

# Erfolgreiche Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Carbamazepinintoxikation

**N. Drick, M. Patecki, V. Arelin, J. J. Schmidt, O. Wahl & J.T. Kielstein**

**Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin**

ISSN 2193-6218

Med Klin Intensivmed Notfmed  
DOI 10.1007/s00063-015-0010-6



Medizinische Klinik  
Intensivmedizin und Notfallmedizin

**Notfall- und  
Katastrophenmedizin**

Versorgungskonzepte im Großschadens- und Katastrophenfall

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

Akutes Lungen- und Nierenversagen bei einem 20-jährigen Patienten

Toleranz des endotrachealen Tubus bei beatmeten Intensivpatienten

**Reanimation**



[www.intensivmedizin.springer.de](http://www.intensivmedizin.springer.de)  
[www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

Springer Medizin

**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

Med Klin Intensivmed Notfmed  
DOI 10.1007/s00063-015-0010-6  
Eingegangen: 19. Dezember 2014  
Angenommen: 30. Dezember 2014

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

#### Redaktion

R. Riessen, Tübingen

N. Drick · M. Patecki · V. Arelin · J.J. Schmidt · O. Wahl · J.T. Kielstein

Zentrum Innere Medizin, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen,  
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

# Erfolgreiche Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Carbamazepinintoxikation

## Vorstellung neuer Leitlinien anhand eines Fallberichts

Bei der extrakorporalen Therapie von Vergiftungen hat sich in den letzten 10 Jahren ein Paradigmenwechsel vollzogen. Insbesondere die Verfügbarkeit neuer Dialysemembranen hat die früher häufig praktizierte Kohleperfusion zunehmend als Therapie der Wahl proteingebundener Substanzen verdrängt. Die EXtracorporeal Treatments In Poisoning (EXTRIP) Workgroup hat sich zum Ziel gesetzt, durch standardisierte Bewertung der existierenden Literatur Empfehlungen zu extrakorporalen Therapie von Vergiftungen zu erarbeiten. Eine der ersten EXTRIP-Leitlinien beschäftigt sich mit der Carbamazepinintoxikation [2].

### Falldarstellung

#### Anamnese

Eine 43 Jahre alte kaukasische Frau hatte in suizidaler Absicht Carbamazepin in Kombination mit Alkohol eingenommen und war zu Hause in ihrem Erbrochenen liegend von der Tochter aufgefunden worden. Neben der Patientin hatte man eine leere Packung Carbamazepinretardtabletten (300 mg) mit 7 leeren Blistern à 10 Tabletten und einen Abschiedsbrief an den Ehemann gefunden, sodass von einer Intoxikation mit etwa 21 g Carbamazepin ausgegangen werden musste. Die Einnahme der Tabletten konnte im Nachhinein auf etwa eine Stunde vor Eintreffen des Notarztes eingegrenzt werden. Bei erloschenen Schutzreflexen (Glasgow Co-

ma Scale: 3) erfolgte eine Schutzintubation durch den Notarzt und der Transport in die Klinik der Autoren, wo die Patientin etwa 60 min nach dem Auffinden, also etwa 2 h nach der Einnahme auf die internistische Intensivstation aufgenommen wurde.

An Vorerkrankungen waren eine Hypothyreose und eine Epilepsie bekannt, die seit Jahren mit Carbamazepin (täglich 2-mal 300 mg retard) therapiert worden war. Zudem erfolgten aufgrund von Suizidversuchen durch Tabletteneinnahme bereits mehrfache stationäre Aufenthalte in der Psychiatrie.

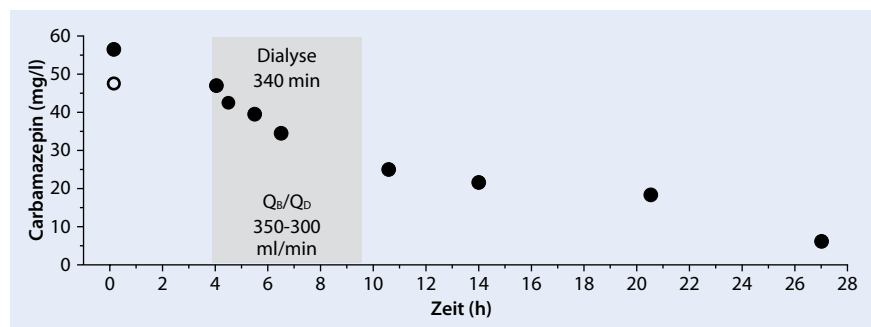
#### Aufnahmebefund

Bei Aufnahme war die Patientin intubiert und beatmet (druckkontrollierte Beatmung mit Atemfrequenz: 19/min; positiver endexpiratorischer Druck (PEEP):

