

5. Tranquilizer und Schlafmittel

Definition/Einteilung

Diese Substanzgruppe stellt heute die häufigste Ursache von akuten Arzneimittelvergiftungen (meist Suizidversuche, evtl. akzidentelle Vergiftungen bei Kindern) dar. Die Letalität ist jedoch bei früher Erkennung und Behandlung unter 1%.

Bezüglich der klinischen Gefährdung müssen 2 pharmakologische Gruppen unterschieden werden:

- Benzodiazepine und die neuen Substanzen Zolpidem und Zopiclon, die heute als Tranquilizer und Schlafmittel zunehmend häufiger eingesetzt werden.
- Barbiturate (v.a. Phenobarbital) sowie ähnlich wirkende Sedativa/Hypnotika (z.B. Chloralhydrat, Meprobamat, Methaqualon).

Entsprechend ihrer Verschreibungshäufigkeit sind Benzodiazepine die häufigste Ursache von akuten Schlafmittelvergiftungen (v.a. Suizidversuche). Zu lebensgefährlicher Atemdepression kommt es praktisch nur bei Kombinationsvergiftungen mit anderen Sedativa/Hypnotika (z.B. Alkohol, Opiode) oder bei gleichzeitigen kardiopulmonalen Vorerkrankungen. Die akute Toxizität von Zolpidem und Zopiclon ist deutlich geringer als diejenige der kurzwirksamen neueren Benzodiazepine Triazolam und Midazolam. Dies gilt aber nicht bei Kombinationsintoxikation mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, Alkohol oder Drogen (Gammahydroxybutyrat).

Pathophysiologie

- **Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon:** Benzodiazepine und die neuen, mit den Benzodiazepinen chemisch nicht verwandten Substanzen Zolpidem und Zopiclon aktivieren selektiv das neuroinhibitorische GABAerge Transmittersystem. Sie haben aber am GABA_A-Benzodiazepin/Chlorid-Kanal-Rezeptor-Komplex nicht exakt dieselben Bindungsstellen. Trotzdem wirkt Flumazenil als spezifischer Antagonist für alle diese Wirkstoffe.
- **Barbiturate und Derivate:** Die zentralnervöse Depression ist nur teilweise durch Aktivierung des neuroinhibitorischen GABAergen Neurotransmittersystems bedingt. Besonders gefährlich ist die Atemdepression. Barbiturate vermindern zudem die myokardiale Kontraktilität und bewirken eine Vasodilatation und Blutdruckabfall (Schock).
- **Chloralhydrat:** Durch die Alkoholdehydrogenase wird Chloralhydrat (HWZ 4 min) in der Leber rasch in den aktiven Metaboliten Trichlorethanol (HWZ 8–12h) abgebaut. Trichlorethanol sensibilisiert das Myokard auf Katecholamine.

Typische Krankheitszeichen

- **Benzodiazepine (BZD)**

Zentralnervensystem: Somnolenz, Sedation, Koma, Sehstörungen, Muskelhypotonie, Dysarthrie, Ataxie, Verwirrtheit, EEG-Veränderungen. Bei Koma mit fehlenden Schmerzreizen handelt es sich selten um eine reine BZD-Intoxikation.

Atemdepression mit Hypoventilation, Hypoxämie und metabolischer Azidose ist bei Monointoxikationen selten. Ein akuter Atemstillstand kann jedoch bei zu rascher intravenöser Verabreichung auftreten.

Kardiovaskulär: Hypotonie, Tachykardie, selten Bradykardie.

- **Zolpidem, Zopiclon**

Zolpidem: Somnolenz bis Koma, EEG-Veränderungen, Atemdepression, Schwindel, Erbrechen, Tremor, Muskelzuckungen und Myoklonien, Diplopie, Abdominalschmerzen sowie Schluckstörungen.

Zopiclon: Somnolenz bis Koma, Amnesie, Ataxie, EEG-Veränderungen, Agitation, Brady- oder Tachykardie, Hypotonie und Erbrechen. Einzelberichte von AV-Block I°, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie.

