

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. Andreas Schaper

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. Sabine Blaschke

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. Andreas Schaper

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Sabine Blaschke

Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 17.08.2016

Aus dem Giftinformationszentrum-Nord
der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig Holstein
(Leiter: Dr. rer. nat. H. Desel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Ärztliche Compliance hinsichtlich Empfehlungen des Giftinformationszentrums-Nord

**Prospektive Analyse von 206 Intoxikationsberatungen
des Giftinformationszentrums-Nord**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Cornelius Radamm
aus
Hannover

Göttingen 2015

Hiermit erkläre ich die Dissertation mit dem Titel „Ärztliche Compliance hinsichtlich Empfehlungen des Giftinformationszentrums-Nord“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Leitlinien als Mittel des Qualitätsmanagements	1
1.2 Relevanz von Leitlinien für das ärztliche Handeln.....	1
1.3 Leitlinien ersetzen nicht die individuelle Entscheidung des Arztes	1
1.4 Die Geschichte der Leitlinien – international und in Deutschland.....	2
1.5 Giftzentralen implementieren Leitlinien	2
1.6 Wie realisieren die Giftinformationszentren ihre Aufgaben?.....	3
1.7 Qualitätsverbesserung durch Compliance-Analysen.....	3
1.8 Betrachtung des Begriffs Compliance.....	3
1.9 Compliance gegenüber den Giftinformationszentren in der Literatur	4
1.10 Zielsetzung der Dissertation	4
1.10.1 Fragen, die mit dieser Untersuchung beantwortet werden sollen	5
2 Material und Methoden	6
2.1 Einschlusskriterien	6
2.2 Ausschlusskriterien	6
2.3 Der Datensatz	7
2.3.1 Das Beratungsprotokoll	7
2.3.2 Kategorisierung der Hauptnoxengruppen nach dem EVA-Code.....	9
2.3.3 Arzneimittel-Eingruppierung nach dem ATC-Klassifikationssystem	10
2.3.4 Der Poisoning Severity Score	11
2.3.5 Die telefonische Nachverfolgung.....	12
2.3.6 Der Datensatz der telefonischen Nachverfolgung	12
2.3.7 Gründe für das Abweichen von den Empfehlungen	13
2.3.8 Anrufer-Zufriedenheit.....	13
2.4 Auswertung der Daten.....	14
2.4.1 Definition „compliant“ in der vorliegenden Untersuchung	14
2.4.2 Untersuchung des Datensatzes auf Einflussfaktoren ärztlicher Compliance.....	14
3 Ergebnisse	16

3.1	Compliance bezüglich der primären Giftentfernung.....	17
3.1.1	Compliance bezüglich der Magenspülung.....	18
3.1.2	Compliance bezüglich der primären Giftentfernung durch Resorptionsminderung mittels oraler Aktivkohlegabe.....	19
3.1.3	Compliance bezüglich weiterer Maßnahmen zur primären Giftentfernung	19
3.1.3.1	Primäre Giftentfernung unter endoskopischer Sicht	19
3.1.3.2	Primäre Giftentfernung durch Sondenaspiration.....	20
3.1.3.3	Primäre Giftentfernung durch anterograde Darmlavage.....	20
3.2	Compliance bezüglich sekundärer Giftentfernung.....	20
3.2.1	Compliance bezüglich der Dialyse zur sekundären Giftentfernung	21
3.2.2	Compliance bezüglich der Hämo-perfusion zur sekundären Giftentfernung	21
3.2.3	Compliance bezüglich der repetitiven Aktivkohlegabe zur sekundären Giftentfernung	22
3.2.4	Compliance bezüglich der Urinalkalisierung zur sekundären Giftentfernung	23
3.3	Compliance bezüglich des Einsatzes spezifisch wirksamer Antidota	23
3.3.1	Compliance bezüglich spezifischer therapeutischer Maßnahmen:	25
3.3.1.1	Compliance bezüglich des parenteralen Einsatzes von Natriumhydrogencarbonat	25
3.3.1.2	Compliance bezüglich der intravenösen Fettemulsionstherapie	26
3.3.1.3	Compliance bezüglich der Harnalkalisierung bei Rhabdomyolyse.....	26
3.3.1.4	Compliance bezüglich weiterer spezifischer therapeutischer Maßnahmen.....	26
3.4	Compliance bezüglich diagnostischer Maßnahmen	26
3.4.1	Compliance bezüglich Empfehlung von Blutgasanalysen.....	27
3.4.2	Compliance bezüglich spezifischer Labordiagnostik	28
3.4.3	Compliance bezüglich quantitativer Noxen-Bestimmung.....	29
3.4.4	Compliance bezüglich weiterer spezifischer Diagnostik	31
3.5	Vergleich der Compliance bezüglich eingruppiertes Empfehlungen.....	32
3.6	Erfassung der Gesamt-Compliance.....	33
3.7	Gesamt-Compliance und mögliche Einflussfaktoren	33
3.7.1	Compliance und Patientenalter	34
3.7.2	Compliance und Patientengeschlecht	35
3.7.3	Compliance und Noxen-Gruppen	35
3.7.4	Ärztliche Compliance in Bezug auf die am häufigsten vertretenen Arzneimittelgruppen.....	36
3.7.5	Compliance und ATC-Untergruppen Nervensystem	37
3.7.6	Compliance und Modus der Vergiftung	38
3.7.7	Compliance und sprachliche Verständigung im Beratungsgespräch	39
3.7.8	Zufriedenheit der Ärzte mit der Beratung durch das GIZs-Nord.....	40
4	Diskussion	41
4.1	Ausmaß der ärztlichen Umsetzung unterschiedlicher Empfehlungen des GIZ-Nord	41
4.2	Compliance bezüglich Maßnahmen zur primären Giftentfernung	42
4.2.1	Compliance Magenspülung	42

4.2.2	Compliance Aktivkohlegabe	43
4.2.3	Compliance bezüglich weiterer Maßnahmen zur primären Giftentfernung	44
4.3	Compliance bezüglich sekundärer Giftentfernung.....	45
4.3.1	Maßnahmen der sekundären Giftentfernung	45
4.3.2	Die Hämodialyse	46
4.3.2.1	Die Dialyse-Indikation bei Vergiftungen im Wandel der Zeit	46
4.3.2.2	Dialyse in der vorliegenden Untersuchung	46
4.3.2.3	Dialyse als noxenspezifische Maßnahme zur sekundären Giftentfernung	46
4.3.2.4	Dialyse bei Lithium-Vergiftung	47
4.3.2.5	Dialyse bei Ethylenglykol-Vergiftung	47
4.3.2.6	Dialyse bei Acetylsalicylsäure-Vergiftung	48
4.3.2.7	Dialyse bei Chloralhydrat-Vergiftung	48
4.3.2.8	Dialyse bei Barbiturat-Vergiftung	48
4.3.2.9	Dialyse als symptombezogene Therapie	49
4.3.3	Die Hämotherapie als Maßnahme der sekundären Giftentfernung	49
4.3.3.1	Hämotherapie in der vorliegenden Untersuchung.....	50
4.3.4	Repetitive Aktivkohlegabe als Maßnahme der sekundären Giftentfernung	50
4.3.5	Die wiederholte Aktivkohlegabe in der vorliegenden Untersuchung	50
4.3.5.1	Die Harnalkalisierung.....	51
4.3.5.1.1	Harnalkalisierung bei Salicylatvergiftung	52
4.3.5.1.2	Harnalkalisierung bei Phenobarbital-Vergiftung.....	52
4.4	Compliance bezüglich spezifisch wirksamer Antidota.....	52
4.4.1	Acetylcystein bei Paracetamol-Vergiftung	52
4.4.2	Digitalis-Antidot bei Vergiftungen mit Digitalis-Glykosiden	53
4.4.3	Antidota bei Vergiftungen mit Betarezeptorenblockern und Calciumantagonisten	54
4.4.3.1	Calcium	55
4.4.3.2	Insulin/Glucose	55
4.4.3.3	Glucagon	55
4.4.3.4	Lipidemulsionstherapie	55
4.4.3.5	4-Methylpyrazol (4-Methylpyrazol) bei Ethylenglykol- und Methanol-Intoxikationen	56
4.4.3.6	4-Methylpyrazol in der vorliegenden Untersuchung	56
4.4.3.7	Silibinin bei Ingestion amatoxinhaltiger Pilze	57
4.4.3.8	Silibinin in der vorliegenden Untersuchung	57
4.4.3.9	Calciumfolinat bei Methotrexat-Überdosierung:	58
4.4.3.10	Diazepam bei Chloroquin-Intoxikationen.....	58
4.4.3.11	Atropin und Obidoxim bei Organophosphat-Vergiftung.....	59
4.4.3.12	Vitamin K als Antidot bei Warfarinen	59
4.5	Compliance hinsichtlich Empfehlungen spezifischer therapeutischer Maßnahmen	60
4.5.1	Natriumhydrogencarbonat bei kardiotoxisch wirkenden Antidepressiva	60
4.5.2	Urinalkalisierung bei Rhabdomyolyse	62
4.5.3	Weitere spezifische Therapie inklusive Volumen-, Serum-Elektrolyt- und Serum-Glucose-Ausgleich.....	62

4.5.4	Intravenöse Lipid-Emulsion (ILE) bei lebensbedrohlichen kardiotoxischen Symptomen fettlöslicher Arzneimittel	63
4.5.5	Zusammenfassende Betrachtung der Compliance hinsichtlich spezifischer therapeutischer Maßnahmen.....	64
4.6	Compliance bezüglich diagnostischer Maßnahmen	65
4.6.1	Compliance bezüglich der Blutgasanalyse.....	66
4.6.2	Compliance bezüglich spezifischer Laboranalysen.....	66
4.6.3	Compliance hinsichtlich der quantitativen Noxenbestimmung	68
4.6.3.1	Paracetamol-Serumspiegel.....	69
4.6.3.2	Salicylat-Serumspiegel	69
4.6.3.3	Carbamazepin-Serumspiegel	70
4.6.3.4	Lithium-Serumspiegel	71
4.6.3.5	Barbiturat-Serumspiegel.....	71
4.6.3.6	Serumspiegel trizyklischer Antidepressiva (TCA), Quetiapin, Valproinsäure, Chloralhydrat	72
4.6.3.6.1	Serumspiegel trizyklischer Antidepressiva.....	72
4.6.3.6.2	Quetiapin-Serumspiegel.....	72
4.6.3.6.3	Valproinsäure-Serumspiegel	72
4.6.3.6.4	Chloralhydrat-Serumspiegel.....	73
4.6.3.6.5	Compliance bezüglich der TCA-, Quetiapin-, Valproat-, Chloralhydrat-Spiegel-Bestimmung in der vorliegenden Untersuchung	73
4.6.3.6.6	Digitalis-Serumspiegel	74
4.6.3.7	Serumspiegel: Metformin, Methotrexat, Chloroquin, Theophyllin, Eisenpräparate, Schilddrüsenhormone.....	75
4.6.3.7.1	Metformin-Serumspiegel	75
4.6.3.7.2	Methotrexat-Serumspiegel	76
4.6.3.7.3	Chloroquin-Serumspiegel	76
4.6.3.7.4	Theophyllin-Serumspiegel.....	77
4.6.3.7.5	Eisen-Serumspiegel	78
4.6.3.7.6	Freies Schilddrüsenhormon-Serumspiegel	79
4.6.3.7.7	Quantitative Amatoxin-Bestimmung	79
4.6.3.8	Serumspiegel toxischer Alkohole.....	80
4.6.3.8.1	Ethylenglykol-Serumspiegel	80
4.6.3.8.2	Isopropanol-Serumspiegel	81
4.6.3.8.3	Methanol-Serumspiegel	81
4.6.3.8.4	Blutalkoholkonzentration.....	82
4.6.4	Zusammenfassung: Compliance hinsichtlich quantitativer Noxen-Analytik.....	83
4.6.5	Compliance bezüglich weiterer Diagnostik	83
4.7	Zusammenfassende Betrachtung ärztlicher Compliance bezüglich unterschiedlicher therapeutischer und diagnostischer Verfahren	85
4.8	Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance hinsichtlich der Empfehlungen des GIZ-Nord.	87
4.8.1.1	Einfluss des Patientenalters auf ärztliche Compliance	88
4.8.1.2	Einfluss des Patientengeschlechts auf ärztliche Compliance	89
4.8.1.3	Einfluss der Noxen-Gruppe auf ärztliche Compliance	90
4.8.2	Einfluss von Vergiftungsumständen auf ärztliche Compliance	91

4.8.3	Einfluss sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten im telefonischen Beratungsgespräch auf ärztliche Compliance	92
4.9	Zusammenfassende Betrachtung möglicher Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance	93
4.10	Zufriedenheit der anrufenden Ärzte mit den Beratungen durch das GIZ-Nord.....	95
5	Zusammenfassung	96
6	Anhang	97
6.1	Beratungsprotokoll GIZ-Nord Vorderseite	97
6.2	Beratungsprotokoll GIZ-Nord Rückseite.....	98
7	Literaturverzeichnis	99

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Compliance bei Maßnahmen der primären Giftentfernung	17
Abbildung 2:	Compliance bei der Magenspülung	18
Abbildung 3:	Compliance bei Aktivkohlegabe.....	19
Abbildung 4:	Compliance bei Maßnahmen zur sekundären Giftentfernung.....	20
Abbildung 5:	Compliance bei Hämodialyse.....	21
Abbildung 6:	Compliance bei der wiederholten Aktivkohlegabe	22
Abbildung 7:	Compliance bei der Urinalkalisierung.....	23
Abbildung 8:	Compliance bei der Antidot-Gabe	23
Abbildung 9:	Compliance bei unterschiedlichen Antidota.....	24
Abbildung 10:	Compliance bei spezifischen therapeutischen Maßnahmen	25
Abbildung 11:	Compliance bei Einsatz von NaHCO ₃ gruppiert nach Noxen	26
Abbildung 12:	Compliance bei unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen	27
Abbildung 13:	Compliance bei der Blutgasanalyse	27
Abbildung 14:	Compliance bei spezifischer Laborparameter	28
Abbildung 15:	Compliance bei der quantitativen Noxenbestimmung	29
Abbildung 16:	Compliance bei weiterer Diagnostik.....	31
Abbildung 17:	Gesamtdarstellung der Compliance – eingruppiert	32

Abbildung 18: Gesamt-Compliance (n=206)	33
Abbildung 19: Compliance und Patientenalter	34
Abbildung 20: Compliance und Patientengeschlecht	35
Abbildung 21: Compliance und Noxengruppen	35
Abbildung 22: Compliance und Arzneimittelgruppen.....	36
Abbildung 23: Compliance und ATC -Untergruppen Nervensystem	37
Abbildung 24: Compliance bei suizidalen und nicht suizidalen Vergiftungen	38
Abbildung 25: Compliance und sprachliche Verständigung im Beratungsgespräch	39
Abbildung 26: Anruferzufriedenheit	40

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Hauptnoxengruppen (EVA-Code)	9
Tabelle 2: Das ATC-Klassifikationssystem Ebene 1 (Wirkort).....	10
Tabelle 3: Definition der Schweregrade gemäß dem Poisoning Severity Score	11

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg	Mikrogramm
1-5-Zyklo-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Å	Ångström (10^{-10} Meter)
AACCT	American Academy of Clinical Toxicology
ACC	Acetylcystein
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ADH	antidiuretisches Hormon
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
ATC	<i>acute toxic class</i>
ATPase	Adenosintriphosphatase
AV	atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAK	Blutalkoholkonzentration
ca.	circa
CAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat

ccm	Kubikzentimeter (früher übliche Einheit)
CK	Kreatinkinase
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
DAMPA	<i>4-deoxy-4-amino-N10-methylpteroic acid</i>
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
EVA	Erfassung der Vergiftungsfälle und Auswertungen
Fab	<i>fragment antigen binding</i>
g	Gramm
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GIZ	Giftinformationszentrum
GIZ-Nord	Giftinformationszentrum-Nord
Hb	Hämoglobin
IgG	Immunglobulin G
ILE	intravenöse Lipid-Emulsion
IPCS	International Programme on Chemical Safety
KG	Körpergewicht
lat.	lateinisch
L-Carnitin	Levocarnitin
Met-Hb	Methämoglobin
mg	Milligramm
MTX	Methotrexat
NAPQI	N-acetyl-p-benzo-quinoneimin
pi	post ingestionem
PSS	Poisoning Severity Score
RHS	retikulohistiozytäres System
RNA	Ribonukleinsäure
sp	species indeterminata
TCA	trizyklische Antidepressiva
TCE	Trichlorethanol
v. Chr.	vor Christus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Leitlinien als Mittel des Qualitätsmanagements

Klar definierte medizinische Leitlinien können das ärztliche Handeln bzw. die individuelle Entscheidung in einer konkreten Situation erleichtern. Als Beispiele seien die Vorgehensweise bei akutem und chronischem Husten (Kardos et al. 2004), die Abklärung synkopaler Ereignisse (Brignole et al. 2004) oder das strahlentherapeutische Vorgehen bei verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms genannt (Martin et al. 2010; Böhmer et al. 2010).

Leitlinien sind in der Lage, eine Brücke zwischen aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis und dem ärztlichen Klinikalltag zu bauen und bieten so für Ärzteschaft, Gesundheitspolitik und Kostenträger ein wichtiges Instrumentarium, eine beständige und effiziente Gesundheitsversorgung zu sichern (Woolf et al. 1999).

1.2 Relevanz von Leitlinien für das ärztliche Handeln

Leitlinien können ärztliche Qualität steigern, indem sie einerseits Medizinern Entscheidungshilfen anbieten und andererseits Ärzten¹ aktuelle Behandlungsrichtlinien nahebringen, die an veralteten Praktiken festhalten. Durch den Einsatz von Leitlinien kann die interdisziplinäre Zusammenarbeit verstärkt und gefestigt werden, was die Behandlungseffizienz erhöht und unnötige Kosten senkt (Ulsenheimer 1998).

1.3 Leitlinien ersetzen nicht die individuelle Entscheidung des Arztes

Leitlinien sind „weder Gesetze noch Verordnungen“ und haben daher keine „unmittelbar rechtliche Wirksamkeit“. Im Regelfall befindet sich aber der leitlinienkonform handelnde Arzt „auf der sicheren Seite“ und bedarf hinsichtlich seiner Therapieentscheidungen keiner besonderen Rechtfertigung. Weicht er hingegen davon ab, muss er im Falle eines Rechtsstreites dafür sachliche Gründe präsentieren (Ulsenheimer 1998).

Auch wenn Leitlinien die Gefahr der „Überreglementierung“ in sich bergen, so sollen sie doch nicht die ärztliche Entscheidungsfindung und Therapiefreiheit einschränken. Vielmehr sollte der Arzt Leitlinien als unterstützende Instrumentarien wahrnehmen, aber dennoch den Besonderheiten des Einzelfalls und der Individualität des Patienten gerecht werden. Im Gegensatz zu verbindlichen Richtlinien (z. B. Richtlinien der Bundesausschüsse der Ärzte und Krankenkassen im vertragsärztlichen Bereich) sind Leitlinien als „Handlungskorridore“ zu verstehen, die auf dem Prinzip der Freiwilligkeit ärztliche Entscheidungen unterstützen (Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin 1997; Gerlach et al. 1998; Schubert et al. 2006).

¹ Hinweis: die maskuline grammatische Form beinhaltet stets die feminine Variante.

1.4 Die Geschichte der Leitlinien – international und in Deutschland

Hippokrates bemühte sich als einer der ersten, ärztliches Handeln zu regeln, als er 410 v. Chr. auf der Insel Thassos im elften Kapitel des ersten Buches der „Epidemien“ einige der bekanntesten ärztlichen Leitlinien der Antike verfasste. „Der Arzt soll sagen, was vorher war, erkennen, was gegenwärtig ist, voraussagen, was zukünftig sein wird. Diese Kunst muss er üben. Auf zweierlei kommt es bei der Behandlung der Krankheiten an. Zu nützen oder wenigstens nicht zu schaden. Unsere Kunst umfasst dreierlei: die Krankheit, den Kranken und den Arzt. Der Arzt ist der Diener der Kunst. Der Kranke muss gemeinsam mit dem Arzt der Krankheit widerstehen“ (Bauer 1986, S. 676).