8 mbar;  $P_{\max}$ : 20 mbar;  $F_{I}O_2$ : 80 %) sowie hämodynamisch stabil (Blutdruck: 117/81 mmHg, Herzfrequenz: 85/min). Die periphere Sauerstoffsättigung betrug 100 %. Desweiteren wurden folgende Befunde erhoben: Größe: 160 cm; Gewicht: 58 kg; Pupillen: isokor und beidseits lichtreagibel; Herz: Aktion rhythmisch, Herztöne rein; Lunge: vesikuläres Atemgeräusch seitengleich, keine Nebengeräusche. Auch die weitere klinische Untersuchung von Abdomen und Extremitäten lieferte einen unauffälligen Befund.

#### Labor

Bei Aufnahme konnte eine Blutalkoholkonzentration von 2,12 ‰ gemessen werden. Die erste Carbamazepinspiegelbestimmung ergab einen Wert von 56,5 mg/l. Das weitere Drogenscreening (Amphetamine, Barbiturate, Kokain,  $\Delta$ -9-Tetra-



**Abb. 1** ▲ Carbamazepinkonzentrationen während des stationären Aufenthalts der Patientin (●). Der therapeutische Bereich liegt bei 4,0–10,0 mg/l. Die beiden Carbamazepinwerte bei Aufnahme (Stunde 0) sind der gemessene Wert (56,5 mg/l; ●) und der nach Korrektur für die Hämokonzentration errechnete Wert (47,6 mg/l; ○).  $Q_B$  Blutflussrate,  $Q_D$  Dialysierflüssigkeitsfluss

## Kasuistiken

**Tab. 1** Physikochemische und toxikokinetische Daten von Carbamazepin

Molekulargewicht	236 g/mol
Verteilungsvolumen	1,0 l/kg
Proteinbindung	75 %
Orale Bioverfügbarkeit	80–100 %
Therapeutischer Bereich	4–12 mg/l (17–51 µmol/l)
Toxische Menge	> 20 mg/kg
Toxische Blutspiegel	Erwachsene: 20 mg/l (85 µmol/l) Kinder: 12 mg/l (51 µmol/l)
Letale Dosis	> 6–8 mg/kg

hydrocannabinol) war negativ. Die Parameter der klinischen Chemie, das Blutbild und die Blutgasanalyse waren bis auf ein minimal erhöhtes C-reaktives Protein von 11 mg/l (Normwert: bis 8 mg/l),  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase von 55 U/l (Normwert: bis 38 U/l), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase 37 U/l (Normwert: bis 31 U/l), Lipase von 71 U/l (Normwert: bis 60 U/l) unauffällig. Insbesondere lagen weder eine Hyponatriämie (138 mmol/l, Normwert: 135–145 mmol/l) noch eine Hypoosmolarität (285 mosmol/kg, Normwert: 275–320 mosmol/kg) vor.

## Diagnose

Es wurde die Diagnose einer Mischintoxikation mit Carbamazepin und Alkohol in suizidaler Absicht gestellt.

## Therapie und Verlauf

Nach Aufnahme erfolgte umgehend eine Magenspiegelung, bei der multiple angehaute Tablettenreste dargestellt und abgesaugt werden konnten. Abschließend erfolgte die intragastrale Gabe von 50 g Aktivkohle. Mittels Bronchoskopie konnte eine relevante Aspiration ausgeschlossen werden.

Bei Überschreiten des für Carbamazepin als toxisch angegebenen Spiegels von 20 mg/l und bei zusätzlichem Vorliegen einer Beatmungspflichtigkeit wurde 4 h nach der Einlieferung der Patientin (etwa 5 h nach Tabletteneinnahme) mit einer intermittierenden Hämodialyse (90 l GENIUS®-Dialysesystem mit Ultraflux® AV1000S-Dialysator, initialer

