

Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie**Intoxikation mit Sotalol**

H. Steinecke, U. Stein, J. Lampe, S. Kluge, H. Hentschel, G. Muth

Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena/Arbeitsgruppe Erfurt, Nordhäuser Str. 78, 99089 Erfurt, Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, Städtisches Klinikum "St. Georg" Leipzig, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig

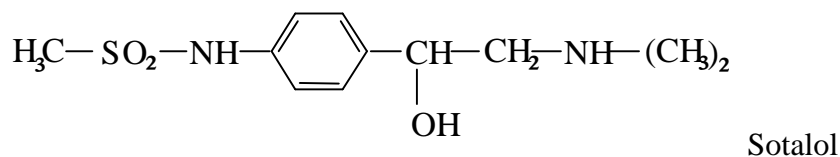
Zusammenfassung

In suizidaler Absicht wurden von einem 45jährigen Patienten (93 kg KG) 100 Tabletten Sotalex = 16 g Sotalol (172 mg/kg KG) eingenommen. Diese Dosis führte 3,5 h nach Ingestion zu einer im letalen/komatösen Bereich liegenden Serumkonzentration von 43 µg/ml. Durch eine zweimalige Hämodialyse/Hämoperfusion u.a. therapeutische Maßnahmen besserte sich der Zustand des Patienten deutlich. Die Analysen beweisen eindrucksvoll die hohe Effektivität der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen.

Einleitung

Sotalol gehört zu den nicht kardioselektiven β-Rezeptorenblockern ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität und wird vor allem zur Behandlung von tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

2 – 4 Std. nach Einnahme ist die maximale Konzentration im Serum erreicht, die Bioverfügbarkeit beträgt 80 – 100 %, es liegt keine Proteinbindung vor, 65 bis > 80 % werden unverändert renal ausgeschieden, es erfolgt kein hepatischer Metabolismus, das Verteilungsvolumen beträgt 1,2 – 2,4 l/kg [3, 4].



Aufgrund der o.g. Indikation wird Sotalol auch bei jungen Patienten verordnet. 1998 lagen dem GGIZ¹ Erfurt 5 Anfragen bezüglich Intoxikationen mit Sotalol vor und 1999 beläuft sich die Zahl der Anfragen bis zum 02.04. bereits auf 3. Demgegenüber steht die geringe Anzahl analytischer Daten. Die Blutplasma-/Serumkonzentrationen werden bei Schulz und Schmoltdt [1] zwar angegeben (therapeutischer Bereich 0,5 – 4,0 µg/ml; toxischer Bereich 7,5 – 16 µg/ml; komatös/letaler Bereich ab 40 µg/ml), beruhen jedoch auf wenigen Einzelmessungen.

¹ Gemeinsames Giftinformationszentrum o.g. Bundesländer

Kasuistik

Ein 45-jähriger Mann mit einem Körpergewicht von 93 kg nahm in suizidaler Absicht 100 Tabletten Sotalol (= 16 g Sotalol, ca. 172 mg/kg) ein. Da nach Ingestion von 3,2 sowie 14,4 g Sotalol [3, 4] schon Todesfälle auftraten, mußte diese Dosis als potentiell vital bedrohlich gelten. Der Patient wurde ca. 2 Std. nach Einnahme dieser Dosis in die Klinik eingewiesen. Als Symptom trat Erbrechen ca. 1 Std. nach Ingestion auf, nach etwa 2 Std. war der Patient noch ansprechbar, orientiert, depressiv, Glasgow Coma Score 15, Kreislauf RR 90/60 - später 60/50 mmHg, Puls 60/min – später 56/min., EKG initial Vorhofflimmern, Frequenz 54/min., Rechtsschenkelblock bei jedem zweiten Schlag, nach 12 Std. traten einmalig Torsade de Pointes auf.