Über zweitausend Jahre später wurden in den USA erste Konsensus-Empfehlungen und Technologie-Bewertungen vom „Institute of Health“ in den späten siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts erarbeitet. Zeitgleich begann die australische Landesgesundheitsbehörde, Leitlinienbroschüren zu publizieren und setzt dies bis heute in einem großen Stil fort. Auch in Europa werden seit Jahrzehnten in wachsendem Umfang Leitlinien entwickelt und stetig aktualisiert. So wurden beispielsweise in den Niederlanden vom „Dutch College of General Practitioners“ seit 1987 mehr als 70 Leitlinien veröffentlicht, in Finnland seit 1989 mehr als 700 (Woolf et al. 1999).

In Deutschland wurden medizinische Leitlinien erstmals von F. Kraus 1924 in der Gesundheitspolitik zur Diskussion gebracht und vom Reichsgesundheitsrat in den „Leitsätzen für eine sparsame und doch sachgemäße Behandlungsweise der Kranken durch Ärzte“ verfasst. Erwähnenswert sind hier insbesondere seine Empfehlungen für Klinikärzte zur Behandlung von Kindern mit „intoxikationsbedingten“ Durchfallerkrankungen:

„Die wirksamste Form der Wasserzufuhr ist diejenige per os, jede andere Form der Darreichung hat gegenüber dem Intoxikationszustand bedeutend geringere Wirkung...Die Wasserzufuhr per os kann vereitelt werden durch unstillbares Erbrechen; dieses fassen wir als zentral bedingt auf und bekämpfen es recht erfolgreich durch subkutane Gaben von Luminal.Natr. (0,05-0,075-0,1 in 1 ccm), die 4stündlich wiederholt werden können.“ (Kraus 1927, S. 61).

Erst Jahrzehnte später wurde im Jahr 1993 das Thema Leitlinien vom Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen wieder aufgegriffen (Ollenschläger et al. 2001). Auf dessen Anregung hin wurden bis heute durch die Mitgliedsgesellschaften der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mehrere hundert fachspezifische Leitlinien für Ärzte erarbeitet. Diese sind über das Internet allgemein zugänglich (Ollenschläger et al. 2001).

1.5 Giftzentralen implementieren Leitlinien

Mit Einrichtung der Giftinformationszentren seit der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts wurde eine entscheidende organisatorische Interventionsart realisiert, um evidenzbasierte Therapien von Vergiftungen den behandelnden Ärzten zu vermitteln. Zunächst an Kinderkliniken und spezialisierte internistische Abteilungen angeschlossen, überzeugten die Giftinformationszentren durch Kompetenzbündelung. Sie bewiesen, dass durch ihre praktische

Einleitung

und wissenschaftliche Arbeit eine erhebliche Qualitätssteigerung in der Behandlung vergifteter Patienten zu erzielen war (Schaper 2011).

Die Verbreitung toxikologischer Qualitätsstandards, die von den europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften erarbeitet und als Positionspapiere und Empfehlungen veröffentlicht und kürzlich reevaluiert wurden, ist nicht zuletzt dem flächendeckenden Netz an Giftinformationszentren zu verdanken (American Academy of Clinical Toxicology und European Association of Poisons Centres 1997; Proudfoot et al. 2004; Desel 2013a). Sie fungieren als Bindeglied zwischen den Empfehlungen der Fachgesellschaften und den praktizierenden Ärzten in Kliniken und ambulanten Versorgungseinrichtungen.

1.6 Wie realisieren die Giftinformationszentren ihre Aufgaben?

Die Darstellung erfolgt am Beispiel des GIZ-Nord.

Eine 24-stündige Erreichbarkeit ist sichergestellt. Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen werden speziell geschult. So können sie mit Hilfe der Anamnese unter Einbezug aller klinischen Befunde, Laborergebnisse sowie apparativen Untersuchungen und nicht zuletzt durch gezieltes Erfragen von Vergiftungsumständen (Unfall, Suizid, Fremdbeibringung) das Vergiftungsrisiko einschätzen. Dies ermöglicht ihnen, individuell auf den Vergiftungsfall zugeschnittene Empfehlungen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu geben.

1.7 Qualitätsverbesserung durch Compliance-Analysen

Unbestritten ist, dass Nachverfolgungen durch die Giftinformationszentren wichtige Informationen zu den Vergiftungsfällen liefern, zu deren Diagnostik und Therapie sie beratend tätig waren. Sie spielen eine entscheidende Rolle, qualitativ hochwertige medizinische Leistungen für Vergiftete zu ermöglichen, Behandlungsfehler zu korrigieren, Prävention für die Bevölkerung zu bieten und Daten für wissenschaftliche Untersuchungen zu liefern (Litovitz und Elshami, 1982). Aber nicht nur Daten zu den Vergifteten an sich liefern wertvolle Erkenntnisse. Entscheidend für eine qualitativ hochwertige medizinische Leistung innerhalb der ärztlich beratenden Tätigkeit ist auch die Kenntnis darüber, in welchem Maße die Empfehlungen eines Giftinformationszentrums von den Anrufenden umgesetzt werden. Der Begriff Compliance als Maß dafür bietet sich hier an.

1.8 Betrachtung des Begriffs Compliance

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Begriff „Compliance“ stammt aus dem Bereich der klinischen Pharmakologie und der experimentellen Psychologie und beschreibt das Ausmaß, inwieweit das Verhalten einer Person bezüglich Medikamenteneinnahme, Einhaltung einer Diät und Ändern von Lebensgewohnheiten mit ärztlichen und gesundheitlichen Empfehlungen übereinstimmt (Haynes und Dantes 1987).

Die Erkenntnis, dass eine geringe Medikamenten-Einnahme bei Hypertonie-Patienten Therapieversagen zur Folge hatte, führte zu der Begriffsfindung „Compliance“ und „Non-

Compliance“. Seit den frühen siebziger Jahren wurde Compliance zu einem neuen Forschungsgebiet mit einer Vielzahl von Veröffentlichungen (Bauer 1983).

1.9 Compliance gegenüber den Giftinformationszentren in der Literatur

In der Literatur finden sich nur wenige Publikationen, die sich mit Compliance gegenüber Giftinformationszentren auseinandersetzen. Wezorek et al. publizierten 1992 eine Untersuchung, die die Einflussnahme bestimmter Faktoren auf Non-Compliance von Laien nach Beratung durch ein Giftinformationszentrum untersucht (Wezorek et al. 1992). 2001 veröffentlichten Yamada und McGuigan in *Clinical Toxicology* eine Untersuchung, worin sie sich mit der Compliance von Eltern und Betreuern auseinandersetzen, deren Kinder Antihistaminika und abschwellende Arzneimittel eingenommen hatten. Non-Compliance wurde hier vor allem mit Angst und dem Bedürfnis der Anrufer, eine zweite Meinung miteinzubeziehen, in Verbindung gebracht (Yamada und McGuigan 2001). 2004 veröffentlichten Watts et al. eine retrospektive Studie, in der sie die Compliance von Laien-Anrufern hinsichtlich Empfehlung häuslicher und stationärer Überwachung untersucht haben (Watts et al. 2004).

Compliance von Klinikärzten gegenüber Empfehlungen von Giftinformationszentren wurde bisher nur im Hinblick auf bestimmte Therapiestrategien untersucht. Zu nennen ist eine Publikation von 2006, in der sich Mycyk et al. mit der Compliance von Klinikärzten gegenüber der Empfehlung, 4-Methylpyrazol nach Ethylenglykol- und Methanol-Vergiftungen einzusetzen, befassten (Mycyk et al. 2006). 2012 wird im *Journal of Clinical Toxicology* eine Studie veröffentlicht, in der sich St-Onge et al. mit der Ärzte-Compliance gegenüber Behandlungsempfehlungen bei Calciumkanalblocker-Intoxikationen in Kliniken von Quebec und Montreal auseinandersetzen (St-Onge et al. 2012). Im selben Jahr zeigten Jayasinghe und Fernando in einem Artikel ärztliche Compliance-Probleme gegenüber den therapeutischen Leitlinienempfehlungen bei Organophosphat-Vergiftungen und ein Jahr später bei Paraquat-Vergiftungen auf (Jayasinghe und Fernando 2012, 2013).

Compliance von Klinikärzten gegenüber Giftinformationszentren zu untersuchen, erscheint nicht nur hinsichtlich einzelner Therapiemaßnahmen interessant, sondern auch hinsichtlich eines breit gestreuten Spektrums von Therapien. Eine Studie, die die gesamte Bandbreite wie Maßnahmen der primären und sekundären Giftentfernung, Einsatz von Antidota und spezifische Therapien beleuchtet, ist bisher nicht publiziert worden.

1.10 Zielsetzung der Dissertation

Vergiftungen in Kliniken qualifiziert zu behandeln bedeutet, sie gemäß den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaft zu therapieren. Giftinformationszentren unterstützen die Ärzte in Krankenhäusern durch einen Beratungsservice. Durch ein speziell geschultes ärztliches Personal und ein umfassendes Spektrum an Datenbanken unterstützen sie als telefonischer „Konsiliar“ die Ärzte bei der Behandlung von Vergiftungen. Um die Qualität der Beratung aufrechtzuerhalten und ggf. zu steigern, hilft den Giftinformationszentren die Kenntnis über den Ausgang von Vergiftungsfällen. In gleichem Maße aber ist das Wissen, ob ihre Empfehlungen

Einleitung

auch in den Kliniken durchgeführt werden, ein entscheidender Faktor, die Beratungsqualität für die Zukunft zu sichern.

Ziel dieser Dissertation ist es, mittels einer achtmonatigen prospektiven Nachverfolgung von Vergiftungsfällen, die in Kliniken und von Notärzten behandelt werden, zu erfahren, ob die Empfehlungen des Giftinformationszentrums-Nord umgesetzt werden. Weiterhin gilt es herauszufinden, ob bestimmte Faktoren Einfluss auf die Umsetzung haben könnten. Dabei werden nicht nur die für die Vergiftungen verantwortlichen Noxen und die Therapieempfehlungen berücksichtigt, sondern auch die Vergiftungsumstände, das Geschlecht und Alter des Patienten und sprachliche Verständigungsschwierigkeiten innerhalb des Beratungsgesprächs.

1.10.1 Fragen, die mit dieser Untersuchung beantwortet werden sollen

1. In welchem Maße werden die Empfehlungen des Giftinformationszentrums-Nord von Klinik- und Notärzten umgesetzt?
2. Gibt es Faktoren, die die ärztliche Compliance beeinflussen?
3. Wie hoch ist die Zufriedenheit der Klinikärzte mit der Beratung des GIZ-Nord?

2 MATERIAL UND METHODEN

In der prospektiven Studie zur Analyse der Compliance der Klinik- und Notärzte hinsichtlich den Empfehlungen des GIZ-Nord sowie möglicher Einflussfaktoren auf die Compliance wurden in dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.08.2010 252 Beratungsfälle gesammelt.

Diese gesammelten Beratungsprotokolle bilden die Basis für die Untersuchung.

Eine weitere Grundlage der Untersuchung bilden die Nachverfolgungstelefonate, in denen eruiert wurde, ob die behandelnden Ärzte die therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen entsprechend den Empfehlungen des GIZ-Nord durchgeführt hatten. Bei Abweichungen von den Empfehlungen wurde im Telefonat versucht zu ergründen, welche Umstände zu den Abweichungen geführt hatten.

Folgende Kriterien wurden für den Einschluss in die prospektive Studie festgelegt.

2.1 Einschlusskriterien

- alle oralen Intoxikationen beim Menschen
- Angabe von Geschlecht und Alter des Patienten
- eindeutig definierte Noxe
- Anrufer: Klinikärzte und Notärzte im Einsatz
- Dokumentierte Erlaubnis zum angekündigten Rückruf
- Name des Anrufers
- Dokumentation der Rufnummer der Klinik oder des behandelnden Notarztes
- Name der Klinik
- gesicherte Exposition
- Empfehlung mit eindeutiger Dokumentation einer oder mehrerer therapeutischer Maßnahmen aus den Bereich der primären und sekundären Giftentfernung, der Behandlung mit einem Antidot, dem Einsatz spezifischer therapeutischer und diagnostischer Maßnahmen. Aus dem Bereich der primären Giftentfernung sind hier insbesondere folgende Maßnahmen zu nennen: die Magenspülung und das Bergen einer Noxe unter endoskopischer Sicht und die Gabe von Medizinalkohle. Aus dem Bereich der sekundären Giftentfernungsmaßnahmen sind die Hämodialyse, die Hämoperfusion, die repetitive Aktivkohlegabe sowie die Urinalkalisierung zu nennen.

2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie wurden folgende Beratungsprotokolle ausgeschlossen:

- dokumentierte Empfehlungen, die nicht den oben genannten Empfehlungen entsprachen

Material und Methoden

- nicht gesicherte Exposition
- intravenöse Exposition
- inhalative Exposition
- dermale Exposition
- fehlende Dokumentation der Rückruferlaubnis
- Vergiftungen von Tieren

2.3 Der Datensatz

Der Datensatz basiert auf den gesammelten Beratungsprotokollen des GIZ-Nord sowie auf den schriftlich dokumentierten Nachverfolgungstelefonaten.

2.3.1 Das Beratungsprotokoll

Jede durchgeführte Beratung wird schriftlich auf einem standardisierten Beratungsbogen mit einer fortlaufenden institutsinternen Fallnummer festgehalten. Dieses Protokoll wird digital mit einem Scanner eingelesen und in die Datenbank zu den anderen Datenprotokollen zugefügt.

Das Beratungsprotokoll (siehe Anhang 6.1, 6.2) ist angelehnt an die Vorgaben des INTOX-Programmes des *International Programme on Chemical Safety (IPCS)*, das von der Weltgesundheitsorganisation als ein einheitliches mehrsprachiges Kategorisierungssystem erarbeitet wurde. Es schafft durch eine standardisierte Terminologie eine internationale Vergleichbarkeit von Daten zu Intoxikationen und erleichtert den Giftinformationszentren, Daten für statistische Zwecke zu sammeln, Daten zu vergleichen und multizentrische Studien durchzuführen (World Health Organization 1999; World Health Organization 2015).

Neben anonymisierten Patientendaten beinhaltet es Informationen zu den Noxen, dem Schweregrad der Vergiftungen, Vergiftungsumständen, Vergiftungsort sowie zusätzliche Informationen wie betroffene Organsysteme und Therapieempfehlungen.

Folgende Informationen werden dokumentiert:

- eine laufende Protokollnummer
- der Name des Anrufers
- das Geschlecht des Anrufers
- die geographische Herkunft des Anrufenden
- die Institution des Anrufers
- eine Einordnung des Anrufenden, zum Beispiel Arzt, medizinisches Personal Erziehungsberechtigter

Material und Methoden

- Alter des Patienten mit Kategorisierung entsprechend den Vorgaben des IPCS (Kind, Erwachsener, Senior)
- Für die weitere Datenverarbeitung wurde das Alter in weitere sieben Gruppen unterteilt:
- unter einem Jahr, 1 Jahr bis 4 Jahre, 5 bis 9 Jahre, 10 bis 14 Jahre, 15 bis 19 Jahre, 20 bis 49 Jahre, 50 bis 69 Jahre, über 70 Jahre
- das Gewicht des Patienten
- das Geschlecht des Patienten
- Vorerkrankungen des Patienten
- Symptome des Patienten sowie die Zuordnung zu Organsystemen
- die ingestierte Noxe mit Zuordnung zu einer der 14 Hauptnoxengruppen (siehe Abschnitt 2.3.3)
- eine möglichst genaue Mengenangabe der aufgenommenen Noxe
- die Form der Noxe (bei einem Medikament Tabletten, Saft oder Tropfen, bei einer Pflanze Blüte, Beeren oder Blatt)
- der Ort der Intoxikation wie Arbeitsplatz, häusliches Umfeld, Krankenhaus, Gefängnis
- Sicherheit der Noxenexposition (unsicher, in unklarer oder definierter Dosis)
- der Expositionsweg, z. B. oral, inhalativ oder dermal
- der Vergiftungsmodus wurde entsprechend den Vorgaben des IPCS der WHO (siehe auch Abschnitt 2.3.1) in zehn Gruppen unterteilt: akzidentell, suizidal, gewerblich, iatrogen, Verwechslung, Abusus, Fremdbeibringung, Nebenwirkung, chronisch, Exposition nicht näher bezeichnet
- die Latenzzeit zwischen Noxenexposition und Anruf im GIZ
- die Sicherheit eines Kausalzusammenhangs zwischen der eingenommenen Noxe und der beschriebenen Symptomatik des Patienten
- das weitere Procedere (z. B. die Arztvorstellung oder die stationäre Überwachung)
- die Therapieempfehlung und die bereits durchgeführten Maßnahmen (z. B. Magenspülung, Kohle- oder Antidot-Gabe, Gabe eines Entschäumers bei Tensid-Ingestion)
- der Schweregrad der Vergiftung, eingestuft nach dem Poisoning Severity Score (siehe Abschnitt 2.3.4)
- eine Risikoabschätzung in Bezug auf die Intoxikation, angelehnt an die EU-Berichtsvorgaben (Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein [GIZ-Nord] 2014).

Material und Methoden

- Wurden innerhalb des Beratungsgesprächs sprachliche Verständigungsschwierigkeiten von dem beratenden Arzt handschriftlich dokumentiert so wurde dies ohne Quantifizierung in den Datensatz aufgenommen.

Name sowie Geburtsdatum des Patienten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht erfragt und dokumentiert.

2.3.2 Kategorisierung der Hauptnoxengruppen nach dem EVA-Code

Das Fallerfassungssystem des GIZ-Nord unterteilt Noxen entsprechend den Empfehlungen der 1994 von Hahn et al. publizierten Studie „Erfassung der Vergiftungsfälle und Auswertungen (EVA) in den Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungen“ in 14 Hauptgruppen (Hahn 1994; Hahn et al. 2000; Hahn et al. 2014).

Tabelle 1: Hauptnoxengruppen (EVA-Code)

EVA-Code	Hauptnoxengruppe
1	Arzneimittel
2	Tierarzneimittel
3	chemische Produkte
4	Kosmetika
5	Pestizide
6	Agrochemikalien
7	Drogen
8	Pflanzen
9	Pilze
10	Tiere
11	Nahrungs- und Genussmittel
12	Waffen
13	Umwelt
14	Grundsubstanz

2.3.3 Arzneimittel-Eingruppierung nach dem ATC-Klassifikationssystem

Die bei Vergiftungen mit Arzneimitteln beteiligten Medikamente wurden nach dem seit 1976 erstmalig von dem Nordic Council on Medicines verwendeten und von der WHO seit 1981 empfohlenen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Klassifikationssystem) unterteilt. Das ATC-System unterteilt die Medikamente entsprechend dem Wirkort (Organ/Organsystem) und nach ihren therapeutischen, pharmakologischen und chemischen Eigenschaften in unterschiedliche Gruppen. Arzneimittel werden auf fünf verschiedene Ebenen in Gruppen ein klassifiziert. 14 Hauptgruppen werden in der ersten Ebene unterschieden (Fricke et al. 2008).

Tabelle 2: Das ATC-Klassifikationssystem Ebene 1 (Wirkort)

ATC A	alimentäres System und Stoffwechsel
ATC B	Blut und blutbildende Organe
ATC C	kardiovaskuläres System
ATC D	Dermatika
ATC G	Urogenitalsystem und Sexualhormone
ATC H	Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)
ATC J	Antiinfektiva für systemische Gabe
ATC L	antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
ATC M	Muskel- und Skelettsystem
ATC N	Nervensystem
ATC P	antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellentien
ATC Q	Veterinärmedizinische Arzneimittel
ATC R	Respirationstrakt
ATC S	Sinnesorgane
ATC V	Verschiedene

Ihre therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen bilden die zweite Ebene, chemisch, pharmakologisch-therapeutische Untergruppen die dritte und vierte Ebene. Der chemische Wirkstoff bildet die fünfte Ebene.

