

## Fomepizol zur Behandlung einer akuten Intoxikation mit Ethylenglykol oder Methanol

Robert Zabel\*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (\* Studierender im Masterstudiengang Toxikologie)

Vergiftungen mit Ethylenglykol oder Methanol sind vor allem die Folge von unabsichtlicher Aufnahme, Zufuhr in suizidaler Absicht oder Missbrauch als Rauschmittel. Im Jahr 2007 wurden in den USA 5731 mögliche Ethylenglykol- und 2283 mögliche Methanolvergiftungen gezählt. Aufgrund der fehlenden Meldepflicht dürfte die Dunkelziffer jedoch weitaus höher liegen. Die Hauptexpositionsquelle für Ethylenglykolvergiftungen sind Frostschutzmittel, die bis zu 100% der Chemikalie enthalten können. Die oft farbigen Flüssigkeiten schmecken aufgrund des Ethylenglykols süß und stellen insbesondere für Kinder eine Gefahrenquelle dar.

Symptome einer akuten Ethylenglykolvergiftung sind neben ausgeprägten Rauschzuständen und Bewusstseinsstörungen eine ausgeprägte metabolische Azidose und eine Niereninsuffizienz. In schweren Fällen kommt es zu einem Multiorganversagen mit Todesfolge.

Methanolvergiftungen sind häufig die Folge der Aufnahme von Scheibenwischerflüssigkeit oder ähnlichen Substanzen. In gepanschten bzw. nicht fachgerecht destillierten alkoholischen Getränken ist eine weitere Expositionsquelle zu sehen. Massenvergiftungen mit Methanol, wie im April 2009 in der Türkei, sind heute selten.

Bereits die Aufnahme geringer Mengen Methanol kann zu einer schweren metabolischen Azidose mit Multiorganversagen und Tod führen. Ein weiteres typisches Symptom ist die Beeinträchtigungen der Sehfähigkeit bis hin zur völligen Erblindung.

Sowohl Ethylenglykol als auch Methanol selbst besitzen nur eine geringe Toxizität. Erst durch Metabolisierung kommt es *in vivo* zur Toxifizierung. Beide Substanzen werden zum überwiegenden Teil in der Leber über die Alkoholdehydrogenase bzw. die Aldehyddehydrogenase zur jeweiligen Säure oxidiert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Umwandlung in den Aldehyd. Die Ausscheidung der unveränderten Substanzen erfolgt hauptsächlich pulmonal, wohingegen die Metaboliten größtenteils über die Nieren ausgeschieden werden. Als aktive Metaboliten des Ethylenglykols sind Glycolsäure und Oxalsäure beschrieben. Oxalsäure führt zusammen mit Calciumionen bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes zur Bildung von

Calciumoxalatkristallen. Dies geschieht bevorzugt in der Niere und ist verantwortlich für die Niereninsuffizienz. Haupteffekt der Glycolsäure ist die metabolische Azidose. Auch Ameisensäure, die den aktiven Metaboliten des Methanols darstellt, führt zu einer metabolischen Azidose.

### Therapie der Intoxikationen

Ein Ansatzpunkt für die Behandlung einer akuten Intoxikation mit Ethylenglykol oder Methanol ist, neben der symptomatischen Behandlung, die Hemmung der Alkoholdehydrogenase und damit der Bildung der toxischen Metaboliten. Zusätzlich ist meist eine Hämodialyse nötig.

Als kompetitive Hemmstoffe der Alkoholdehydrogenase kommen in der klinischen Praxis Ethanol und Fomepizol (= 4-Methylpyrazol) zum Einsatz. Beide haben eine höhere Affinität zur Alkoholdehydrogenase als Ethylenglykol oder Methanol. Die Affinität des Fomepizol liegt dabei deutlich über der des Ethanols und ist ein Grund für den zunehmenden Einsatz. In Deutschland, anders als in den USA, ist Fomepizol im Moment nur zur Behandlung der akuten Ethylenglykolintoxikation zugelassen.

Fomepizol wird intravenös verabreicht. Nach einer Initialdosis von 15 mg/kg KG werden je nach Plasmakonzentration von Ethylenglykol zwischen einer und fünf Folgedosen zwischen 5 und 15 mg/kg KG im Abstand von jeweils 12 Stunden empfohlen. Die Plasmakonzentration sollte 0,8 µg/ml betragen.

Fomepizol wird *in vivo* fast vollständig metabolisiert. Die dafür verantwortlichen Enzyme sind nicht bekannt. Die Ausscheidung erfolgt vorrangig renal. Fomepizol ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Pyrazolen. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ist eine Hämodialyse angezeigt. Als sehr häufige Nebenwirkungen werden Benommenheit und Kopfschmerzen beschrieben. Häufig sollen Bradykardie, Tachykardie, Störung des ZNS sowie Schmerzen und Hautirritationen am Applikationsort auftreten. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen bleibt offen, ob diese durch die Behandlung mit Fomepizol auftreten oder Folge der Intoxikation sind.

Nach den Leitlinien der *American Academy of Clinical Toxicology* gilt Fomepizol als Mittel der ersten Wahl bei Vergiftungen mit Methanol und Ethylenglykol. Danach sollte Ethanol als Antidot nur angewandt werden, wenn Fomepizol nicht verfügbar ist.

Brent, J.: Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360:2216-2223