Blut- und Dialysatfluss: 350 ml/min, Ultrafiltrationsrate: 50 ml/min) begonnen. Der Dialysator hat eine Oberfläche von 1,8 m<sup>2</sup> mit einer erhöhten Eliminationsfähigkeit für Mittelmoleküle [9], die u. a. auch für die Elimination von Myoglobin genutzt werden kann [11]. Der Carbamazepinspiegel lag unmittelbar vor Beginn der Dialyse bei 47,0 mg/l. Der Hämatokrit, der bei Aufnahme noch 39,8 % betrug, war nach Gabe von Kristalloiden zu diesem Zeitpunkt auf 35,7 % gefallen. Korrigiert man die Carbamazepinkonzentration bei Aufnahme für die erfolgte Hämodilution mit einem Korrekturfaktor nach der Formel

$$\frac{\text{Hämatokrit}_{\text{Aufnahme}} \cdot (1 - \text{Hämatokrit}_{\text{Dialysebeginn}})}{\text{Hämatokrit}_{\text{Dialysebeginn}} \cdot (1 - \text{Hämatokrit}_{\text{Aufnahme}})}$$

ist der Carbamazepinspiegel nur von 47,6 auf 47,0 mg/l gesunken. Legt man ein Verteilungsvolumen von 1,0 l/kg für Carbamazepin zugrunde, lag zum Zeitpunkt des Dialysebeginns eine Gesamtmenge von 2679 mg Carbamazepin im Körper der Patientin vor. Unter der Dialysetherapie fiel der Carbamazepinspiegel (■ **Abb. 1**) bis auf einen Wert von 25 mg/l eine halbe Stunde nach Beendigung der Dialysetherapie. Dies entspräche einer noch verbleibenden Gesamtkörpermenge von 1425 mg Carbamazepin. Durch die Messung des Carbamazepinspiegels vor ( $C_{\text{art}}$ ) bzw. nach ( $C_{\text{ven}}$ ) dem Dialysator konnte die Dialysatorclearance nach folgender Formel berechnen:

$$\text{Dialysatorclearance für Plasma} = \text{Blutfluss} \cdot (1 - \text{Hämatokrit} / 100) \cdot ((C_{\text{art}} - C_{\text{ven}}) / C_{\text{art}}).$$

Die Dialysatorclearance lag mit 48 ml/min (Vollblutclearance: 78 ml/min) deutlich höher als bei der Verwendung von älteren High-flux-Membranen (Vollblutclearance 59 ml/min mit dem F60S-Dialysator, 1,3 m<sup>2</sup>; [6]). Das in diesem Fall eingesetzt GENIUS®-Dialysesystem bietet bei der Behandlung von Intoxikationen den Vorteil, dass nach der Behandlung die Gesamtmenge des eliminierten Stoffs im gesammelten Dialysat und Ultrafiltrat gemessen werden kann [7]. Im gesamten gesammelten Dialysat und Ultrafiltrat der Patientin fand sich eine Carbamazepinmenge von 571 mg. Da es auf der Oberfläche des Dialysators zur Ausbildung einer sog. Sekundärmembran, einer Sedimen-

tation von Blutbestandteilen und Eiweißen, auf der Dialysatormembran kommt, ist es möglich, dass ein weiterer Anteil des proteingebundenen Carbamazepins dem Dialysator dauerhaft anhaftet und nicht im Dialysat zu finden ist. Ein möglicher Nachteil des GENIUS®-Systems bei Vergiftungen ist eine frühzeitige Vermischung von gebrauchtem und frischem Dialysat. Dies erfolgt insbesondere wenn keine Urämie vorliegt, so wie im vorliegenden Fall. Dhondt et al. beschrieben im Fall einer Lithiumintoxikation, dass es hierbei bereits nach Nutzung von 2 Dritteln des Dialysats zu einer Vermischung kommen kann [1]. Auch im vorliegenden Fall kam es zu einer Vermischung von gebrauchtem und frischem Dialysat, da mehr als die 90 l Dialysat des GENIUS®-Tanksystems umgesetzt wurden. Da die Carbamazepinkonzentration im gemischten Dialysat jedoch bei 6,3 mg/l lag, war immer noch ein ausreichend großer Unterschied zur Serumkonzentration gegeben, um eine Medikamentenelimination, wenn auch mit geringerer Effektivität, herbeizuführen. Da es unter der Dialyse zu einer deutlichen Besserung des Bewusstseins mit ersten motorischen Reaktionen kam und die Beatmung 14 h nach Dialysebeginn auf „continuous positive airway pressure“ (PEEP: 4 mbar,  $P_{\text{max}}$ : 15 mbar,  $F_{\text{I}O_2}$ : 27 %) umgestellt werden konnte, wurde auf eine weitergehende Dialysetherapie verzichtet. Die Elimination des Ethanol durch die Dialyse ist bereits gut beschrieben [4]. Sie wurde in diesem Fall nicht quantifiziert, hat aber sicherlich auch zur klinischen Besserung der Patientin beigetragen.