Material und Methoden

Die komplette Eingruppierung von Metformin veranschaulicht den Aufbau des Codes:

A	Alimentäres System und Stoffwechsel (erste Ebene, anatomische Hauptgruppe)
A10	Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (zweite Ebene, therapeutische Untergruppe)
A10B	Blutzucker senkende Arzneimittel, ausgenommen das Insulin (dritte Ebene, pharmakologische Untergruppe)
A10BA	Biguanide (vierte Ebene, chemische Untergruppe)
A10BA02	Metformin (fünfte Ebene, chemische Substanz)

Somit erhalten alle Metformin-Zubereitungen im ATC-System den Code A10BA02 (Schaper 2010)

2.3.4 Der Poisoning Severity Score

Auf dem Beratungsprotokoll des GIZ-Nord wird bei jeder Beratung der Schweregrad der Vergiftung nach dem Poisoning Severity Score (PSS) beurteilt (Persson et al. 1998). Dieses ist ein standardisiertes und allgemein verwendetes Klassifikationsschema zur korrekten Abschätzung des Schweregrades bei akuten humanen Noxen-Expositionsfällen. Symptome aus zwölf Organen bzw. Organsystemen werden für die Beurteilung herangezogen. Dieses Schema ermöglicht auch einen Vergleich von Vergiftungsfällen. Der PSS wird unabhängig von der Anzahl und der Art der zugrunde liegenden Noxen angewendet. Der allgemeine klinische Verlauf wird bewertet nach der im Verlauf auftretenden schwersten Symptomatik, die objektiv, aber auch subjektiv sein kann.

Der PSS definiert fünf verschiedene Schweregrade, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Reichen die Informationen über den klinischen Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Anfrage nicht aus, wird dies im Fallprotokoll als „nicht beurteilbar“ dokumentiert.

Diese Einteilung spiegelt immer den Schweregrad wider, der bei Erstanruf von dem beratenden Arzt des GIZ-Nord anhand der Angaben des behandelnden Arztes dokumentiert wird. Somit zeigt diese Schweregrad-Angabe nur den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Beratung und nicht den weiteren Verlauf während der stationären Behandlung.

Tabelle 3: Definition der Schweregrade gemäß dem Poisoning Severity Score

symptomlos (sy)	keine Symptome
leichte Symptome (le)	milde, vorübergehende oder spontan rückläufige Symptome
mittlere Symptome (mi)	ausgeprägte oder länger andauernde Symptome
schwere Symptome (sc)	schwere oder lebensbedrohliche Symptome

verstorben (ge)	tödlich verlaufene Vergiftung
nicht beurteilbar (nb)	es liegen keine ausreichenden Daten zur klinischen Situation vor

2.3.5 Die telefonische Nachverfolgung

- Die telefonische Nachverfolgung stützt sich auf den Inhalt der Beratungsprotokolle des GIZ-Nord, die den oben genannten Einschlusskriterien entsprechen und im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.08.2010 gesammelt wurden.
- Alle telefonischen Nachverfolgungen erfolgten frühestens 24 Stunden nach Erstanruf in dem GIZ. Waren drei Rückrufversuche an drei unterschiedlichen Werktagen erfolglos, wurde der Fall nicht weiter verfolgt.
- Um mittels telefonischer Nachverfolgung zu erfassen, ob den Empfehlungen des GIZ-Nord von den Kliniken bzw. Notärzten im Rettungsdienst Folge geleistet wurde, wurde nach Möglichkeit der Arzt kontaktiert, mit dem das Beratungsgespräch geführt worden war. War dies nicht möglich, so wurde ein Arzt kontaktiert, der ebenso mit dem Fall betraut war und über den Inhalt des Beratungsgesprächs unterrichtet worden war.
- Wurden Empfehlungen nicht umgesetzt, so wurde versucht, mögliche Gründe oder Umstände zu eruieren, die zum Abweichen von den Therapie-Empfehlungen geführt hatten.
- Wurden therapeutische oder diagnostische Maßnahmen seitens der behandelnden Ärzte ohne Empfehlung durch das GIZ durchgeführt, so wurde dies ebenso schriftlich festgehalten.
- Gefragt wurde auch nach dem klinischen Verlauf der Intoxikation und eventuellen Komplikationen während der stationären Behandlung.
- Am Ende des Nachverfolgungstelefonates wurden die Ärzte befragt, ob sie mit der telefonischen Beratung zufrieden waren und ob ihrerseits Verbesserungsvorschläge bestünden.

2.3.6 Der Datensatz der telefonischen Nachverfolgung

Der Datensatz des telefonischen Follow-Up umfasst vor allem die Informationen, die die Umsetzung der Empfehlungen des GIZ-Nord durch den behandelnden Notarzt bzw. Klinikarzt darstellen.

Dafür wurden die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingeteilt nach Empfehlungen und deren Durchführung, so dass gleichfalls dargestellt werden konnte, ob eine Maßnahme auch ohne Empfehlung durchgeführt wurde.

Die therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen wurden wie folgt unterteilt:

Material und Methoden

Maßnahmen zur primären Giftentfernung

- | | |
|--------------|--|
| Untergruppen | <ul style="list-style-type: none">• Magenspülung• einmalige Aktivkohlegabe innerhalb von 60 Minuten pi• endoskopische Entfernung, Abziehen von flüssigen Noxen mittels nasogastraler Sonde, orthograde Darmspülung |
|--------------|--|

Maßnahmen zur sekundären Giftelimination:

- | | |
|--------------|---|
| Untergruppen | <ul style="list-style-type: none">• Hämodialyse• Hämo-perfusion• wiederholte Aktivkohlegabe• Harnalkalisierung |
|--------------|---|

Einsatz von Antidota

Spezifische therapeutische Maßnahmen

Spezifisch therapeutische Maßnahmen fallen nicht unter die oben genannten Kategorien, sondern bezeichnen Behandlungen mit Berücksichtigung individueller Intoxikationsumstände. Dies können beispielsweise die intravenöse Gabe von Natriumhydrogencarbonat bei drohenden Herzrhythmusstörungen nach schwerer Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva, die Gabe von Benzodiazepinen nach Kokain-Intoxikation oder die intravenöse Gabe von Glucose-Lösung nach Alkoholintoxikation sein.

Diagnostische Maßnahmen

Diese Gruppe umfasst rein diagnostische Maßnahmen wie spezifische Laboruntersuchungen, bildgebende und endoskopische Diagnostik.

2.3.7 Gründe für das Abweichen von den Empfehlungen

Konnten Gründe für das Abweichen der Empfehlungen des GIZ-Nord im Follow-up-Telefonat eruiert werden, so wurden diese dokumentiert und mittels Freitext in den Datensatz eingefügt.

2.3.8 Anrufer-Zufriedenheit

Die Zufriedenheit der Anrufer mit der Beratung durch das GIZ-Nord wurde am Ende des Nachverfolgungstelefonates erfragt. Die angerufenen Ärzte konnten aus drei Antworten wählen:

1. mit den Empfehlungen des GIZ zufrieden
2. mit den Empfehlungen des GIZ eingeschränkt zufrieden
3. mit den Empfehlungen des GIZ nicht zufrieden

Gründe und Verbesserungsvorschläge wurden mittels Freitext dokumentiert.

2.4 Auswertung der Daten

Die Daten der Beratungsprotokolle, die in der vorgegebenen Zeit den Einschlusskriterien entsprachen, wurden zusammen mit den durch die Nachverfolgungstelefonate erhobenen Daten ausgewertet. Dafür wurde das Falldokumentationssystem des GIZ-Nord zu Hilfe genommen. Dieses ist eine Falldatensammlung, basierend auf der Datenbank Oracle.

Die Möglichkeit, in der Eingabemaske 30 Felder frei zu definieren und mit Inhalten zu füllen, erlaubte es, die im Abschnitt 2.3.1 aufgeführten Daten aus dem Beratungsprotokoll mit den Daten aus dem Follow-up-Telefonat in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2003 zu exportieren und mit Hilfe von Pivot-Tabellen für eine graphische Darstellung zugänglich zu machen.

Für die Fragestellungen, inwieweit Klinik- und Notärzte die Empfehlungen des GIZ-Nord umsetzen und zum anderen inwieweit Einflussfaktoren für die Umsetzung eine Rolle spielen, musste der Datensatz durch die in Abschnitten 2.3.2-2.3.8 beschriebenen Eingruppierungen strukturiert werden. So war es möglich, Ärzte-Compliance in Pivot-Tabellen mit Faktoren in Beziehung zu setzen, die einen Einfluss auf Compliance haben könnten.

2.4.1 Definition „compliant“ in der vorliegenden Untersuchung

Für die Auswertung der Daten wurde der Begriff *compliant* mit der kompletten Umsetzung der Empfehlungen gleichgesetzt. Eine Abstufung war für diese Untersuchung nicht vorgesehen.

Das heißt, wurden einem Klinikarzt mehrere Maßnahmen für die Behandlung eines intoxikierten Patienten empfohlen und eine davon wurde nicht umgesetzt, so wurde dieser Fall als non-compliant definiert.

Bei der Auswertung der Compliance bezüglich der einzelnen therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen sollte eine quantitative Analyse ermöglicht werden. Dafür wurden die Fälle, in denen eine bestimmte Maßnahme empfohlen und von den Ärzten umgesetzt wurde, als compliant definiert und der Gesamtanzahl der Empfehlungen dieser Maßnahme gegenübergestellt. Wurde z. B. eine Magenspülung in 30 Fällen empfohlen und in 15 Fällen auch durchgeführt, so beträgt die Compliance hinsichtlich der Magenspülung 50%.

Wurde eine Maßnahme nicht empfohlen, aber von den Ärzten durchgeführt, so wurde dies nicht als non-compliant gewertet. Im Kapitel Ergebnisse werden diese Fälle beschrieben, gehen aber nicht in die quantitative Analyse mit ein.

2.4.2 Untersuchung des Datensatzes auf Einflussfaktoren ärztlicher Compliance

Untersucht wurde der Datensatz auch auf mögliche Faktoren, die die Ärzte-Compliance beeinflussen könnten. Mittels Pivot-Tabellen wurden folgende Parameter aufeinander bezogen:

Material und Methoden

- Compliance und Patientenalter
- Compliance und Patientengeschlecht
- Compliance und Noxen-Gruppe bzw. Arzneimittelgruppe nach dem ATC-System
- Compliance und Modus der Vergiftung
- Compliance und Verständigungsproblematik während des Beratungsgesprächs

3 ERGEBNISSE

Für diese Arbeit wurden im Zeitraum vom 01.01.2010-31.08.2010 insgesamt 252 Beratungsbögen für eine telefonische Nachverfolgung ausgewertet.

Folgende Parameter wurden dabei erfasst und lassen sich in fünf Gruppen zusammenfassen:

1. Maßnahmen zur primären Giftentfernung:
 - Magenspülung
 - orale Verabreichung von Medizinalkohle
 - weitere Verfahren zur primären Giftentfernung, z. B. unter endoskopischer Sicht mittels nasogastraler Sonde oder die orthograde Darmspülung.
2. Maßnahmen zur sekundären Giftentfernung:
 - Hämodialyse
 - Hämo-perfusion
 - repetitive Verabreichung von Medizinalkohle
 - Urinalkalisierung
3. Gabe eines Antidots
4. spezifische therapeutische Maßnahmen
5. diagnostische Maßnahmen

Die telefonische Nachverfolgung beschränkte sich auf Vergiftungsfälle, in denen Klinikärzte oder Notärzte von dem Giftinformationszentrum-Nord beraten wurden und mindestens eine Therapiemaßnahme der primären oder sekundären Giftentfernung, der Einsatz eines Antidots oder auf den individuellen Fall zugeschnittene spezifische therapeutische oder diagnostische Maßnahmen empfohlen wurden. Es wurden nur Fälle von gesicherten humanen und oralen Vergiftungsfällen in die Nachverfolgung aufgenommen. Intravenöse, dermale oder inhalative Expositionsfälle sowie Tierversiftungen wurden nicht nachverfolgt.

Die telefonische Nachverfolgung erfolgte frühestens 24 Stunden nach dem Beratungsgespräch. Nach Möglichkeit wurde versucht, den Arzt zu kontaktieren, der von dem GIZ-Nord beraten wurde oder zumindest unmittelbar an der Therapie des Falles beteiligt war. Waren drei Nachverfolgungstelefonate vergeblich, so wurde der Fall nicht weiter verfolgt.

46 Fälle konnten aus folgenden Gründen nicht weiter ausgewertet werden:

1. In elf Fällen war der Grund mangelnde Identifizierbarkeit der Patienten, da aus Gründen des Datenschutzes keine Patienten-kennung mit Namen oder Geburtsdatum vermerkt wurde.
2. In 26 Fällen war der behandelnde Arzt trotz mehrfacher Anrufe nicht erreichbar.

Ergebnisse

3. In sieben Fällen konnten aufgrund fehlender Unterlagen oder mangelnder Dokumentation seitens der angerufenen Ärzte keine für die Nachverfolgung verwertbaren Auskünfte gemacht werden.
4. In drei Fällen bekundeten die Ärzte mangelndes Interesse.

Die erfolgreiche Nachverfolgungs-Rate lag bei 82%. Es verblieben 206 Fälle, die ausgewertet werden konnten.

Innerhalb des Follow-up-Gesprächs, das dazu diente, zu erfragen, ob die vom GIZ-Nord empfohlenen therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen durchgeführt worden waren wurde auch versucht, Gründe zu eruieren, die dazu geführt hatten, die Empfehlungen des Giftinformationszentrums nicht durchzuführen.

Am Ende des Nachverfolgungsgesprächs wurden die Ärzte gefragt, ob sie mit der Beratung des GIZ-Nord zufrieden waren.

In den folgenden Abschnitten wird dargestellt, in welchem Ausmaß die Empfehlungen der unterschiedlichen therapeutischen bzw. diagnostischen Maßnahmen umgesetzt wurden. Dabei wird eine Aufteilung unternommen in:

- Maßnahmen zur primären und sekundären Giftentfernung,
- Maßnahmen, die den Einsatz eines Antidots betreffen sowie
- spezifische therapeutische und diagnostische Maßnahmen.

3.1 Compliance bezüglich der primären Giftentfernung

In 66 Fällen wurde die Durchführung einer Maßnahme zur primären Giftentfernung empfohlen. In 74% der Fälle wurden diese Empfehlungen befolgt.

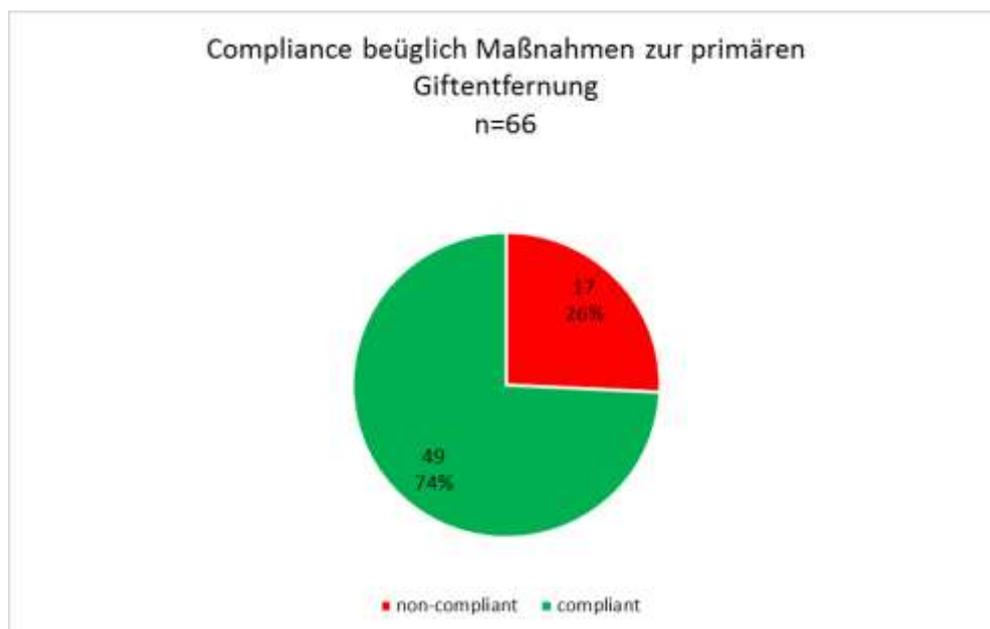


Abbildung 1: Compliance bei Maßnahmen der primären Giftentfernung

Ergebnisse

3.1.1 Compliance bezüglich der Magenspülung

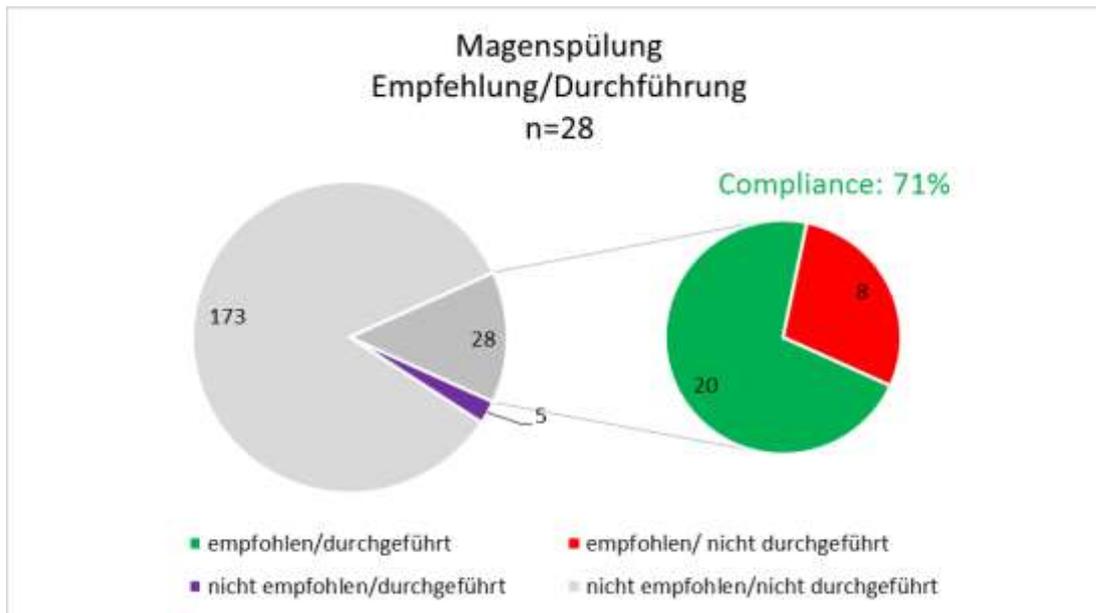


Abbildung 2: Compliance bei der Magenspülung

In den folgenden Abbildungen bildet der graue Kreis die Gesamtzahl aller Beratungen (n=206) ab.

In 28 Fällen wurde eine Magenspülung empfohlen und in 20 Fällen durchgeführt. Gründe für die Nicht-Durchführung dieser Maßnahme wurden nicht genannt. Die Compliance-Rate bezüglich der Magenspülung lag bei 71%.

In fünf Fällen war eine Magenspülung durchgeführt worden, ohne dass seitens der Giftzentrale eine Empfehlung ausgesprochen worden war. In einem Fall wurde berichtet, bereits vor dem Beratungsgespräch die Magenspülung durchgeführt zu haben.