Therapie

Die Therapiemaßnahmen sind folgender Aufstellung zu entnehmen:

<i>Δ t nach Ingestion</i>	<i>Maßnahmen</i>
Initial im Notarztwagen	Magenspülung, 20 g Kohle, 0,5 mg Atropin
3,5 h	erneut 70 g Kohle, 40 g GS ²
4 h	temporärer Schrittmacher, 5 mg Glucagon als Bolus, weiter 2 mg/h über 16 h 50 mg/h (10 ml/h) Dobutamin
6 – 9 h	kombinierte HD/HP ³ ; UFT ⁴ 1800 ml, 50 mmol KCl
11 h	nur 70 g GS
12 h	5 g (20 mmol) MgSO ₄ in 100 ml isoton. NaCl
2.Tag 3-stündige	HD/HP

Toxikologische Analytik

Auf Empfehlung des GGIZ Erfurt wurden 4 Blutproben entnommen, um anhand der Sotalol-konzentration im Serum retrospektiv die Effektivität der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen, insbesondere der HD/HP zu überprüfen.

Konzentrationen im Serum:

- | | |
|-----------------------------------|------------|
| 1. Blutprobe (nach Notversorgung) | 43,0 µg/ml |
| 2. Blutprobe (nach 1. HD/HP) | 10,4 µg/ml |
| 3. Blutprobe (Verlaufskontrolle) | 6,2 µg/ml |
| 4. Blutprobe (nach 2. HD/HP) | 5,1 µg/ml |

² Glaubersalz

³ Hämodialyse/Hämoperfusion

⁴ Ultrafiltrationsrate

Verlauf

Die schwere Bradykardie konnte durch die Versorgung mit externem Schrittmacher, Glucagon und Dobutamingabe sowie die schnelle Absenkung der Sotalolspiegel unter HD/HP beherrscht werden. Die einmalig aufgetretenen Torsade de Pointes wurden durch Applikation von MgSO₄ und Lidocain kupiert. Die Normalisierung der Kreislaufverhältnisse erfolgte innerhalb von 2 Tagen, was auch durch das Abfallen der Sotalolspiegel auf einen therapeutischen Wert dokumentiert werden kann.

Analytische Methode

Für die Untersuchung mit HPLC werden 0,5 ml Serum mit 1 ml Ethanol deproteinisiert, der Überstand bei max. 40°C unter N₂ bis zur Trockne eingeeengt und in 300 µl mobile Phase aufgenommen. Nach Vortexen und Reinigen mittels Spritzenfilter werden 20 µl injiziert. Als innerer Standard dient Paracetamol mit $c = 3,0 \mu\text{g/ml}$.

Die Messungen erfolgen mit HPLC/DAD der Fa. Gynkotek; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 2,3/Acetonitril (5:1); Detektion bei $\lambda = 245 \text{ nm}$; Säule: Eurospher – 100 C18, 5 µm, 120 x 4,6 mm i.D., Flußrate $\cong 1000 \mu\text{l/min}$. (isokratisch).

$$R_{\text{fabs. Sotalol}} = 2,25 \text{ min.}$$

$$R_{\text{fabs. Paracetamol}} = 3,00 \text{ min.}$$

Diskussion

Aus der Struktur dieser Verbindung und den daraus resultierenden chemischen und pharmakologischen Eigenschaften (s.o.) läßt sich zwar eine gute Dialysierbarkeit ableiten, die tatsächliche Eliminationsbeschleunigung durch Hämodialyse und Hämo-perfusion ist in der Literatur aber nicht belegt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bestätigen eindrucksvoll die theoretische Annahme. Bei toxischen bzw. komatös/letalen Sotalolspiegeln ist, neben anderen therapeutischen Maßnahmen, die Hämodialyse/Hämo-perfusion absolut indiziert. Unsere Untersuchungen zeigen aber auch, daß eine einmalige HD/HP ausgereicht hätte, die Sotalolkonzentration in ausreichendem Maße zu senken.

Dank

Die Autoren danken Frau L. Dietze für die sorgfältige Durchführung der analytischen Arbeiten.

Literatur

- [1] M. Schulz, A. Schmoltdt: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs. Pharmazie 52 (1997) 895-911.
- [2] C. Funck-Bretano: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of d-sotalol and d-1- sotalol, J. Europ. Heart 14 (1993) 30-35.
- [3] M. Montagna, A. Groppi, Fatal sotalol poisoning, Arch. Toxicol. 43 (1980) 221-226.
- [4] D. Perrot et al., A case of sotalol poisoning with fatal outcome, Clin. Toxicol. 26 (1988) 389- 396.