Die Patientin konnte bereits 24 h nach Aufnahme wieder komplikationslos extubiert und zur weiteren Therapie in die psychiatrische Fachabteilung verlegt werden. Dort wurden im Verlauf neurologische Defizite im Sinne von Stand- und Gangunsicherheit, Tremor und Augenbewegungsstörungen festgestellt. Als Differenzialdiagnose zur Symptomatik bei Carbamazepinintoxikation wurde, bei bereits normalisiertem Carbamazepinspiegel, ein zerebrales Infarktgeschehen mittels kranialer Magnetresonanztomographie ausgeschlossen. Die neurologische Symptomatik sistierte im Verlauf spontan und die Patientin konnte beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.



## Zusammenfassung · Abstract

## Diskussion

Wie unlängst in diesem Journal zusammengefasst wurde, zählen Intoxikationen beim Erwachsenen zu den häufigsten Todesursachen und bedingen 5–10 % aller Notarzteinsätze [8]. Während sich die präklinischen Behandlungsstrategien in den letzten Jahren wenig geändert haben, befinden sich die selten notwendigen extrakorporalen Therapiestrategien im Umbruch. Neben den klassischen Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie bei akuter Nierenschädigung [3] ist auch die Vergiftung mit einer dialysierbaren Substanz eine Indikation für ein extrakorporales Therapieverfahren. Bereits bei therapeutischen Blutspiegeln eliminieren moderne Nierenersatzverfahren Pharmaka u. U. bis zu 10-mal besser als dies vor einigen Jahrzehnten der Fall war [5]. Dies liegt vor allen Dingen an den neueren Dialysemembranen. Während Cuprophanmembranen höhermolekulare Substanzen oder Substanzen mit hoher Proteinbindung nicht oder kaum entfernten, können moderne High-flux- oder sogar High-cut-off-Polysulfonmembranen, die für die Elimination von Leichtketten beim Plasmozytom konzipiert wurden, mit deutlich höheren Eliminationsraten aufwarten [10]. Der vorliegende Fallbericht illustriert dies anschaulich anhand von Carbamazepin, einer Substanz, für die in alten Nachschlagewerken im Fall einer Vergiftung aufgrund ihrer hohen Proteinbindung fast immer eine Kohleperfusion empfohlen wurde (■ Tab. 1). High-flux-Dialysemembranen sind jedoch in der Lage, eine effektive Elimination ohne die potenziellen Probleme einer Kohleperfusion (Hypothermie, Thromboopenie und Hypokalzämie) zu erzielen. Daher ist die geschilderte Behandlung auch im Einklang zu den just publizierten Empfehlungen der EXTRIP Workgroup [2].

## Fazit für die Praxis

- Die extrakorporale Therapie von Vergiftungen ist selten notwendig.
- Bei Carbamazepinvergiftungen sollte eine extrakorporale Therapie durchgeführt werden, wenn zusätzlich zu supratherapeutischen Spiegeln

Med Klin Intensivmed Notfmed DOI 10.1007/s00063-015-0010-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

N. Drick · M. Patecki · V. Arelin · J.J. Schmidt · O. Wahl · J.T. Kielstein

## Erfolgreiche Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Carbamazepinintoxikation. Vorstellung neuer Leitlinien anhand eines Fallberichts

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Bei der extrakorporalen Therapie von Vergiftungen hat sich in den letzten 10 Jahren ein Paradigmenwechsel vollzogen. Insbesondere die Verfügbarkeit neuer Dialysemembranen hat die früher häufig praktizierte Kohleperfusion als Therapie der Wahl verdrängt.

**EXTRIP-Leitlinien.** Die Extracorporeal Treatments In Poisoning (EXTRIP) Workgroup – ein internationaler Zusammenschluss von Pharmakologen, Toxikologen, Nephrologen und Intensivmedizinern – hat sich zum Ziel gesetzt, durch standardisierte Bewertung der existierenden Literatur Empfehlungen zur extrakorporalen Therapie von Vergiftungen zu erarbeiten. Eine der ersten EXTRIP-Leitlinien beschäftigt sich mit der Carbamazepinintoxikation.