Ergebnisse

3.1.2 Compliance bezüglich der primären Giftentfernung durch Resorptionsminderung mittels oraler Aktivkohlegabe

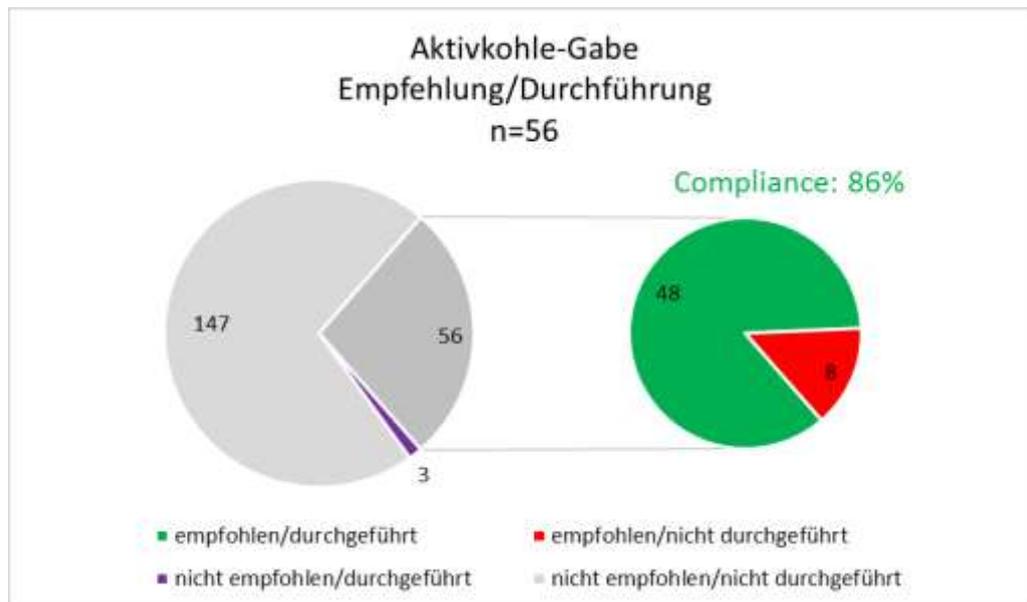


Abbildung 3: Compliance bei Aktivkohlegabe

In 56 Fällen war als resorptionsmindernde Maßnahme die einmalige orale Gabe von medizinischer Aktivkohlesuspension innerhalb eines Zeitfensters von einer Stunde empfohlen worden. In 48 Fällen wurde diese Empfehlung durchgeführt, woraus sich eine Compliance-Rate von 86% ergibt.

Als Gründe für die unterbliebene Durchführung der Aktivkohlegabe wurden in einem Fall mangelnder Informationsfluss innerhalb der Klinik und geringe Patienten-Compliance angegeben. Rasches durch den Patienten selbst induziertes Erbrechen nach Ingestion wurde seitens der behandelnden Ärzte als suffiziente primäre Giftentfernung betrachtet. Zwei der befragten Ärzte konnten keine Begründung nennen. In zwei Fällen war das empfohlene Zeitfenster innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion überschritten worden.

In drei Fällen wurde entgegen der Empfehlung des GIZ-Nord medizinische Kohle verabreicht. Gründe dafür konnten nicht eruiert werden.

3.1.3 Compliance bezüglich weiterer Maßnahmen zur primären Giftentfernung

3.1.3.1 Primäre Giftentfernung unter endoskopischer Sicht

Eine primäre Giftentfernung unter endoskopischer Sicht war in vier Fällen empfohlen worden und in zwei Fällen durchgeführt worden. Als Begründung für die unterbliebene Durchführung dieser Maßnahme wurde in einem Fall das eigenständige Verlassen der Klinik seitens des Patienten angegeben. Im Fall einer Carbamazepin-Intoxikation teilte der befragte Arzt mit, die Empfehlung inhaltlich nicht ausreichend verstanden zu haben. Auf dem Beratungsprotokoll

Ergebnisse

war eine schwierige sprachliche Verständigung vermerkt worden. Im Fall einer Barbiturat-Intoxikation war ohne Empfehlung eine endoskopische Entfernung von Tablettenresten nach mehr als 20 Stunden unternommen worden.

3.1.3.2 Primäre Giftentfernung durch Sondenaspiration

In zwei Fällen (Hände-Desinfektionsmittel mit Isopropanol, WC-Reiniger) war aufgrund einer mutmaßlich großen Flüssigkeitsmenge eine Entfernung mittels Sondenaspiration empfohlen worden. Im Fall der WC-Reiniger-Ingestion wurde diese Empfehlung auch durchgeführt. Im Fall der Isopropanol-Ingestion wurde auf die Durchführung dieser empfohlenen Maßnahme in Absprache mit dem zuständigen Gastroenterologen verzichtet.

3.1.3.3 Primäre Giftentfernung durch anterograde Darmlavage

In einem Fall wurde eine anterograde Darmspülung empfohlen. Es handelte sich dabei um die Ingestion einer größeren Tablettenmenge eines retardierten Lithiumpräparates. Diese Maßnahme wurde auch zeitnah durchgeführt. Die initial nur leichte klinische Symptomatik verschlechterte sich im Verlauf der Behandlung nicht.

3.2 Compliance bezüglich sekundärer Giftentfernung

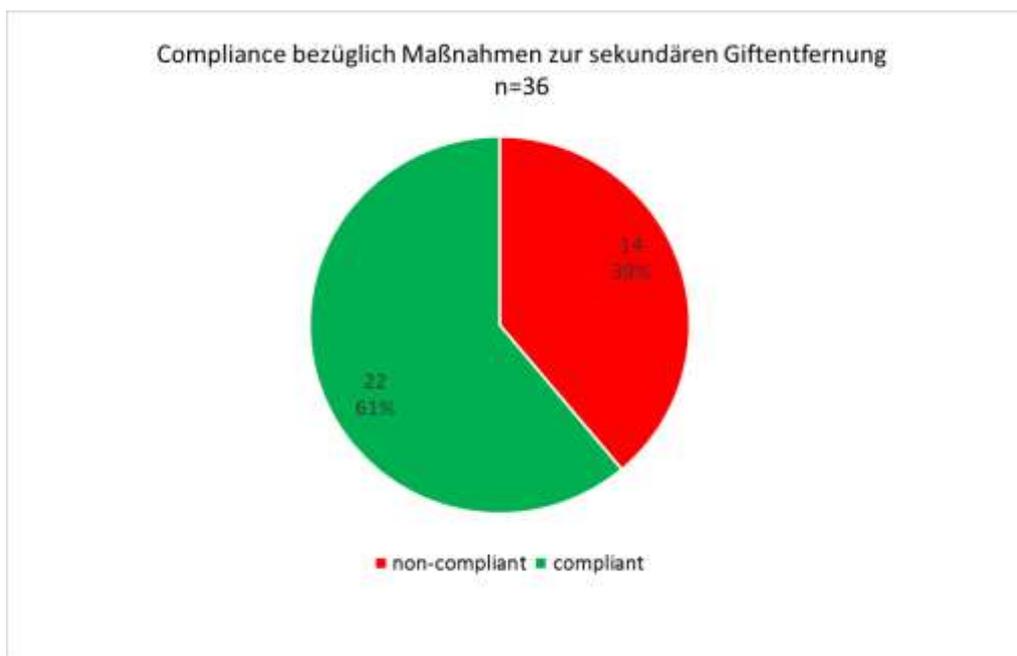


Abbildung 4: Compliance bei Maßnahmen zur sekundären Giftentfernung

In 36 Fällen (17%) wurde mindestens eine Maßnahme zur sekundären Giftentfernung empfohlen. In 61% wurden diese Empfehlungen ohne Einschränkung durchgeführt.

Ergebnisse

3.2.1 Compliance bezüglich der Dialyse zur sekundären Giftentfernung

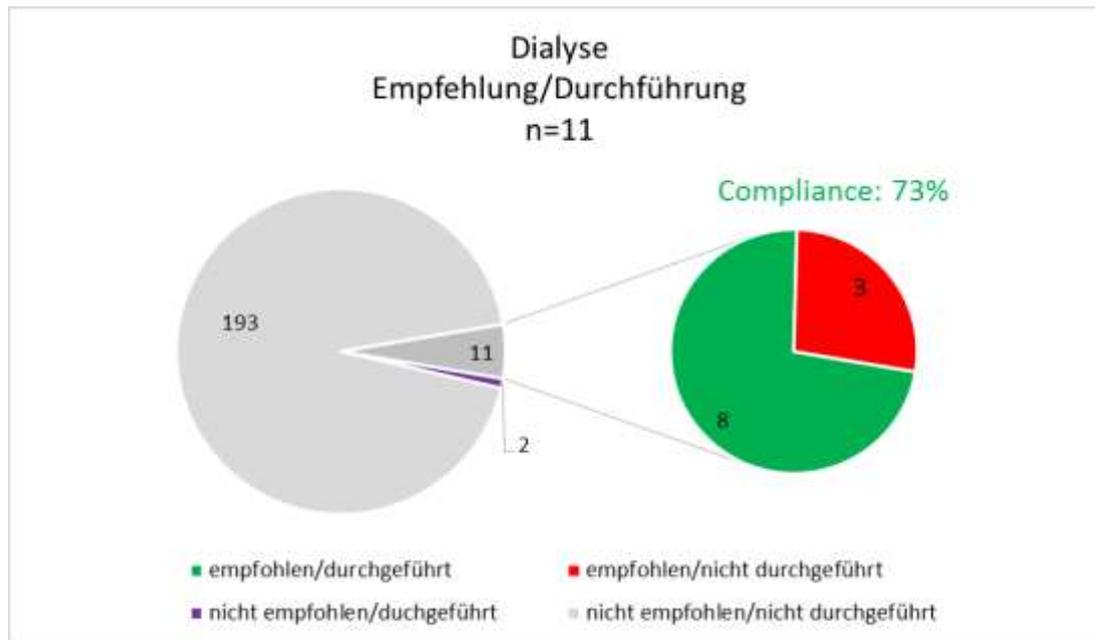


Abbildung 5: Compliance bei Hämodialyse

In elf Fällen war eine Hämodialyse empfohlen worden. Diese war in acht Fällen gemäß Empfehlung durchgeführt worden.

Die Compliance-Rate, bezogen auf die Durchführung dieser sekundären Giftentfernungsmaßnahme, betrug 73%.

Bei nicht erfolgter Dialyse-Behandlung wurde als Begründung im Fall einer Barbiturat-Intoxikation eine geringere Einschätzung des Schweregrades angegeben. Bei einer akuten Lithium-Vergiftung war eine Dialyse mangels apparativer Ausstattung des Krankenhauses nicht durchgeführt worden.

In einem Prozent aller Fälle wurde eine Hämodialyse durchgeführt, ohne dass seitens der Giftzentrale diese Maßnahme empfohlen worden war. Im Fall einer Methanol-Intoxikation war ohne Laborauffälligkeiten bei einem Serum-Spiegel von 105 mg/l statt 4-Methylpyrazol-Antidot-Gabe eine Hämodialyse erfolgt. Im Fall einer schweren Amlodipin-Intoxikation konnte seitens des Arztes kein Grund für die erfolgte Dialysebehandlung genannt werden.

3.2.2 Compliance bezüglich der Hämo-perfusion zur sekundären Giftentfernung

In zwei Fällen war eine Hämo-perfusion empfohlen worden und in einem Fall bei einer akuten Vergiftung einer Schwangeren durchgeführt worden. In beiden Fällen handelte es sich um schwere Theophyllin-Intoxikationen.

In einem Fall einer schweren chronischen Theophyllin-Intoxikation war die empfohlene Hämo-perfusion bei einem 67-Jährigen COPD-Patienten unterblieben. Der Patient verstarb nach zwei Tagen an den Folgen einer zunehmenden Herzinsuffizienz.

Ergebnisse

3.2.3 Compliance bezüglich der repetitiven Aktivkohlegabe zur sekundären Giftentfernung

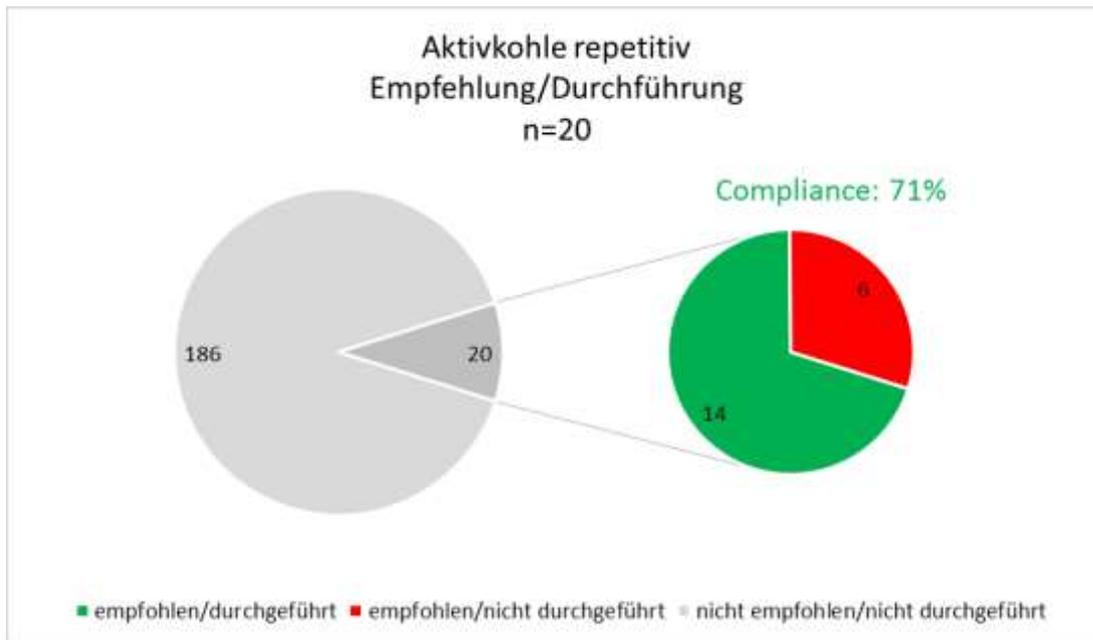


Abbildung 6: Compliance bei der wiederholten Aktivkohlegabe

Die wiederholte Aktivkohlegabe war in 20 Fällen empfohlen und in 14 Fällen auch durchgeführt worden, woraus sich eine Compliance von 71% ableitet.

Folgende Gründe wurden genannt, diese empfohlene Maßnahme nicht durchgeführt zu haben:

in zwei Fällen (Barbiturat, Carbamazepin) mangelnde Patienten-Compliance,

in zwei Fällen (Barbiturat, Carbamazepin) Verwechslung mit primärer Giftentfernung,

in einem Fall Angst vor möglicher Aspiration.

Ergebnisse

3.2.4 Compliance bezüglich der Urinalkalisierung zur sekundären Giftentfernung

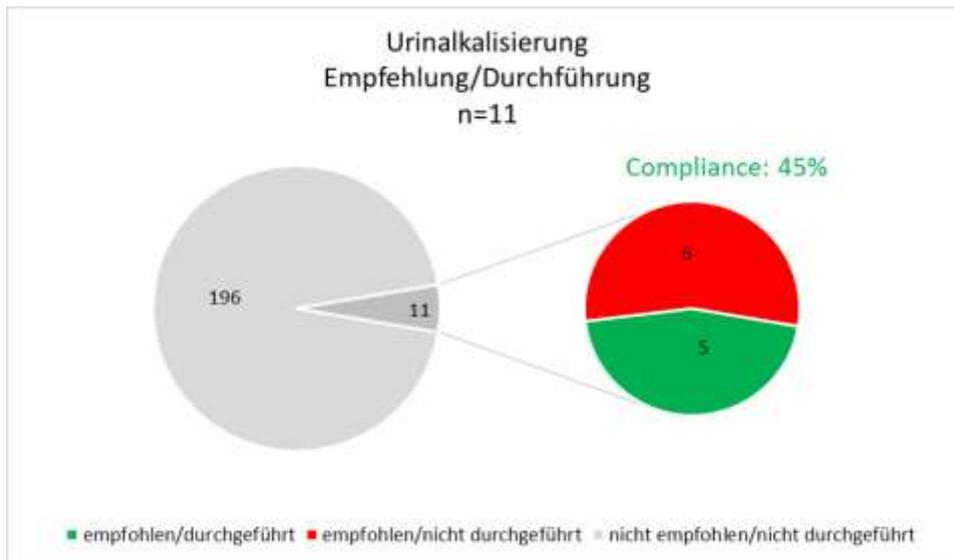


Abbildung 7: Compliance bei der Urinalkalisierung

Eine Urinalkalisierung als sekundäre Entgiftungsmaßnahme wurde in elf Fällen empfohlen und in fünf Fällen durchgeführt. In einem Fall wurde die Unterlassung dieser Maßnahme damit begründet, die Durchführung nicht verstanden zu haben.

Die Compliance bezüglich der Urinalkalisierung als sekundäre Giftentfernungsmaßnahme betrug 45%.

3.3 Compliance bezüglich des Einsatzes spezifisch wirksamer Antidota

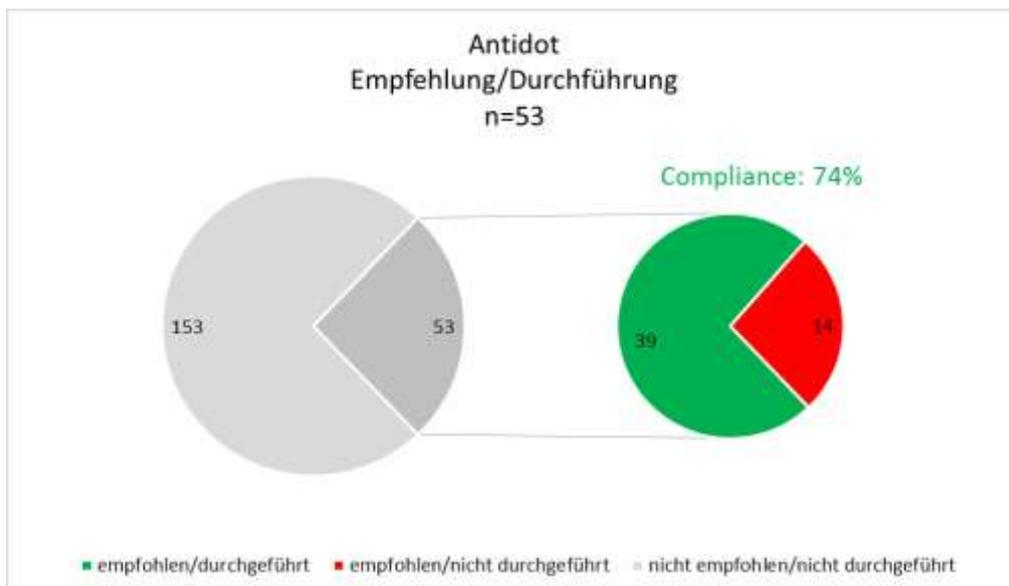


Abbildung 8: Compliance bei der Antidot-Gabe

Ergebnisse

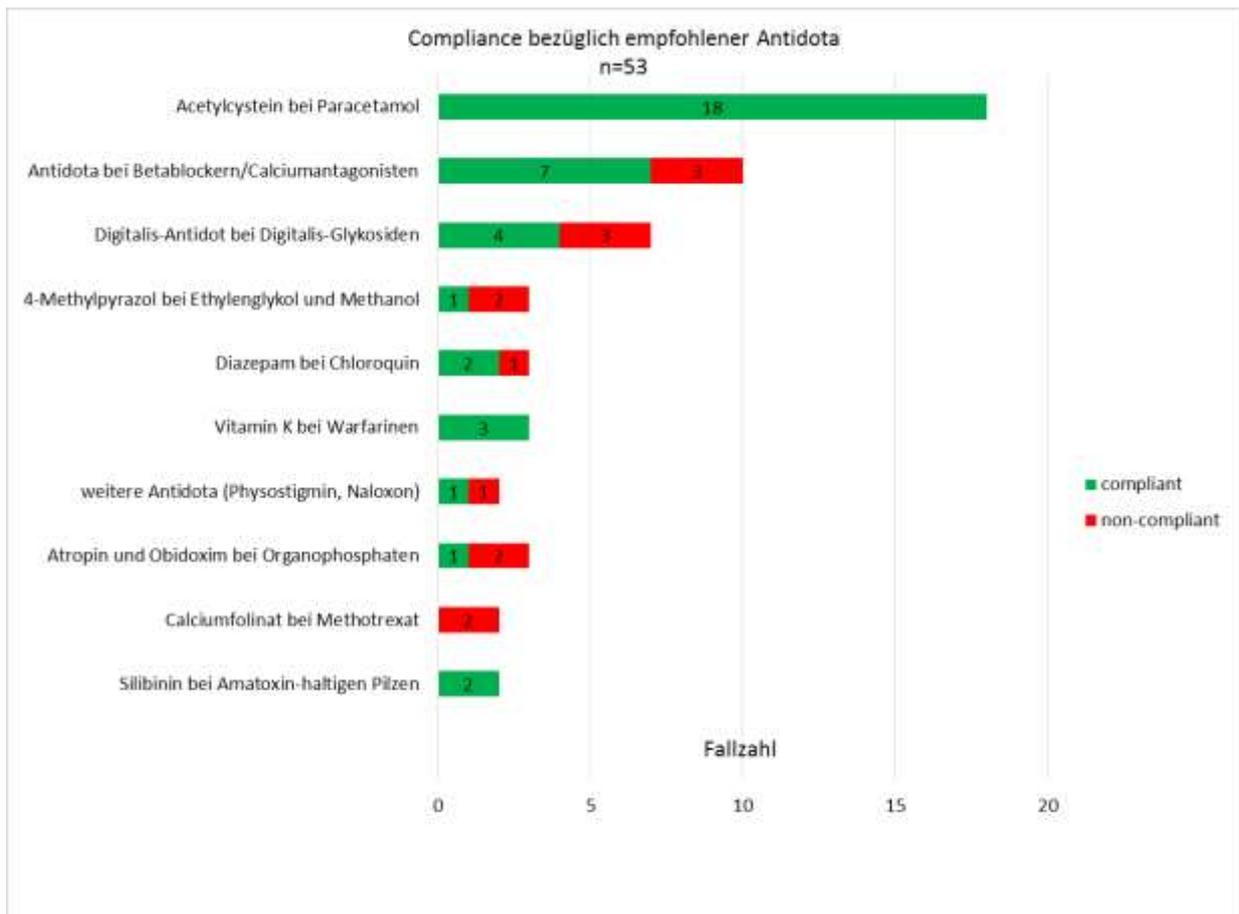


Abbildung 9: Compliance bei unterschiedlichen Antidota

In 53 Fällen war empfohlen worden, ein spezifisch wirksames Antidot zu verabreichen. Diese Empfehlung war in 39 Fällen auch durchgeführt worden, was zu einer Compliance von 74% führt.