- **Barbiturate, Meproamat, Methaqualon:** Zu beachten ist, dass kurz- und langwirksame Barbiturate qualitativ die gleichen Symptome verursachen. Unterschiedlich sind deren Beginn und Dauer. Maximale Wirkungen treten bei kurzwirksamen Substanzen nach 2–4 Stunden und bei langwirksamen nach 6–18 Stunden auf. Das heute noch am häufigsten verwendete Phenobarbital hat eine Halbwertszeit von 44–144 Stunden (Komadauer bis 3 Tage möglich). Schweregrad und Dauer der Symptome hängen auch von der Barbiturattoleranz des Patienten und einer evtl. zusätzlichen Einnahme von anderen Hypnotika (z.B. Alkohol) ab.

Zentralnervensystem: Somnolenz, Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus, Schwindel, Verwirrtheit, Sopor, Koma (vorerst mit, dann ohne Schmerzreaktionen), EEG-Veränderung (bis hin zur „Nulllinie“). Pupillen in Frühstadien eng, dann dilatiert, aber in der Regel auf Licht reagierend.

Atmung: Eine potentiell lebensgefährliche Atemdepression kann schon in frühen Komastadien auftreten.

Kreislauf: Arterielle Hypotonie, Schock (hypovolämisch, neurogen).

Haut: Bullöse Hautläsionen (4–7% der Fälle) und Drucknekrosen bei komatösen Patienten (meist innerhalb 24 Stunden).

Bewegungsapparat: Rhabdomyolyse.

- **Methaqualon:** Die atemdepressorische Wirkung ist geringer als bei den Barbituraten. Charakteristisch ist ein erhöhter Muskeltonus mit Hyperreflexie, klonischen Muskelzuckungen und evtl. Krampfständen.
- **Chloralhydrat:** Die akuten Vergiftungssymptome gleichen weitgehend jenen der Barbituratintoxikation. Speziell sind die arrhythmogene Potenz toxischer Chloralhydratdosen (supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern) und die schleimhautreizende Wirkung im Gastrointestinaltrakt (Ösophagitis, Gastritis, Magenschleimhautnekrosen und Perforationsgefahr) zu erwähnen.

Differentialdiagnose

Koma: In unklaren Fällen sollen andere Komaursachen möglichst rasch ausgeschlossen werden, z.B. mittels Blutzuckerbestimmung (hypoglykämisches oder diabetisches Koma), Serumkreatinin (urämisches Koma), Blutalkoholkonzentration, Gammahydroxybutyrat-Serumkonzentration sowie diagnostische Verabreichung von Naloxon 0.4–2.0 mg i.v. (Opioidintoxikation); Flumazenil 0.3–2.0 mg i.v. (bei Intoxikationen mit Benzodiazepinen, Zolpidem, Zopiclon) soll nur verabreicht werden, wenn eine Krampfneigung ausgeschlossen werden kann. Thiamin 100 mg i.v.

Notfalluntersuchung

- **Serumglukose, Kreatinin, Kreatinkinase, Serumelektrolyte.**
- **Barbiturate und Benzodiazepine** können qualitativ im Urin (Tox-Screening notfallmäßig) und quantitativ im Serum nachgewiesen werden. Nicht alle Benzodiazepine werden gleichermaßen erfasst (Labor anfragen!).

Therapie

Benzodiazepine

- **Primäre Dekontamination:** Bei gefährlichen Dosen bei noch asymptomatischen Patienten einmalige Verabreichung von Aktivkohle, sofern die Gabe ohne Aspirationsrisiko möglich ist.
- **Spezifische Antidottherapie:** Flumazenil 0.3–2.0mg i.v. Bei reinen BZD-Intoxikationen erwacht der Patient innerhalb 1–2 Minuten. Wegen seiner kurzen HWZ (~60 min.) muss Flumazenil bei

Intoxikationen mit langwirksamen BZD wiederholt (alle 2–3 h) oder als Dauerinfusion verabreicht werden.

Cave: Bei Kombinationsvergiftungen (v.a. mit trizyklischen Antidepressiva) können infolge Wegfall der neuroinhibitorischen Benzodiazepin-Wirkung Krampfanfälle auftreten (Therapie: Benzodiazepine, z.B. Diazepam). Daher in diesen Fällen kein Flumazenil anwenden.

Zolpidem, Zopiclon

- **Primäre Dekontamination:** wie Benzodiazepine (s. oben).
- **Spezifische Antidottherapie:** wie Benzodiazepine (s. oben).

Barbiturate

Leichte Fälle

Primäre Dekontamination mit frühzeitiger Magenspülung (bis 1 h nach Ingestion) und/oder mittels einmaliger Verabreichung von Aktivkohle, genügende Flüssigkeitszufuhr und kardiopulmonale Überwachung.