**Fallbericht.** Der geschilderte Fall zeigt die erfolgreiche Behandlung einer 43-jährigen

Patientin die etwa 21 g Carbamazepin in suicidal Absicht eingenommen hatte. Zusätzlich zu einer gastroscopischen Entfernung von Carbamazepinkonglomeraten und der wiederholten Gabe von Aktivkohle konnte durch eine intermittierende Dialysetherapie der initial auf 56,5 mg/l erhöhte Carbamazepinspiegel innerhalb von 7,5 h auf 25 mg/l reduziert werden. Die initial beatmungspflichtige Patientin konnte so 24 h nach der Aufnahme auf die Intensivstation bereits in die Psychiatrie verlegt werden.

### Schlüsselwörter

Dibenzazepine · Therapeutische Arzneimittelüberwachung · Intoxikation · Nierenersatzverfahren · Hämodialysemembran

## Successful hemodialysis for life-threatening carbamazepine drug overdose. Case-based introduction of new guidelines

### Abstract

**Background.** Over the last decade, there has been a paradigm shift in the extracorporeal treatment of intoxications. The availability of new treatment options, especially new membranes has led to a decrease in the use of techniques like charcoal hemoperfusion, once considered the gold standard to eliminate highly protein bound substances.

**EXTRIP guidelines.** The Extracorporeal Treatments In Poisoning (EXTRIP) workgroup is a collaborative international effort of pharmacologists, toxicologists, critical care physicians, and nephrologists that is reviewing all available evidence in extracorporeal procedures for the treatment of poisonings in a standardized way to distill treatment recommendations for the physician at the bedside. One of the first available EXTRIP guidelines summarizes treatment recommendations for severe carbamazepine intoxications.

**Case report.** We report the case of a 43-year-old Caucasian woman with who ingested about 21 g carbamazepine in a suicidal attempt together with alcohol. Combining gastroscopic removal of carbamazepine and multiple dose activated charcoal with intermittent high-flux hemodialysis lowered the initial carbamazepine level of 56.5 mg/l (47 mg/l before dialysis) to 25 mg/l. The patient, who initially required mechanical ventilation could be transferred to the psychiatric ward 24 h after ICU admission.

### Keywords

Dibenzazepines · Therapeutic drug monitoring · Poisoning · Renal replacement therapy · Hemodialysis

- (> 20 mg/l) Krampfanfälle oder kardiale Rhythmusstörungen auftreten oder eine mechanische Ventilation notwendig ist.
- Bei klinischer Verbesserung oder einem Carbamazepinspiegel < 10 m/l

- kann die extrakorporale Therapie eingestellt werden.
- Das Verfahren der Wahl ist die intermittierende Hämodialyse. Hierbei sollte ein High-flux-Dialysator verwendet werden.

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. J.T. Kielstein**  
 Zentrum Innere Medizin  
 Klinik für Nieren- und  
 Hochdruckerkrankungen  
 Medizinische Hochschule  
 Hannover  
 Carl-Neuberg-Strasse 1  
 30625 Hannover  
 kielstein@yahoo.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Drick, M. Patecki, V. Arelin, J.J. Schmidt, O. Wahl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J.T. Kielstein erhielt von Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA Unterstützung für Investigator Initiated Trials.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Dhondt A, Verstraete A, Vandewoude K et al (2005) Efficiency of the Genius batch hemodialysis system with low serum solute concentrations: the case of lithium intoxication therapy. *Am J Kidney Dis* 46:e95–99
2. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF et al (2014) Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 52:1–12
3. Joannidis M, Kierdorf HP (2014) Acute kidney injury and its treatment. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 109:322–323
4. Jones AW, Hahn RG (1997) Pharmacokinetics of ethanol in patients with renal failure before and after hemodialysis. *Forensic Sci Internat* 90:175–183
5. Kielstein JT (2014) Drug dosing in extracorporeal therapy. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 109:348–353
6. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A et al (2002) High-flux hemodialysis—an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 57:484–486
7. Martino F, Lorenzen J, Schmidt J et al (2012) Circulating microRNAs are not eliminated by hemodialysis. *PLoS one* 7:e38269
8. Pemmerl S (2013) Initial diagnosis and treatment for poisoning. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 108:459–464
9. Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C et al (2012) New high-cut-off dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: a clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood Purif* 34:246–252
10. Schmidt JJ, Baroke E, Strunk AK et al (2014) Successful treatment of life threatening diphenhydramine intoxication by intermittent hemodialysis using a high cut-off membrane. In: ASN Kidney week 2014. Philadelphia
11. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A et al (2011) High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 39:184–186