Acetylcystein bei Paracetamol-Vergiftungen stellte die häufigste Antidot-Empfehlung dar und wurde in allen Fällen auch durchgeführt.

Spezifische Antidota wie Calcium, Insulin-Glucose und Glucagon waren bei Vergiftungen mit Betablockern und Calciumantagonisten in zehn Fällen empfohlen und in sieben Fällen gemäß Empfehlung eingesetzt worden. In geringerem Maße wurde die Empfehlung befolgt, ein Digitalis-Antidot zu verabreichen. In drei von sieben Fällen entschieden sich die behandelnden Ärzte, das empfohlene Antidot nicht zu verabreichen. Während die Empfehlungen, Silibinin bei Amatoxin-Vergiftungen und Vitamin K bei Intoxikationen mit gerinnungshemmenden Pestiziden bzw. Medikamenten einzusetzen, in allen Fällen durchgeführt worden waren (Vitamin K drei Fälle, Silibinin zwei Fälle), zeigte sich in den übrigen Fällen mit ebenfalls geringer Fallzahl eine geringere Compliance. Diazepam wurde bei drei Chloroquin-Intoxikationen empfohlen und in zwei Fällen auch in empfohlener Dosierung verabreicht. 4-Methylpyrazol wurde in drei Vergiftungsfällen mit toxischen Alkoholen (Ethylenglykol und Methanol), Atropin und Obidoxin in gleicher Fallzahl bei Vergiftungen mit Organophosphaten empfohlen. In einem Drittel dieser Fälle wurde den Empfehlungen gefolgt. Das spezifische Antidot Calciumfolinat

Ergebnisse

wurde in zwei Fällen bei Überdosierungen mit dem Zystostatikum Methotrexat empfohlen, aber von den behandelnden Ärzten nicht verabreicht.

3.3.1 Compliance bezüglich spezifischer therapeutischer Maßnahmen:

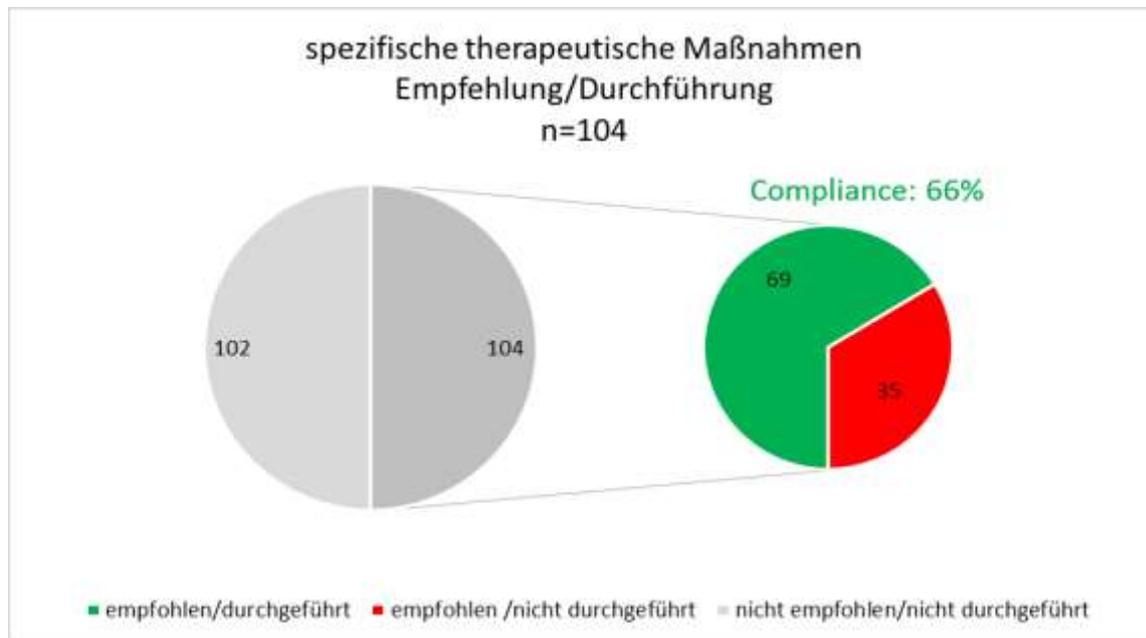


Abbildung 10: Compliance bei spezifischen therapeutischen Maßnahmen

In 104 Fällen wurden spezifische therapeutische Maßnahmen empfohlen. Diese Empfehlungen waren weder in die oben aufgeführten primären und sekundären Giftentfernungsmaßnahmen, noch in die spezifisch wirksame Antidot-Therapie einzugruppieren. Als Beispiele wären zu nennen die Behandlung mit Betablockern bei bereits tachykarden Patienten im Rahmen einer Theophyllin-Intoxikation und die parenterale Gabe von Benzodiazepinen nach Intoxikation mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder Amphetaminen. Die Fettemulsionstherapie „lipid-rescue“ wurde als zusätzliche Therapie in fünf Fällen empfohlen und in drei Fällen durchgeführt. Es handelte sich hier um vier schwere Intoxikationen mit Calciumkanalblockern (ein Fall in Kombination mit einem Digitalis-Präparat) und eine potentiell letale Metoprolol-Vergiftung. In insgesamt 69 von 104 Fällen wurden spezifische therapeutische Maßnahmen gemäß der Empfehlung durchgeführt, woraus sich eine Compliance von 66% ableitet.

3.3.1.1 Compliance bezüglich des parenteralen Einsatzes von Natriumhydrogencarbonat

Als eine dieser spezifisch therapeutischen Maßnahmen wurde bei drohenden Herzrhythmusstörungen das Anheben des Serum-pH mittels intravenöser Gabe von Natriumhydrogencarbonat im Rahmen schwerer Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva bzw. einer gruppenverwandten Noxe empfohlen. Bei anderen Noxengruppen bestand die Indikation in der Azidosekorrektur. Diese Empfehlung erfolgte in 63 Fällen und wurde in 40 Fällen durchgeführt, was eine Compliance von 63% bezüglich dieser Maßnahme ergibt.

Ergebnisse

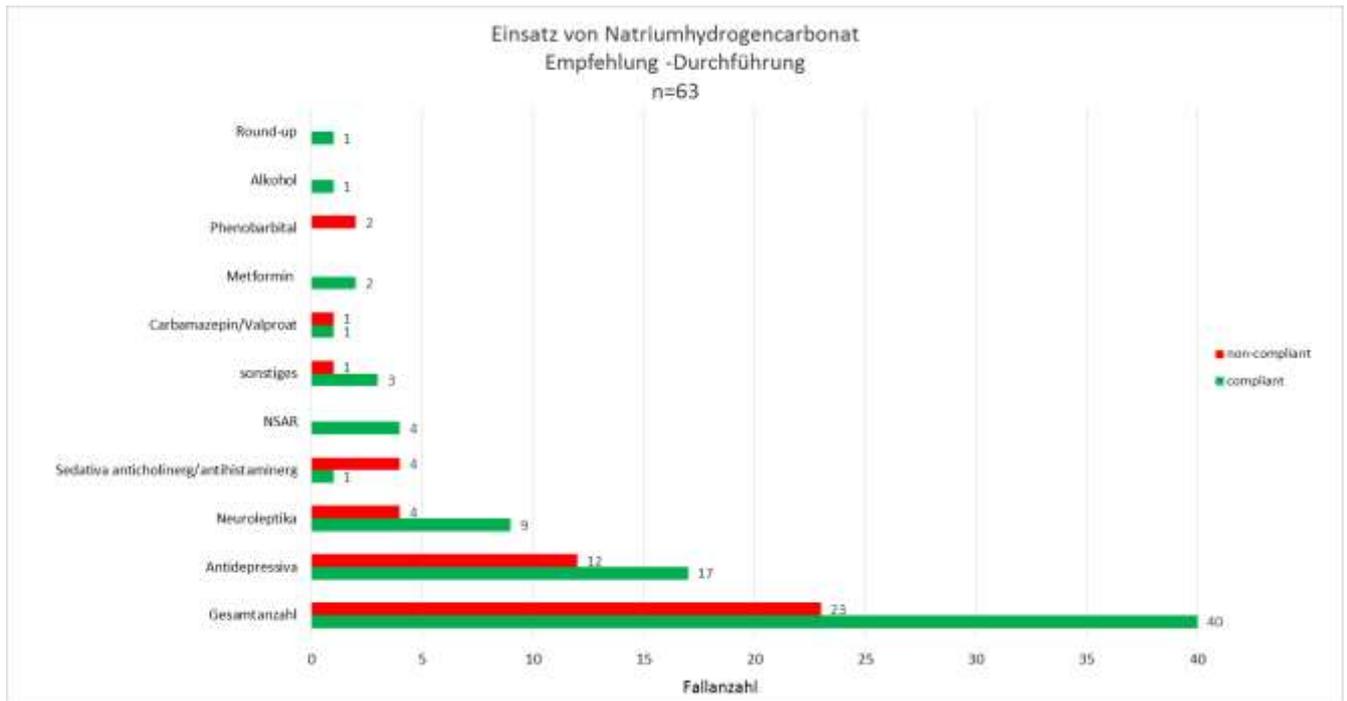


Abbildung 11: Compliance bei Einsatz von NaHCO_3 gruppiert nach Noxen

3.3.1.2 Compliance bezüglich der intravenösen Fettemulsionstherapie

In sechs schweren Intoxikationsfällen (fünf Fälle mit kardiologisch wirksamen Arzneimitteln, ein Fall mit trizyklischen Antidepressiva) wurde die intravenöse Fettemulsionstherapie empfohlen und in vier Fällen durchgeführt.

3.3.1.3 Compliance bezüglich der Harnalkalisierung bei Rhabdomyolyse

In sieben Fällen wurde eine Harnalkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat als nephroprotektive Maßnahme bei Rhabdomyolyse empfohlen und in vier Fällen durchgeführt.

3.3.1.4 Compliance bezüglich weiterer spezifischer therapeutischer Maßnahmen

Als weitere spezifische therapeutische Maßnahmen wurden der Ausgleich von Serumelektrolyten, die parenterale Volumengabe und symptomorientierte medikamentöse Maßnahmen empfohlen. Diese Empfehlungen betrafen 29 Fälle und wurden in 22 Fällen durchgeführt.

3.4 Compliance bezüglich diagnostischer Maßnahmen

In 180 von 202 Fällen wurden diagnostische Maßnahmen gemäß der Empfehlung durchgeführt. In der überwiegenden Anzahl betraf dies die Durchführung von Blutgasanalysen, gefolgt von spezifischen Laboruntersuchungen und den quantitativen Noxenbestimmungen. Die Zusammenschau all dieser Maßnahmen zeigt sich eine hohe Compliance von 89%.

In den Abschnitten 3.4.1-3.4.4 werden die Ergebnisse der eingruppierten diagnostischen Maßnahmen näher dargestellt.

Ergebnisse

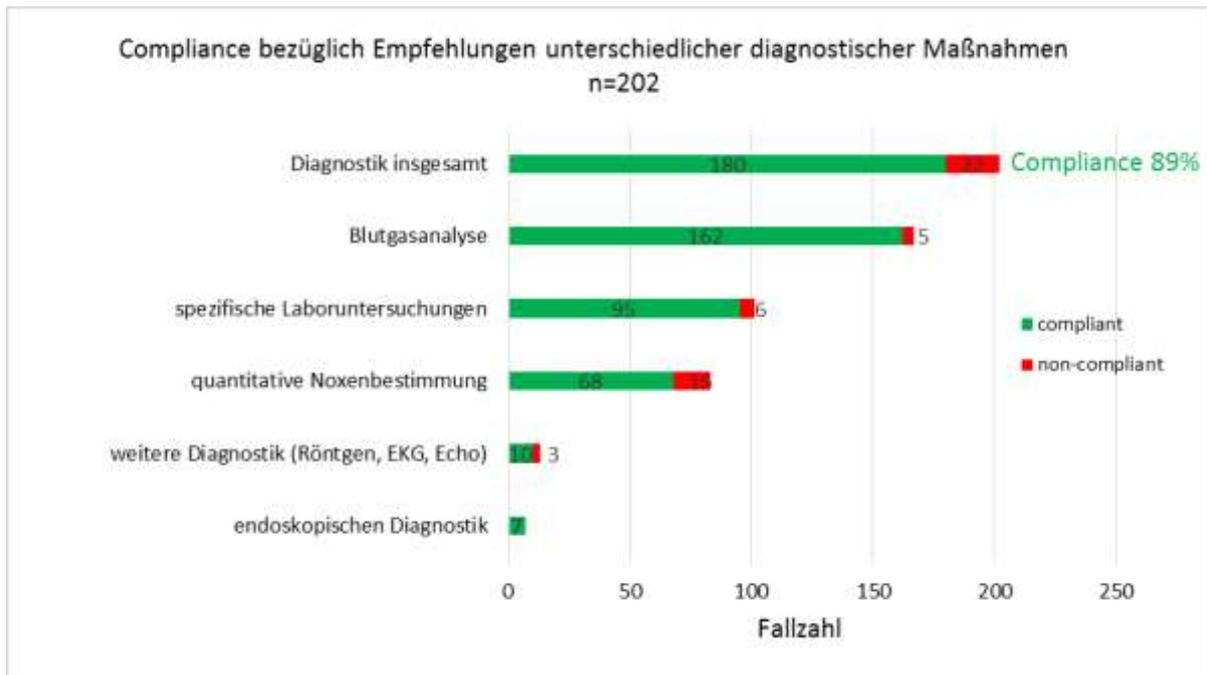


Abbildung 12: Compliance bei unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen

3.4.1 Compliance bezüglich Empfehlung von Blutgasanalysen

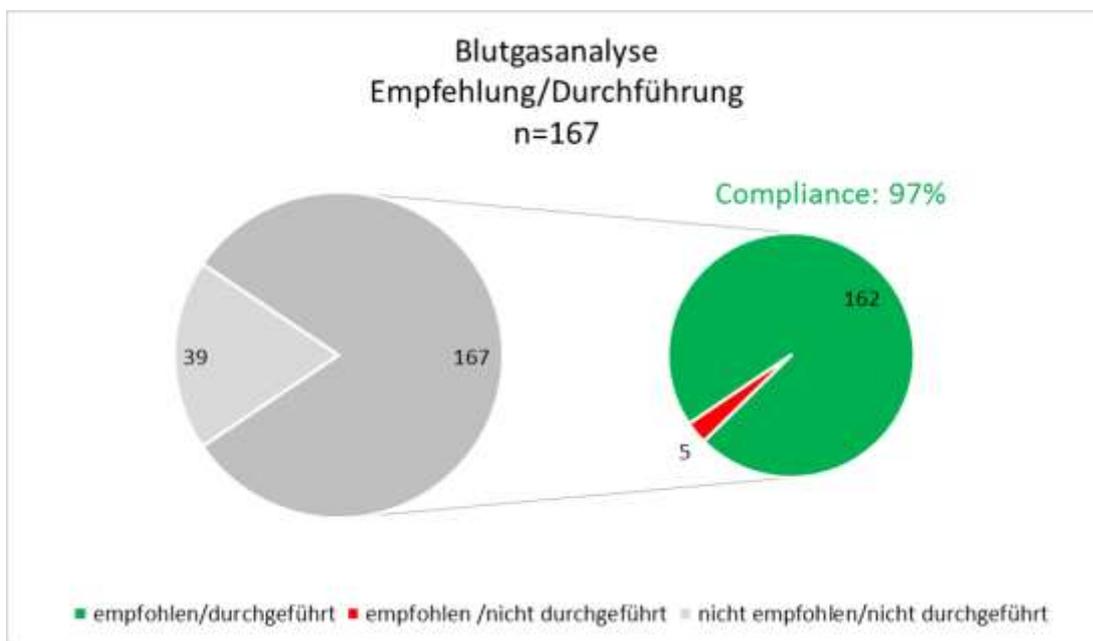


Abbildung 13: Compliance bei der Blutgasanalyse

In 167 Fällen wurde die Durchführung einer Blutgasanalyse empfohlen und in 162 Fällen auch durchgeführt. Es resultiert eine Compliance von 97%

Ergebnisse

In zwei der fünf Fälle wurde die Unterlassung der Blutgasanalyse mit mangelnder Patienten-Compliance begründet.

3.4.2 Compliance bezüglich spezifischer Labordiagnostik

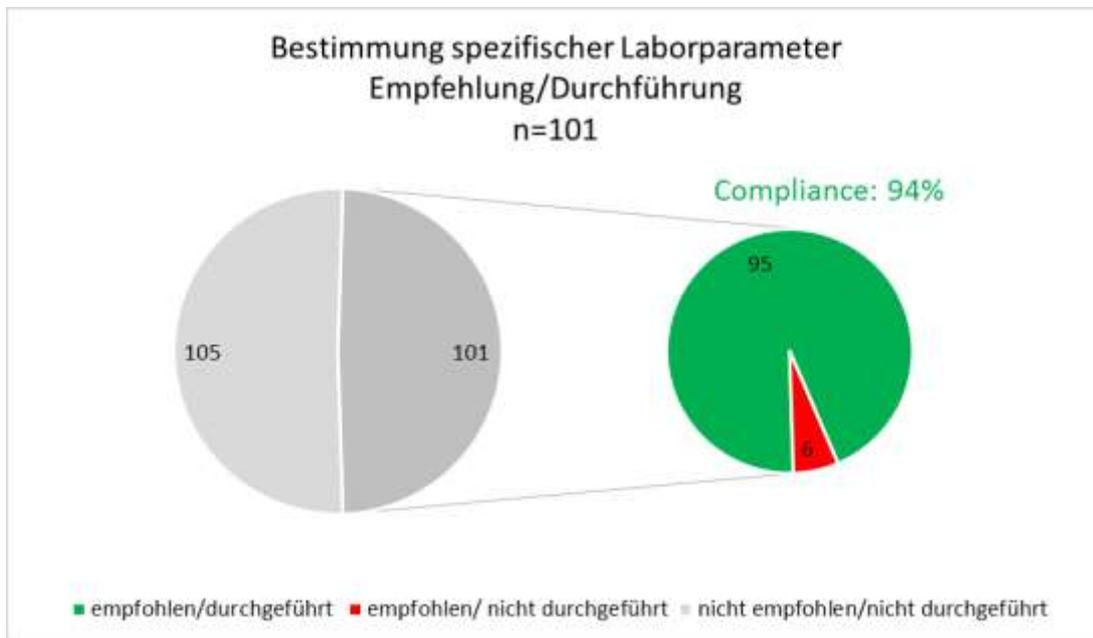


Abbildung 14: Compliance bei spezifischen Laborparametern

Die Bestimmung spezifischer Laborparameter, beispielsweise zur Abschätzung einer Leberschädigung oder bei drohender Rhabdomyolyse, war in 101 Fällen empfohlen und in 95 Fällen durchgeführt worden. Es resultiert eine Compliance von 94% bezüglich dieser Labordiagnostik.