Mittlere und schwere Fälle

- **Primäre Dekontamination:** Magenspülung als Frühmaßnahme innerhalb von 1 h nach Vergiftung. Bei Bewusstlosen immer zuerst intubieren. Spülwasser zur evtl. Untersuchung aufbewahren. Anschließend an Magenspülung oder als Erstmaßnahme bei verzögertem Therapiebeginn (>1 h nach Vergiftung) Verabreichung von Aktivkohle.
- Sicherstellung einer adäquaten Ventilation (Bronchialtoilette, Intubation, evtl. mechanische Beatmung) und Kreislauffunktion (Schockbekämpfung). Bekämpfung einer evtl. Hypothermie (langsame Erwärmung!). Korrektur von evtl. Elektrolytstörungen und Azidose, gute Hydrierung.
- **Sekundäre Dekontamination:** repetitive Gabe von Aktivkohle während ca. 3 Tagen. Diese Maßnahme fördert vor allem die gastrointestinale Ausscheidung von langwirksamen Barbituraten. Die Alkalinisierung des Urins ist die Methode zweiter Wahl und kommt nur bei Phenobarbital in Frage.

Hämoperfusion: bei Komagrad IV (fehlende Schmerzreize, keine Reflexe, zentrale Atemdepression und/oder Kreislaufstörung) oder fortschreitender klinischer Verschlechterung trotz adäquater Durchführung der „konservativen“ Maßnahmen (bisher genannte Punkte). Bei kritischen Plasmakonzentrationen: Phenobarbital >430 µmol/l, kurz- und mittellang wirksame Barbiturate >200 µmol/l. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Leberzirrhose.

Chloralhydrat

- **Primäre Dekontamination:** wie bei Barbituratintoxikation (s. oben).
Kardiopulmonale Überwachung und Therapie: bei Arrhythmien Propranolol oder Lidocain; bei Torsade de pointes Magnesiumsulfat.
- **Sekundäre Dekontamination:** Die Wirksamkeit einer repetitiven Kohlegabe ist unbekannt. Die Alkalinisierung des Urins ist nicht wirksam. Hämoperfusion oder Hämodialyse sind indiziert bei Trichlorethanolkonzentrationen im Plasma >200 µmol/l und/oder bei rascher Verschlechterung des klinischen Zustandes trotz adäquater symptomatischer Therapie.

Meprobamat, Methaqualon

- **Primäre Dekontamination:** wie bei Barbituratintoxikation. Wegen verzögerter Magenentleerung und möglicher Klumpenbildung (Bezoar) ist die Magenspülung ausnahmsweise bis 12 Stunden nach Vergiftung indiziert und sollte unter endoskopischer Kontrolle durchgeführt werden.
- **Sekundäre Dekontamination:** Die Wirksamkeit einer repetitiven Verabreichung von Aktivkohle ist unbekannt. Die forcierte Diurese ist wegen erhöhter Gefahr eines Lungenödems kontraindiziert.

Hämoperfusion: Indiziert in schweren Fällen (Meprobamatkonzentration im Plasma >450 µmol/l); Methaqualon ist wegen seines höheren Verteilungsvolumens für diese Eliminationstechnik weniger geeignet.

Überwachung und Kontrollmaßnahmen

Herzrhythmus und Atmung wenn möglich fortlaufend überwachen (Lungenödem, Aspirationspneumonie?) bis zur eindeutigen Erholung. Blutdruck, ZVD und Urinmenge alle 30–60 Minuten. Serumkalium alle 2–3 Stunden. Übersteigt die zugeführte Flüssigkeitsmenge die Ausscheidung um 1500 ml: 20 mg Furosemid i.v. CK im Serum wegen möglicher Rhabdomyolyse.

Entzugssymptome bei Barbituratabhängigkeit sind Angstzustände, Erregung, Verwirrtheit, Halluzinationen, Tremor, Ataxie und Hyperreflexie, bei Benzodiazepinabhängigkeit Angstzustände, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Erbrechen, Erregung und evtl. Psychose. Nach Entzug von Benzodiazepinen, Zolpidem und Zopiclon können vereinzelt Rebound-Insomnie und Konvulsionen auftreten.

In der Rekonvaleszenzphase ist auf eine möglicherweise weiterbestehende Suizidgefahr zu achten.

Zürich, 10. Oktober 2003