ethylenglykolvergiftung

- Überwachung: Bewusstsein, Kreislauf, Atmung, Flüssigkeitsbilanz
- Absaugen der Magenflüssigkeit in der ersten Stunde (Magensonde)
- Antidotale Therapie so schnell wie möglich: Fomepizol i.v. oder Ethanol i.v. oder p.o.
- Ethylenglykol- Blutspiegel frühestens 4h nach Einnahme (Anmeldung im zuständigen Labor nötig)
- Labor Blut: u.a. osmotische- und Anionenlücke, BGA, Calcium, Magnesium, Kreatinin
- Labor Urin: Calcium-Oxalat-Kristalle (im Urinsediment sichtbar).
- Hämodialyse je nach Klinik (Indikationen siehe unten). Ein Rebound-Phänomen nach Ende der Hämodialyse ist nicht zu erwarten.
- symptomatische Therapie: Gute Hydrierung, Natriumbikarbonat bei Azidose (pH <7.3), Elektrolytkorrektur, Benzodiazepine bei Konvulsionen,
- Thiamin 100mg i.v./6h und Pyridoxin 50mg i.v./6h können aus theoretischen Überlegungen den Abbau gewisser toxischer Metabolite günstig beeinflussen (Verabreichung immer nur zusätzlich zum Antidot!)

2.2. Indikation zur Gabe des Antidots (Ethanol oder Fomepizol): am besten mit einem Toxikologen besprechen

- Einnahme >0.3 mL/kg KG reines EG oder
- EG- Blutspiegel >200 mg/l oder >3.2 mmol/l oder
- Verdacht auf EG-Intoxikation (anamnestisch, erhöhte osmotische Lücke, metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke, pH <7.3, HCO₃ <20 mEq/l, Oxalatkristalle im Urin)

2.2.1. Dosierung Fomepizol

- initial 15 mg/kg i.v. danach 10 mg/kg alle 12h für 2 Tage, dann 15 mg/kg alle 12h bis EG Blutspiegel <200 mg/l. Verabreichung jeweils über 30-45 Min. in 5% Glukose.
- P.o. gleiche Dosierung: 15mg/kg, kann allenfalls in Apfelsaft o.Ä. verabreicht werden (off label)
- unter Hämodialyse: Fomepizol Dosierung gemäss Herstellerinformationen erhöhen.
- weitere Methoden zur extrakorporalen Elimination: Gemäss Fachinformation ist die Dosierung von Fomepizol unter anderen Methoden zur extrakorporalen Elimination als der Hämodialyse nicht bekannt. In einem Fallbericht war eine Dosisanpassung unter CAVHD nicht nötig.



2.2.2. Dosierung Ethanol

- Ziel: Blutalkoholspiegel: 100- 150 mg/dl (1.0-1.5 ‰)
- Initialdosen und Erhaltungsdosen können in der Tabelle unten abgelesen werden (intravenös oder peroral). Bei Patienten mit induziertem Metabolismus sollte die Dosierung am oberen Limit liegen. Unter Hämodialyse müssen die Erhaltungsdosen erhöht werden.
- Intravenös maximal 10%-ige Lösung, falls möglich über einen zentralvenösen Zugang. Peripher ist eine 5%-ige Lösung zu bevorzugen, sofern keine Gefahr der Volumenüberlastung besteht

Herstellen einer **10%-igen Lösung**: 58ml Ethanol 96% in 500ml Glucose 5%

	i.v. 10% Lsg	p.o. 20% Lsg
Ladedosis	8-10 ml/kg	4-5 ml/kg
Erhaltungsdosis	0.8-2.0 ml/kg/h	0.4-1.0 ml/kg/h
Unter HD	2.5-4.0 ml/kg/h	1.3-1.8 ml/kg/h

Per os können Wein (ca. 10-14% Ethanol) oder Spirituosen (ca. 40% Ethanol) verabreicht werden. Letztere sollten immer auf höchstens 20% Ethanolgehalt verdünnt werden. Die Verabreichung höherer Konzentrationen per os wird nicht empfohlen wegen gastrointestinalen Nebenwirkungen.

2.3. Indikation zur Hämodialyse

- EG-Blutspiegel >500 mg/l
- therapierefraktäre metabolische Azidose mit pH <7.25, oder Elektrolytentgleisung
- Niereninsuffizienz

3. Berechnungen

3.1. Umrechnungsfaktor EG

- $\text{mg/l} \times 0.016 = \text{mmol/l}$ und umgekehrt $\text{mmol/l} \times 62.1 = \text{mg/l}$

3.2. Anionenlücke (anion gap) (alle Einheiten in mmol/l)

- $[\text{Na}] + [\text{K}] - [\text{HCO}_3] - [\text{Cl}]$ Normalwert: 12-16 mmol/l \pm 3 mmol/l

3.3. Osmotische Lücke (omolar gap): entspricht der gemessenen Osmolalität (in mmol/kg) minus der berechneten Osmolarität (alle Einheiten in mmol/l):

- Osmolalität - (2× [Natrium] + [Glukose] + [Harnstoff]) Normalwert: 2 \pm 6 mosmol/l
- mit Ethanol: Osmolalität - (2× [Natrium] + [Glukose] + [Harnstoff] + 1.25×Ethanol)



4. Literatur

- Poisindex**[®] System [Internet database]. Greenwood Village, CO. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Hoffman** RS, Howland MA, Lewin AN, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education, New York; 10th Ed., 2015.
- Olson** KR. Poisoning & Drug Overdose. 7th ed. Lange-McGraw-Hill, New York, USA, 2018.
- Schier** JG. Fomepizole is not substantially eliminated by continuous arteriovenous hemodialysis [abstract]. Clin Tox 2003; 41: 664-5.
- Youssef** GM, Hirsch DJ. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. Am J Kidney Dis 2005; 46: 509-11.
- Hurley** WT, Chew A. Isopropanol treatment of ethylene glycol poisoning; erroneous, but successful. Clin Toxicol 2009, 47: 709. [abstract]
- Meng** QH, Adeli K, Zello GA et al. Elevated lactate in ethylene glycol poisoning. True or false? Clin Chim Acta 2010;411(7-8):601-4.
- Manini** AF, Hoffman RS, McMartin KE, Nelson LS. Relationship between serum glycolate and falsely elevated lactate in severe ethylene glycol poisoning. J Anal Toxicol 2009;33(3):174-6.
- Sagar** AS, Jimenez CA, Mckelvy GJ. Lactate gap as a tool in identifying ethylene glycol poisoning. BMJ Case Rep 2018.
- McMartin** K, et al. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):505-15.
- Marruffa** J, Forrest A, Grant W, Stork C, McMartin K, Howland MA. Oral administration of fomepizole produces similar blood levels as identical intravenous dose. Clin Toxicol 2008;46(3):181-6.