Ergebnisse

3.4.3 Compliance bezüglich quantitativer Noxen-Bestimmung

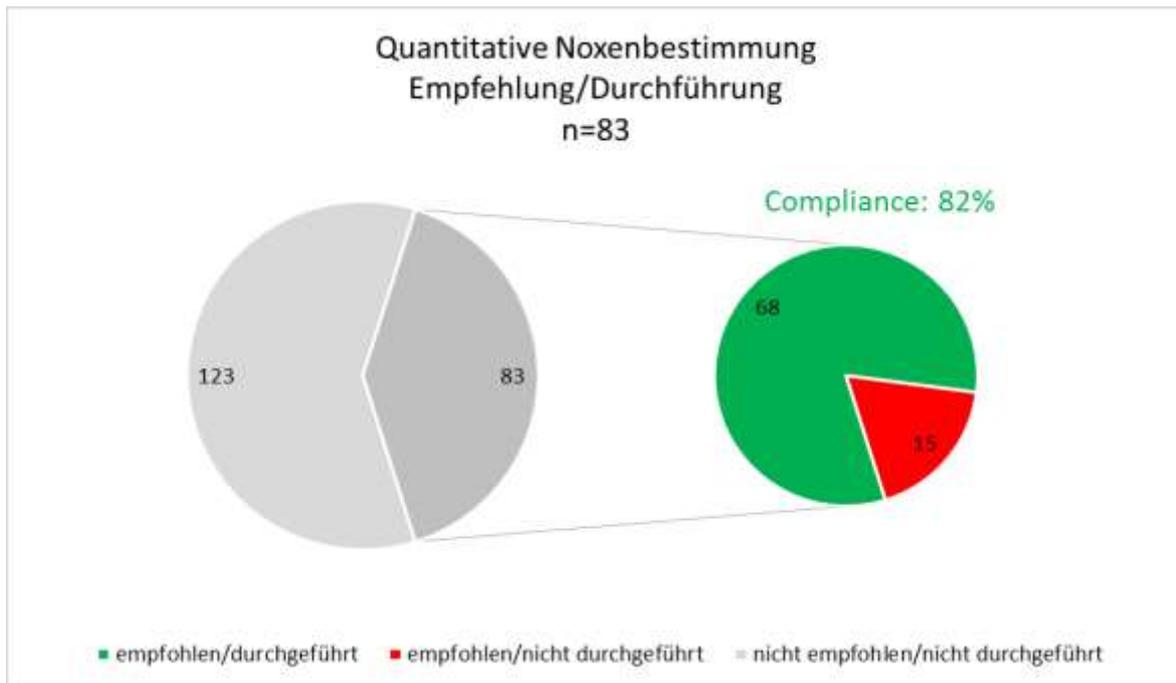


Abbildung 15: Compliance bei der quantitativen Noxenbestimmung

In 83 Fällen wurde zur Abschätzung des Schweregrades bzw. zur Therapieplanung eine quantitative Noxen-Analyse empfohlen und in 68 Fällen auch durchgeführt. Es resultiert eine Compliance von 82%. Hier zeigte sich eine hohe Compliance bezüglich der quantitativen Serumbestimmung von Paracetamol, gefolgt von Carbamazepin, Digitalis und Lithium. Eine vergleichsweise geringere Compliance wies bei geringer Fallzahl (n=7) die Gruppe der toxischen Alkohole auf.

Ergebnisse

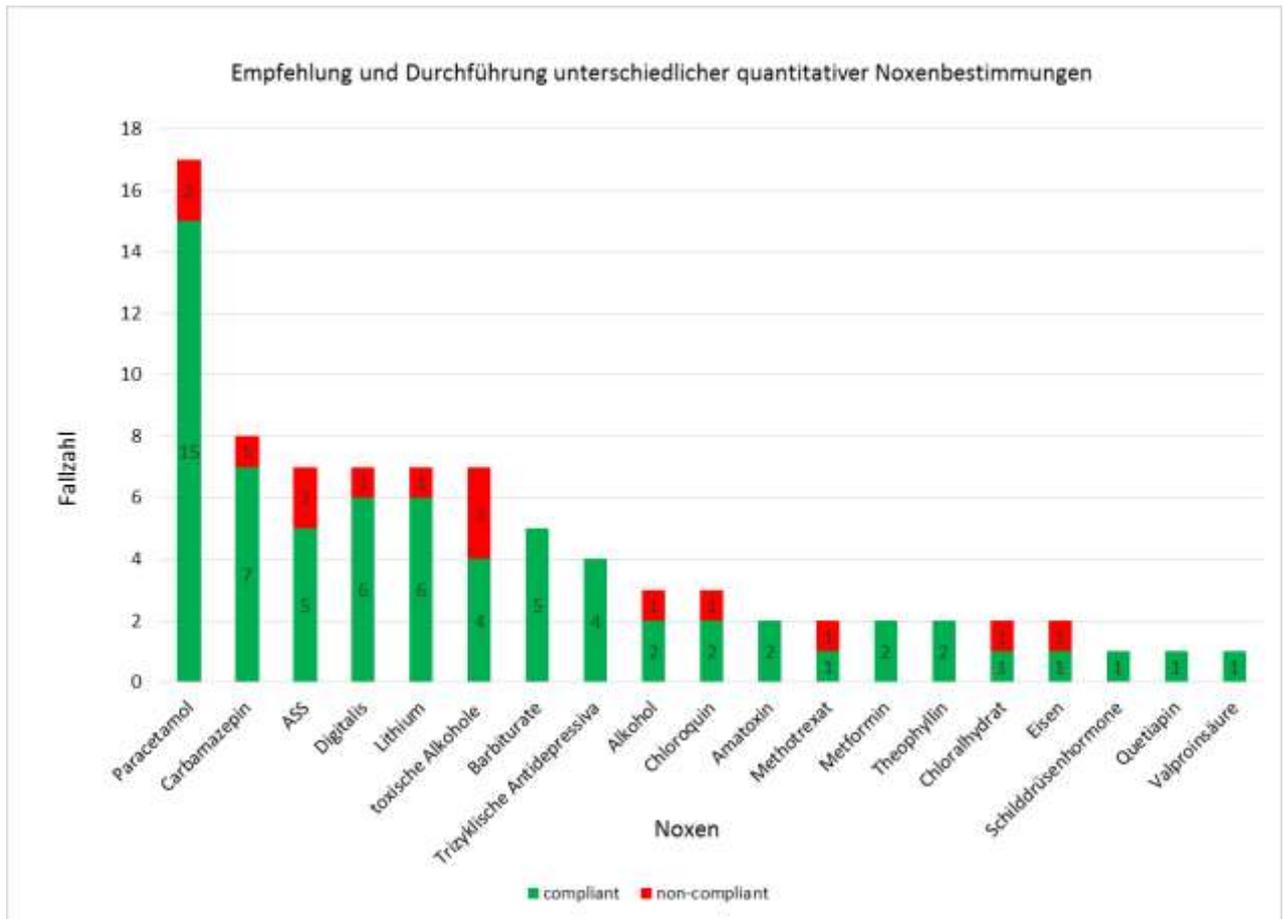


Abbildung 15 1: Compliance bei unterschiedlichen quantitativen Noxenbestimmungen

Ergebnisse

3.4.4 Compliance bezüglich weiterer spezifischer Diagnostik

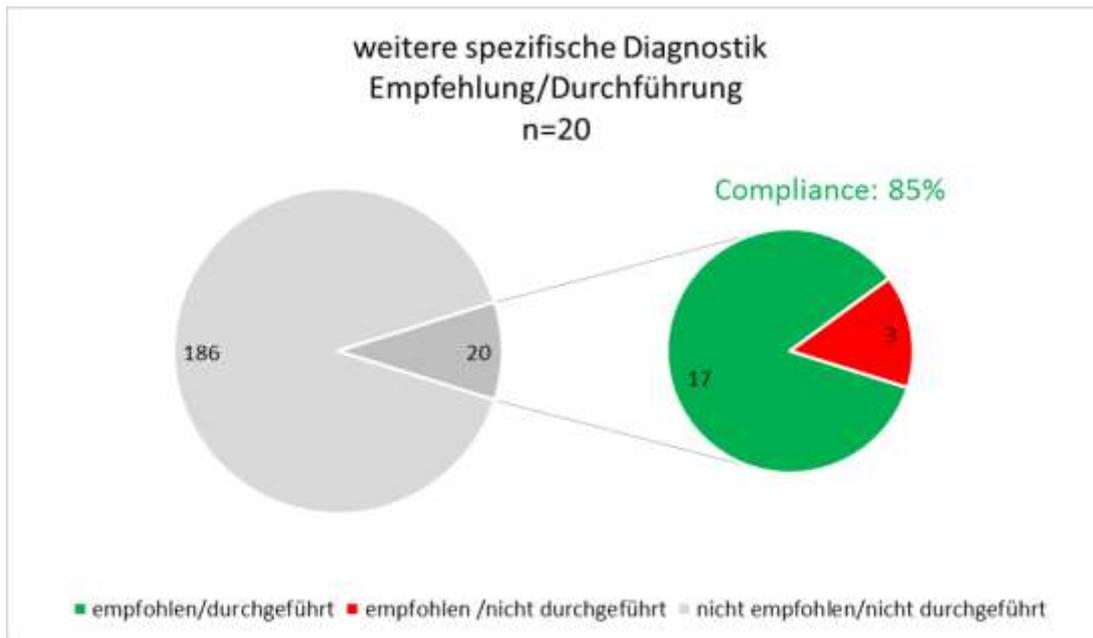


Abbildung 16: Compliance bei weiterer Diagnostik

In insgesamt 20 Fällen wurden weitere spezifische diagnostische Maßnahmen empfohlen und in 17 Fällen durchgeführt. Diese Empfehlungen umfassten die endoskopische Diagnostik nach Ingestion potentiell ätzender Substanzen, die radiologische Detektion größerer Mengen röntgendichter Tabletten, die Leber-Sonographie bei hepatotoxischen Substanzen sowie eine Infarkt Diagnostik bei entsprechender Symptomatik z. B. nach Kokain-Konsum.

3.5 Vergleich der Compliance bezüglich eingruppierter Empfehlungen

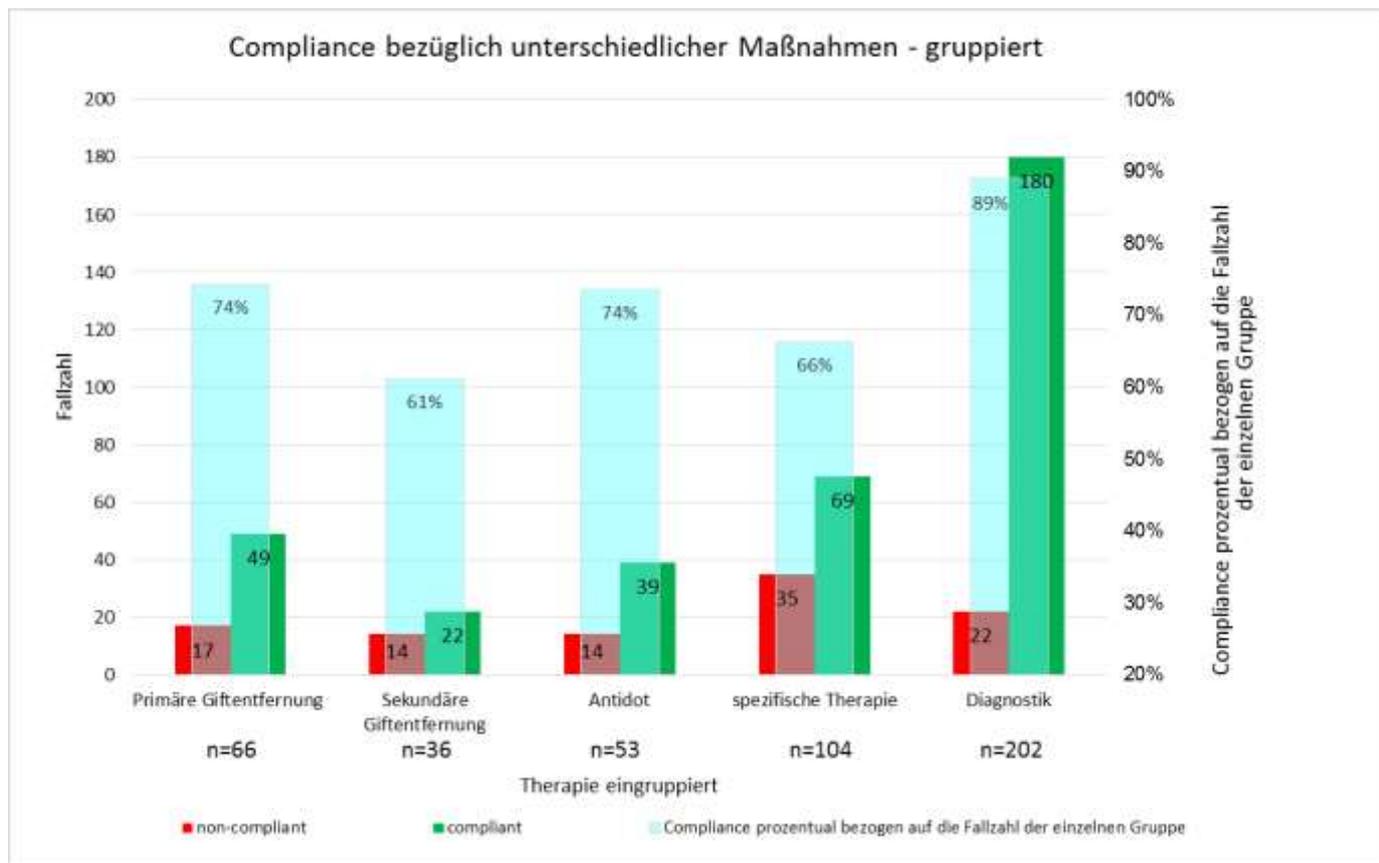


Abbildung 17: Gesamtdarstellung der Compliance – eingruppiert

Zusammenfassend wurde ärztliche Compliance hinsichtlich unterschiedlicher Empfehlungen in Gruppen der primären Gifentfernung, der sekundären Gifentfernung, des Antidot-Einsatzes sowie spezifischer therapeutischer und diagnostischer Maßnahmen unterteilt.

In der Zusammenschau der gruppierten therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen zeigen die prozentual dargestellten Compliance-Raten folgende Ergebnisse: Maßnahmen der primären Gifentfernung und der Antidot-Einsatz zeigen mit 74% eine identische Compliance. Die höchste Compliance mit 89% zeigt die Gruppe der diagnostischen Maßnahmen und die niedrigste Compliance mit 61% die Gruppe der sekundären Gifentfernung, gefolgt von den spezifischen therapeutischen Maßnahmen mit 66%.

3.6 Erfassung der Gesamt-Compliance

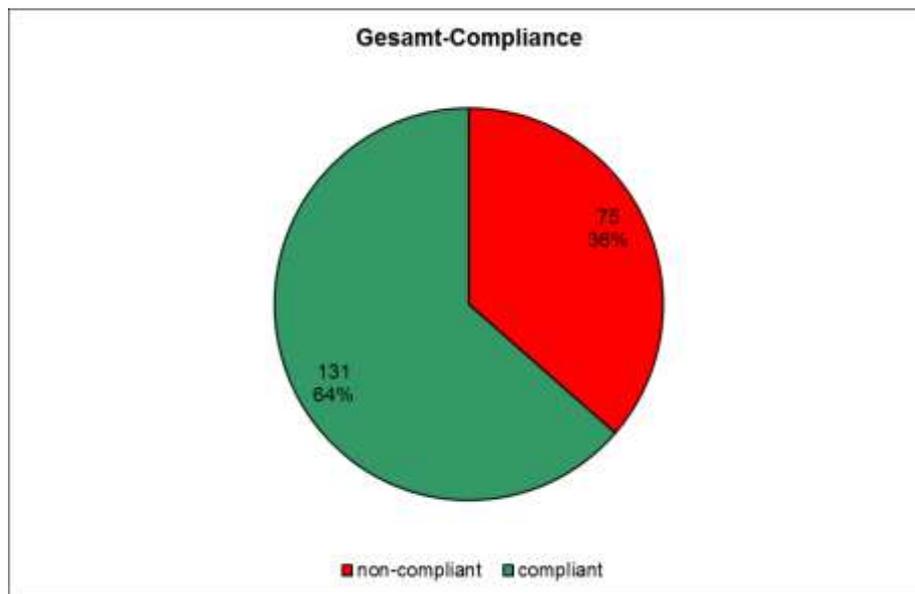


Abbildung 18: Gesamt-Compliance (n=206)

Die Gesamt-Compliance wurde definiert als die Anzahl der Anrufer, die lückenlos alle Empfehlungen des GIZ-Nord umgesetzt haben.

Wie in den Abschnitten 3.1 - 3.4.4 dargestellt, fallen die Fälle, in denen Maßnahmen nicht empfohlen und dennoch durchgeführt wurden, quantitativ kaum ins Gewicht und wurden daher für die Berechnung der Gesamt-Compliance nicht herangezogen. In 131 Fällen wurden alle empfohlenen Maßnahmen vollständig durchgeführt. Daraus resultiert eine Gesamt-Compliance von 64%.

3.7 Gesamt-Compliance und mögliche Einflussfaktoren

Ärzte-Compliance kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, die möglicherweise weder den behandelnden noch den beratenden Ärzten der Giftinformationszentren bewusst sind.

Um potentielle Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance zu untersuchen, wurde die fallbezogene lückenlose Compliance mit dem Patientenalter, dem Patientengeschlecht, der ingestierten Noxengruppe, dem Vergiftungsmodus (suizidal gegenüber nicht suizidal) und nicht zuletzt mit sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten innerhalb des Beratungsgesprächs in Beziehung gesetzt und mit der Gesamt-Compliance verglichen. Diese Ergebnisse der ärztlichen Compliance bezogen auf die beschriebenen potentiellen Einflussfaktoren werden in den folgenden Abschnitten näher dargestellt.

3.7.1 Compliance und Patientenalter

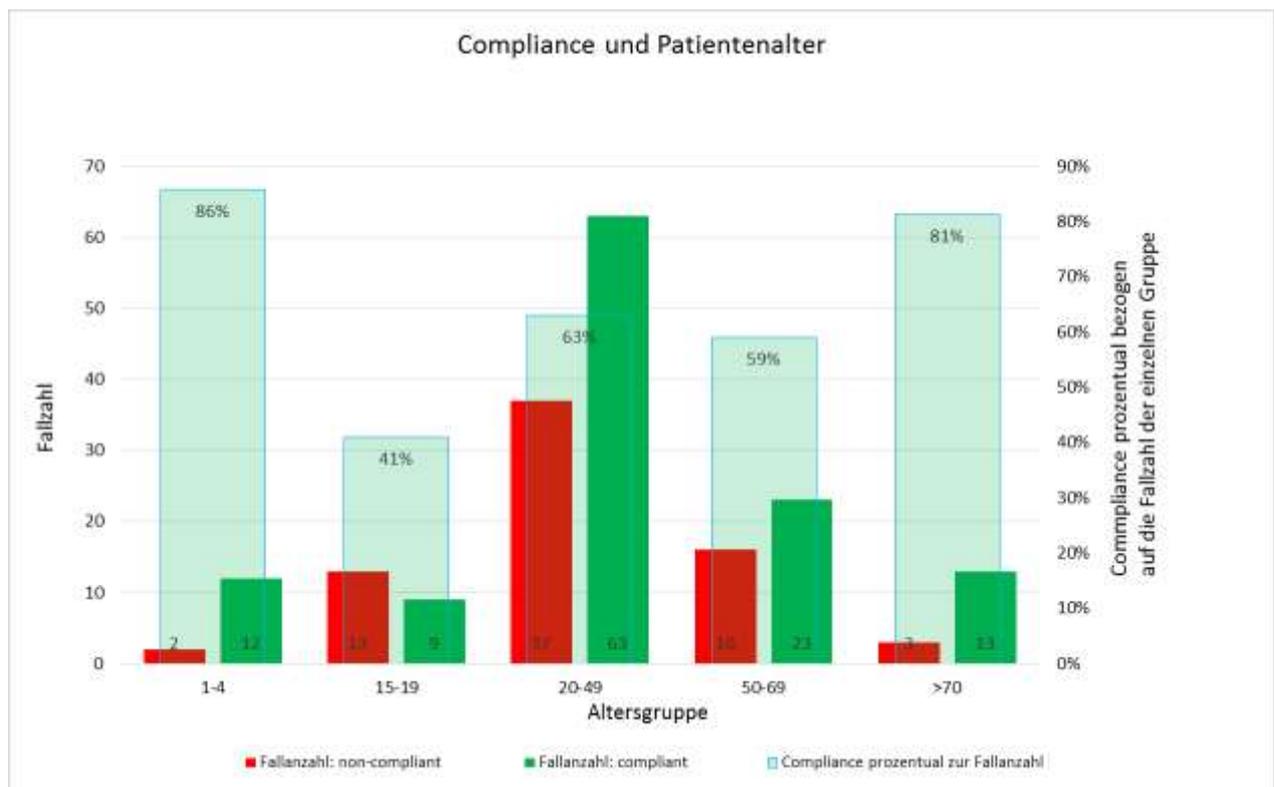


Abbildung 19: Compliance und Patientenalter

Um die Altersverteilung der Patienten anschaulicher darzustellen, wurde in sieben Altersgruppen unterteilt. Auf quantitativ irrelevante Altersgruppen (Altersgruppe unter einem Jahr und 5-14 Jahre, n=1) sowie unzureichende Alterszuordnungen (n=13) wurde in dieser Darstellung verzichtet.

Bei der quantitativ größten Altersgruppe von 20- 49 Jahren (n=100) zeigte sich eine ärztliche Compliance von 63%, fast identisch mit der Gesamt-Compliance. Leicht abweichend von der Gesamt-Compliance zeigte sich die Ärzte-Compliance mit 59% bei der Behandlung der Patienten zwischen 50 und 69 Jahren. Vergleichsweise hoch fällt die Compliance in der Patientenaltersgruppe über 70 Jahre (n=20) aus. Sie beträgt hier 81%. Mit 86% zeigt sich in der Gruppe der Kleinkinder zwischen ein und vier Jahren (n=14) die höchste und in der Altersgruppe zwischen fünfzehn und neunzehn Jahren (n=22) mit 41% die niedrigste ärztliche Compliance.

Ergebnisse

3.7.2 Compliance und Patientengeschlecht

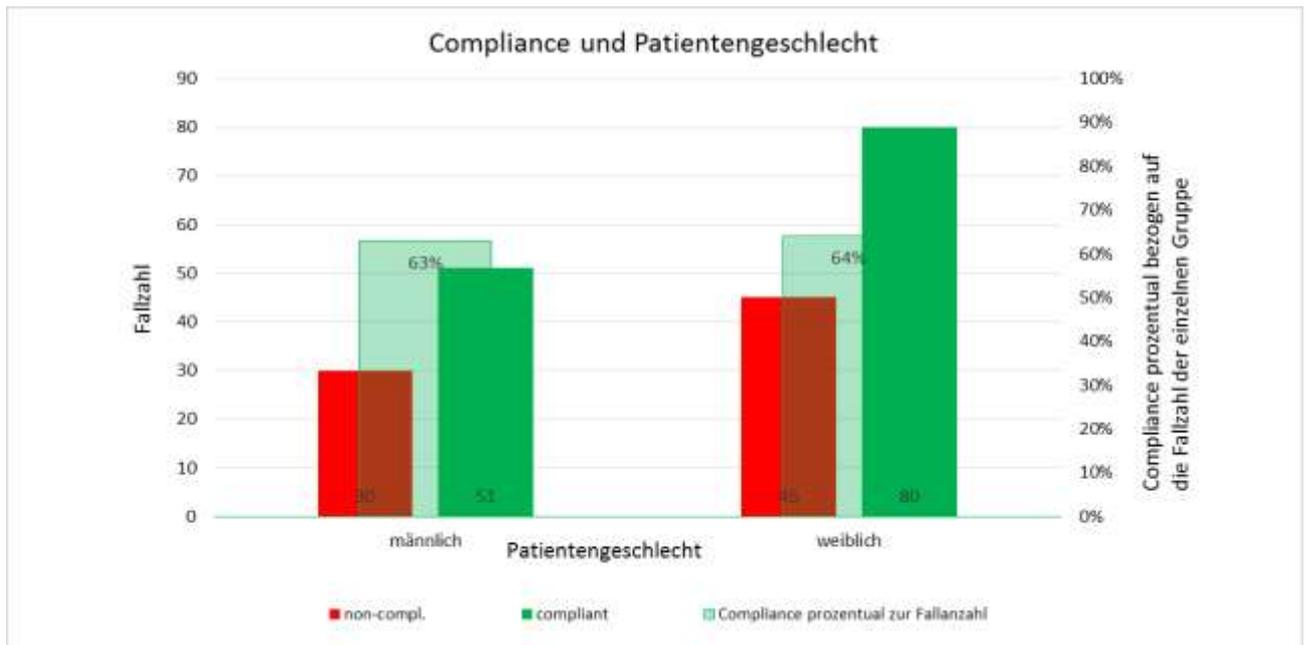


Abbildung 20: Compliance und Patientengeschlecht

Betrachtet man mögliche Compliance-Differenzen in Bezug auf das Patientengeschlecht, so fällt eine fast identische Compliance auf. Die Gruppe der weiblichen Patienten (n=125) weist eine Compliance von 64% und die Gruppe der männlichen Patienten (n=81) von 63% auf.

3.7.3 Compliance und Noxen-Gruppen

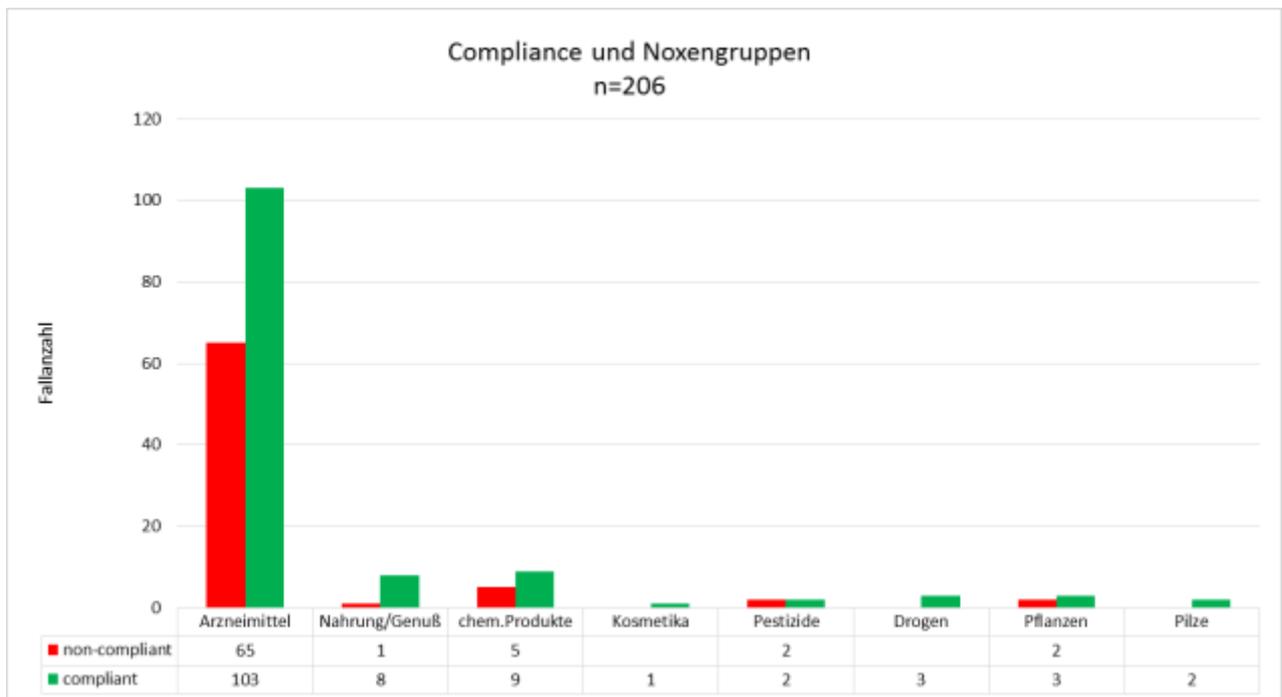


Abbildung 21: Compliance und Noxen-Gruppen

Ergebnisse

Quantitativ mit 168 Fällen hervorstechend, weist die Gruppe der Arzneimittel eine Compliance von 61% auf, die Gruppe der chemischen Produkte (n=14) eine Compliance von 64%. Die Gruppe der Nahrungs-und Genussmittel (n=9) zeigt eine Compliance von 89%. Zahlenmäßig sind die weiteren Noxen-Gruppen hinsichtlich einer Aussage zur Compliance nicht relevant.

Quantitativ ist die Gruppe der Arzneimittel am stärksten repräsentiert. Daher fokussiert sich folgende Compliance-Analyse ausschließlich auf diese Noxengruppe.

3.7.4 Ärztliche Compliance in Bezug auf die am häufigsten vertretenen Arzneimittelgruppen

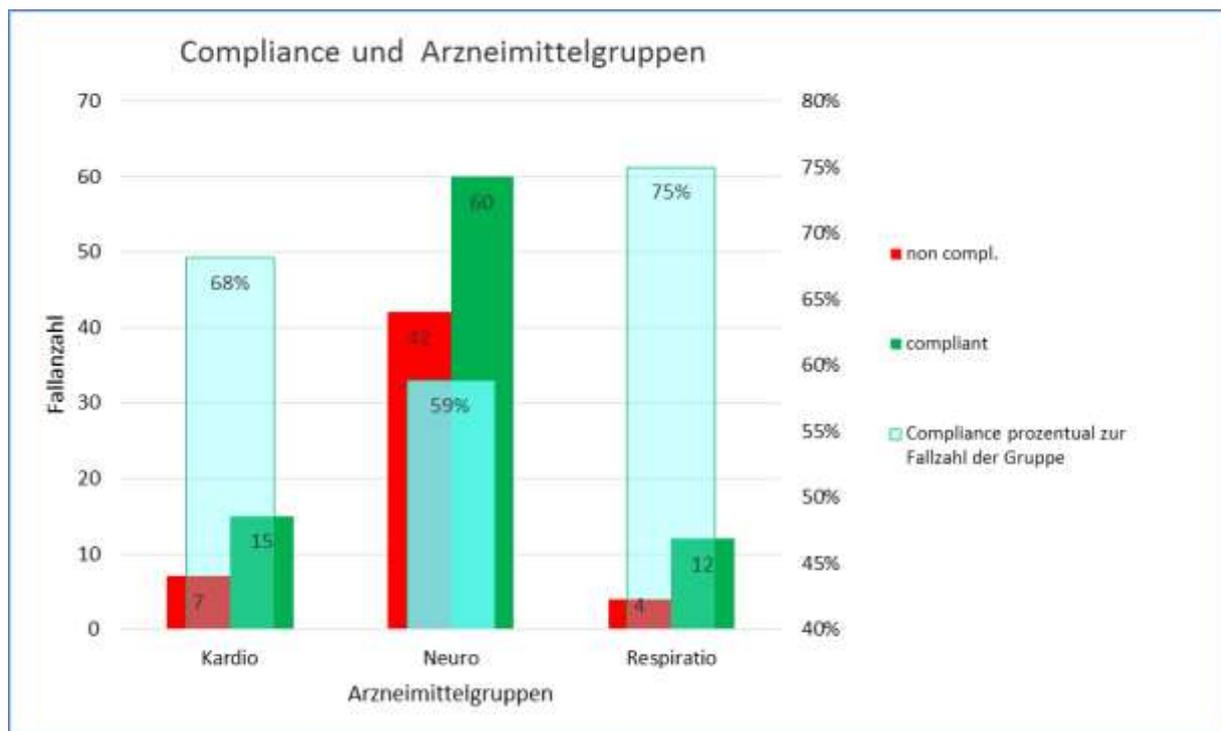


Abbildung 22: Compliance und Arzneimittelgruppen

Betrachtet man die am häufigsten ingestierten Arzneimittelgruppen, so sticht die Gruppe der Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem mit einer Fallanzahl von 102 Fällen deutlich hervor. Diese Gruppe zeigt eine ärztliche Compliance von 59%.

Mit einer deutlich geringeren Fallanzahl (n=22) weist die Arzneimittelgruppe mit Wirkung auf das kardiovaskuläre Organsystem eine Compliance von 68% auf. Mit 16 Fällen zeigt die Gruppe der Medikamente mit Wirkung auf das respiratorische Organsystem die höchste Compliance von 75%.

Ergebnisse

3.7.5 Compliance und ATC-Untergruppen Nervensystem

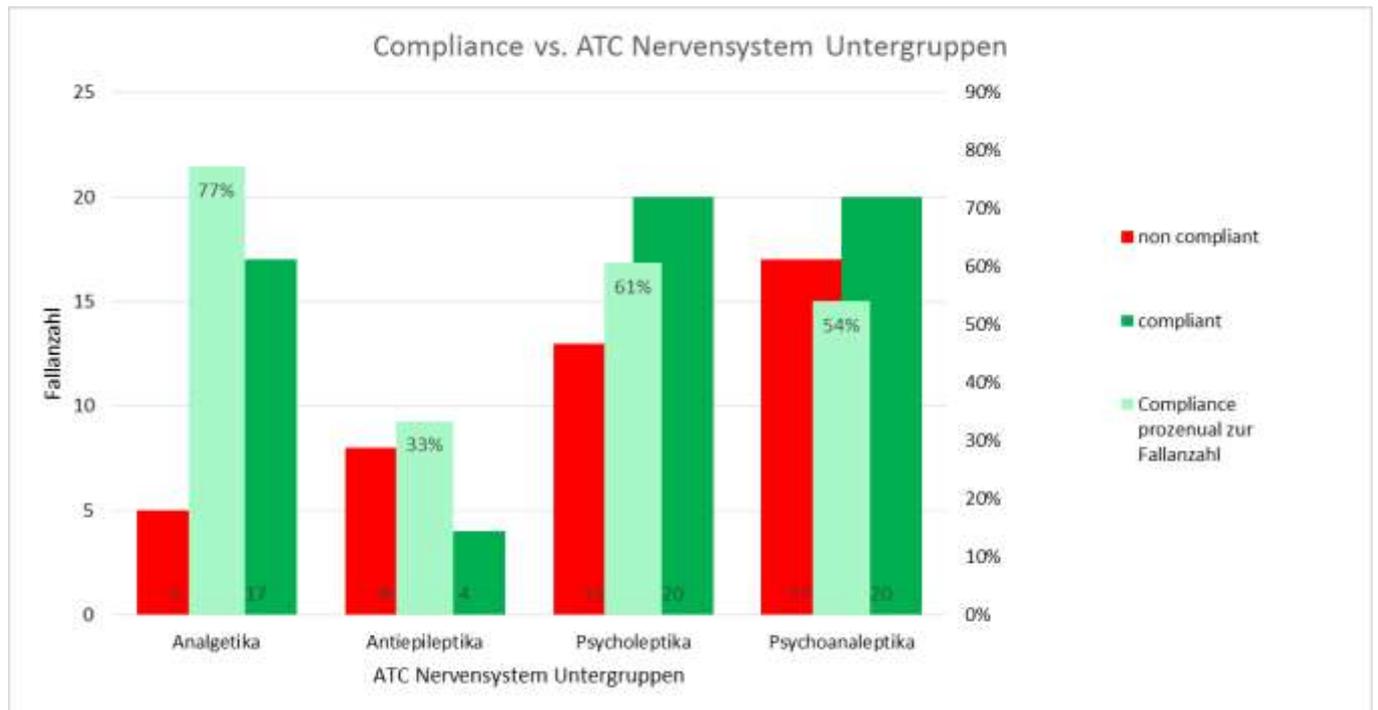


Abbildung 23: Compliance und ATC -Untergruppen Nervensystem

In der Medikamenten-Untergruppe der Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem liegen die Psychoanaleptika mit 37 Fällen quantitativ an oberster Stelle und weisen eine Compliance von 54% aus. Quantitativ an zweiter Stelle folgt die Untergruppe der Psycholeptika mit insgesamt 33 Fällen mit einer Compliance von 61%. Eine hohe Compliance von 77% bei 22 Fällen zeigte die Untergruppe der Analgetika. Bei einer Fallzahl von zwölf Fällen fällt in der Gruppe der Antiepileptika eine niedrige Compliance von 33% auf. Bei diesen Fällen handelte es sich in vier Fällen um ein Carbamazepin-Präparat, in zwei Fällen um ein Barbiturat und in einem Fall um Lamotrigin.

Ergebnisse

3.7.6 Compliance und Modus der Vergiftung

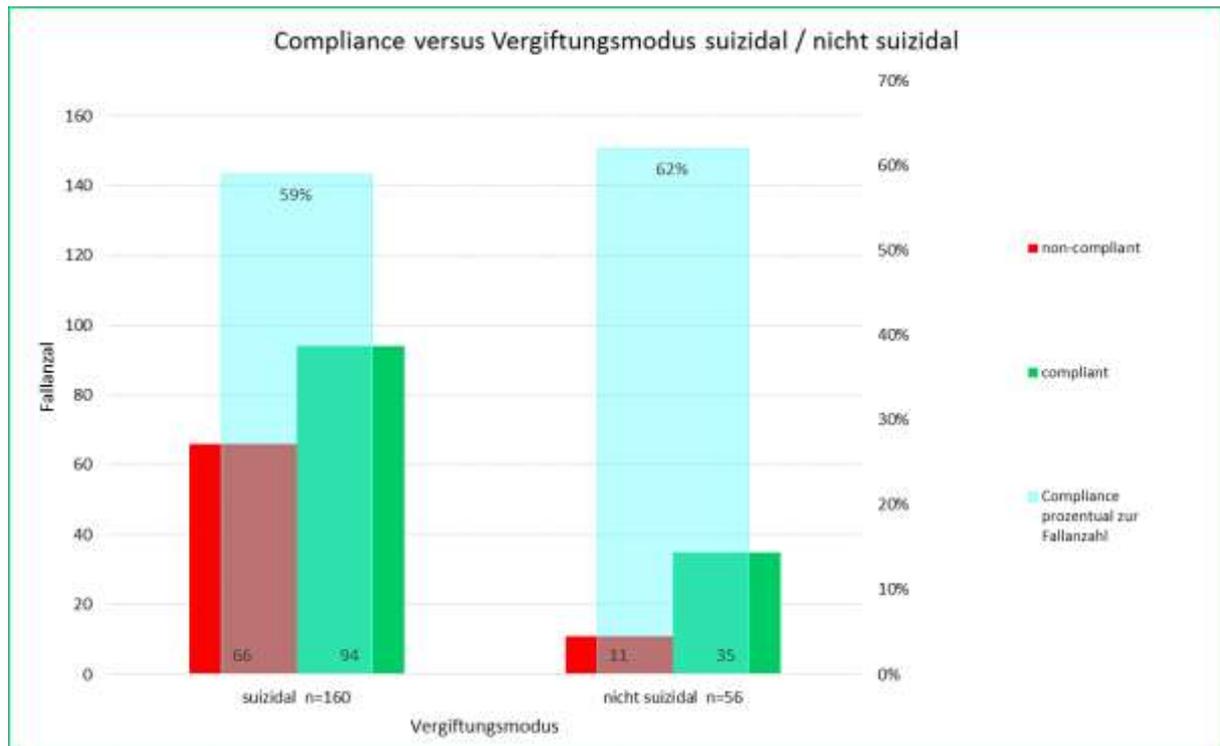


Abbildung 24: Compliance bei suizidalen und nicht suizidalen Vergiftungen

Insgesamt 160 Beratungsfälle betrafen Vergiftungsfälle in suizidaler Absicht. Die Compliance lag in dieser Gruppe bei 59%. In der Gruppe nicht suizidal intendierter Vergiftungsfälle lag die ärztliche Compliance bei 62%. Somit kann ein nennenswerter Unterschied beider Gruppen bezüglich ärztlicher Compliance nicht gesehen werden.

Ergebnisse

3.7.7 Compliance und sprachliche Verständigung im Beratungsgespräch

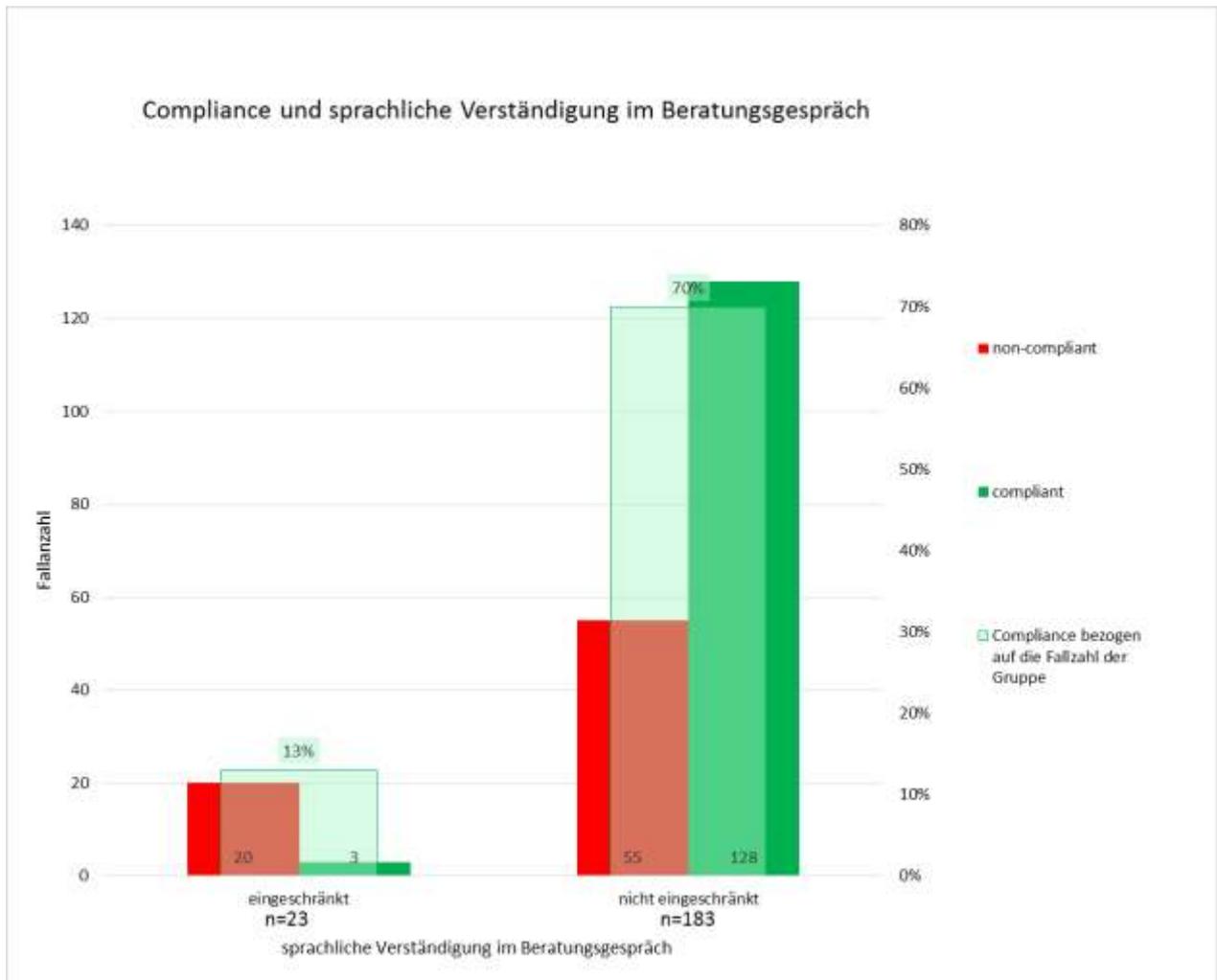


Abbildung 25: Compliance und sprachliche Verständigung im Beratungsgespräch

Hier wird die Gesamt-Compliance in Relation zu sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten während des telefonischen Beratungsgesprächs betrachtet. Sprachliche Verständigungsprobleme, wenn vorhanden, wurden von den ärztlichen Beratern auf dem Beratungsprotokoll handschriftlich vermerkt.

In 183 Fällen wurden keinerlei Verständigungsschwierigkeiten vermerkt. Diese Gruppe wies eine Compliance von 70% aus. 23 Fälle mit dokumentierten sprachlichen Verständigungsproblemen zeigten insgesamt eine deutlich geringere Compliance von 13%.

3.7.8 Zufriedenheit der Ärzte mit der Beratung durch das GIZs-Nord

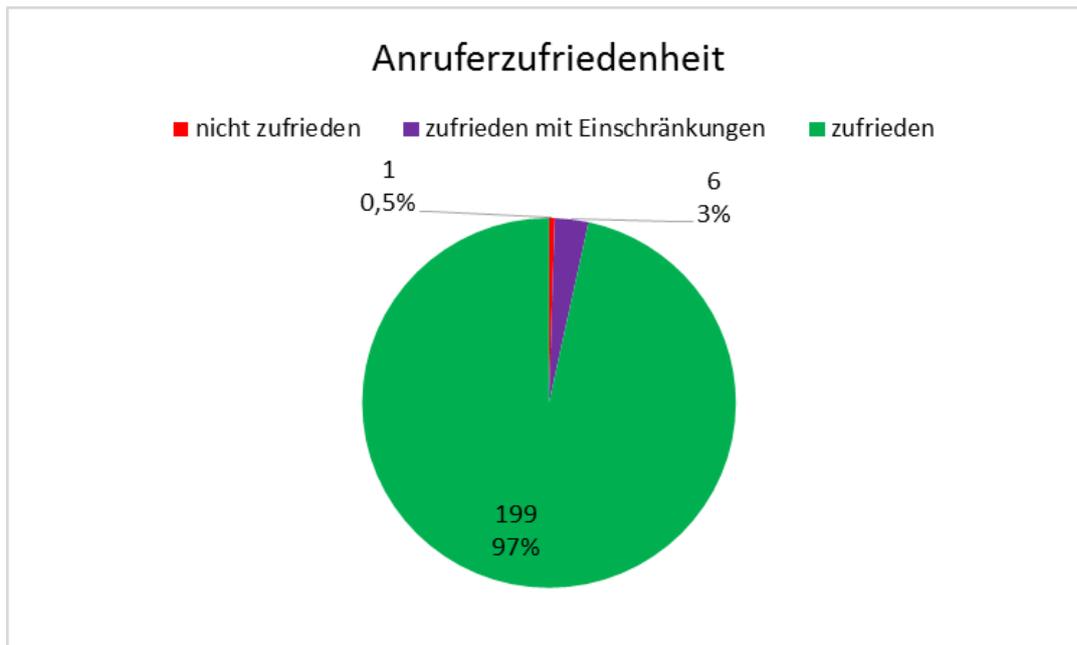


Abbildung 26: Anruferzufriedenheit

Am Ende des Follow-up-Telefonates wurden die Ärzte, die beraten worden waren, befragt ob und in wie weit sie mit der Beratung durch das Giftinformationszentrum-Nord zufrieden waren. 199 der 206 Befragten waren ohne Einschränkungen mit der Beratung zufrieden.

Drei der Ärzte, die eingeschränkt mit der Beratung zufrieden waren, beklagten ein zu schnelles Sprechen seitens des beratenden Kollegen in der Giftzentrale. Zwei Ärzte wünschten sich generell schriftliche Informationen. Eine Ärztin beklagte die Empfehlung zu langer Monitor-Überwachungszeiten. Ein Arzt wünschte genaue Dosierungsangaben bei Katecholamineinsatz.

4 DISKUSSION

4.1 Ausmaß der ärztlichen Umsetzung unterschiedlicher Empfehlungen des GIZ-Nord

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer prospektiven Studie untersucht, in welchem Ausmaß therapeutische und diagnostische Maßnahmen entsprechend den Empfehlungen des Giftinformationszentrums-Nord umgesetzt werden. Mittels telefonischer Nachverfolgung wurden in dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.08.2010 insgesamt 252 Fälle nachverfolgt, in denen entsprechend den Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1) eine oder mehrere der nachfolgend aufgeführten Maßnahmen zur Behandlung einer Intoxikation empfohlen worden waren.

Diese Maßnahmen wurden folgendermaßen unterteilt.

- Maßnahmen zur primären Giftentfernung:
 - Magenspülung
 - orale Verabreichung von Medizinalkohle
 - weitere Verfahren zur primären Giftentfernung z. B. unter endoskopischer Sicht, mittels nasogastraler Sonde oder die orthograde Darmspülung.
- Maßnahmen zur sekundären Giftentfernung:
 - Hämodialyse
 - Hämo-perfusion
 - repetitive Aktivkohlegabe
 - Urinalkalisierung
- Gabe eines Antidots
- spezifische therapeutische Maßnahmen
- diagnostische Maßnahmen

206 Fälle konnten erfolgreich nachverfolgt und ausgewertet werden.

Um die Frage zu beantworten, in welchem Ausmaß die Empfehlungen des GIZ-Nord durch die anrufenden Ärzte umgesetzt wurden, wurden alle Fälle, in denen eine bestimmte Maßnahme wie z. B. die Magenspülung empfohlen worden war, hinsichtlich ihrer Umsetzung ausgewertet. So konnte dargestellt werden, wie häufig bestimmte Maßnahmen empfohlen wurden und wie hoch die „Compliance“ bezüglich dieser diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen war.

Auch die Fälle wurden dargestellt, in denen eine bestimmte Maßnahme ohne Empfehlung vom GIZ-Nord durchgeführt worden war. Da diese zahlenmäßig kaum ins Gewicht fielen,

wurden diese Fälle zwecks besserer Darstellbarkeit für den Begriff „Compliance“ nicht verwertet, aber bei der Darstellung der Ergebnisse gesondert beschrieben. Eine Eingruppierung in Maßnahmen zur primären und sekundären Giftentfernung, der Antidot-Gabe und der spezifischen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurde für Übersichtsdarstellungen gesondert vorgenommen.

Um Berater in Giftinformationszentren für mögliche Risiko-Konstellationen in Bezug auf Anrufer-Compliance zu sensibilisieren, wurde der Frage nachgegangen, ob es innerhalb dieser Fallauswahl Faktoren gibt, die ärztliche Compliance beeinflussen könnten. Für diese Fragestellung wurden alle Fälle in zwei Gruppen unterteilt: compliant/non-compliant. Wurden in einem Fall alle empfohlenen Maßnahmen lückenlos umgesetzt, so wurde dieser als compliant gewertet. Diese Eingruppierung machte eine Auswertung mittels Pivot-Tabellen und eine graphische Darstellbarkeit möglich. Sie erlaubte es, den Anteil an Fällen, in denen eine Non-Compliance dokumentiert war, innerhalb einer Gruppe, beispielsweise einer Patienten-Altersgruppe, quantitativ darzustellen. Beleuchtet wurden Faktoren wie Patientenalter, Patientengeschlecht, der Modus der Vergiftung (suizidal – nicht suizidal), die Noxengruppe (Arzneimittel, chemische Substanzen) und von den ärztlichen Beratern dokumentierte sprachliche Verständigungsschwierigkeiten der anrufenden Ärzte.

Die Frage, wie hoch die Anruferzufriedenheit hinsichtlich der Beratung durch das GIZ-Nord sei, wurde gesondert beantwortet.

4.2 Compliance bezüglich Maßnahmen zur primären Giftentfernung

Die primäre Giftentfernung umfasst alle Maßnahmen, die die Giftaufnahme in den Körper verhindern. Nach oraler Ingestion sind dies vor allem die Verabreichung einer Aktivkohle-Suspension bei einer potentiell toxischen und die Magenspülung bei einer potentiell letalen Dosis. Seltener angewandte Maßnahmen sind die orthograde Darmspülung, die Entfernung von Noxen unter endoskopischer Sicht und das Abziehen von toxischen Flüssigkeiten mittels nasogastraler Sonde. Aufgrund der meist rasch fortschreitenden Resorption ist diesen Maßnahmen ein enges Zeitfenster von einer Stunde vorbehalten (Bond 2002). Ihr Einsatz ist auf schwere Vergiftungen beschränkt (Weilemann 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurden in insgesamt 66 Fällen Maßnahmen zur primären Giftentfernung empfohlen und in 49 Fällen durchgeführt. Die daraus resultierende Compliance von 74% ist als relativ hoch zu bewerten. In den folgenden Abschnitten werden die unterschiedlichen Maßnahmen gesondert diskutiert.

4.2.1 Compliance Magenspülung

1997 veröffentlichten die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für klinische Toxikologie (American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists) ein Positionspapier, in dem bezüglich der Magenspülung Indikation, Kontraindikation, Durchführung und Zeitfenster festgelegt wurden. Deutlich wurde herausgestellt, dass die Datenlage eine Magenspülung lediglich rechtfertigt, wenn eine potentiell tödliche Dosis einer Noxe aufgenommen sei und die Magenspülung innerhalb von 60

Minuten durchgeführt werden könne. Besteht Aspirationsgefahr, etwa bei abgeschwächtem Reflexstatus im Rahmen einer Bewusstlosigkeit, muss der Patient vorher schutzintubiert werden (American Academy of Clinical Toxicology und European Association of Poisons Centres 1997). Seit 2004 gilt die Empfehlung, dass eine routinemäßige Magenspülung nicht mehr durchgeführt werden sollte (American Academy of Clinical Toxicology und European Association of Poisons Centres 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in 28 von 206 Fällen die Durchführung einer Magenspülung empfohlen und in 20 Fällen gemäß der Empfehlung durchgeführt. In den acht Fällen, in denen diese Maßnahme der primären Giftentfernung unterblieb, wurde seitens der befragten Ärzte keine Begründung genannt.

In fünf Fällen wurde eine Magenspülung durchgeführt, ohne dass seitens des GIZ-Nord diese Maßnahme empfohlen worden war. Somit wurde nur in zwei Prozent der Fälle eine Magenspülung entgegen den Empfehlungen des GIZ-Nord durchgeführt. Diese Fälle repräsentierten bis auf einen Fall einer Pilzingerstion mit mittelgradiger Symptomatik insgesamt schwere klinische Verläufe, die die eigenständige Entscheidung der Klinikärzte zugunsten dieser primären Giftentfernungsmaßnahme verständlich machen. Weder ein Nutzen noch ein Schaden des Patienten hinsichtlich dieser Maßnahme konnte dokumentiert werden. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit einer retrospektiven Untersuchung von 2012 aus Dänemark, die zeigte, dass von 1740 telefonischen Anfragen mit Medikamentenintoxikationen bei dem dänischen Giftinformationszentrum in 63% bereits vor dem Telefonat eine Magenspülung durchgeführt worden war und nur 5,5% alle Kriterien dafür erfüllten, so ergab sich bezüglich der Magenspülung in der vorliegenden Untersuchung eine weitaus höhere ärztliche Compliance (Westergaard et al. 2012). Diese relativ hohe Compliance kann mit der über die Jahre gewachsenen Integration der Giftinformationszentren in die Behandlungsabläufe deutscher Kliniken begründet werden. Die kontinuierliche Informationsweitergabe durch ärztliche Fortbildungen und über das Internet hat das Bewusstsein der Ärzte für die Notwendigkeit einer klaren Indikationsstellung hinsichtlich der primären Giftentfernung zunehmend gestärkt (Desel und Kahl 2004; Desel 2007, 2015).

4.2.2 Compliance Aktivkohlegabe

Aktivkohle vermag durch ihre schwammartige Struktur mit ihrer sehr großen inneren Oberfläche von über 2000 m²/g gelöste Teilchen unspezifisch zu adsorbieren. Bei einem mittleren Porendurchmesser von etwa 20 Å (\cong 2nm) können Moleküle von einer Größe < 800 Dalton leicht eindringen. Die Bindekapazität der Aktivkohle ist unterschiedlich. Während Eisen- und Lithiumsalze nur unzureichend gebunden werden, kann eine Vielzahl von Arzneimitteln sehr gut adsorbiert und damit deutlich in ihrer toxischen Wirkung abgeschwächt werden, solange die Aktivkohle mengenmäßig die zu bindende Noxe um das zehnfache übersteigt (Eckert et al. 1999).

Auch wenn der dokumentierte medizinische Gebrauch von Aktivkohle bis in die Zeit von Hippokrates zurückreicht, so wurde ihr Nutzen doch erst in der zweiten Hälfte des achtzehnten Jahrhunderts wissenschaftlich untersucht. Die ersten Tierversuche des Chemikers Bertrand gehen auf das Jahr 1811 zurück. 1846 wurden aus England eine Reihe gut

kontrollierter Tierversuche mit unterschiedlichen Noxen an verschiedenen Labortieren berichtet (Holt und Holz 1963). In den USA empfahlen die Pädiater Holt und Holz 1963 in ihrer Veröffentlichung „The black bottle“ die Bevorratung einer Flasche mit Aktivkohlepulver im häuslichen Medizinschrank für die Ersthelfermaßnahme bei potentiellen Vergiftungen: „A bottle of charcoal on every medicine shelf would go a long way to combat serious poisonings in the home.“ (Holt und Holz 1963).

1997 wird in dem Positionspapier der beiden bereits erwähnten großen amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für Klinische Toxikologie die Verabreichung von Aktivkohle empfohlen, wenn eine potentiell toxische Dosis einer bekanntermaßen durch Aktivkohle adsorbierbaren Substanz eingenommen wurde und diese Maßnahme innerhalb der ersten Stunde post ingestionem verabreicht werden kann. Besteht Aspirationsgefahr, so sollte die Indikation überprüft oder die Kohlegabe unter Intubationsschutz durchgeführt werden (American Academy of Clinical Toxicology 1997).

Die ärztliche Compliance in dieser Untersuchung bezüglich der Empfehlung, Aktivkohle zu verabreichen, ist mit 86% relativ hoch. Einige Gründe dafür sind die gute Verfügbarkeit in den Kliniken, die in der Regel leichte Durchführbarkeit, der geringe Personalaufwand und das nicht invasive Verfahren im Gegensatz zur komplikationsträchtigeren Magenspülung.

4.2.3 Compliance bezüglich weiterer Maßnahmen zur primären Giftentfernung

Zu den selten angewandten Maßnahmen der primären Giftentfernung zählen die endoskopische Entfernung, das Abziehen von Flüssigkeiten über Sonde und die orthograde Darmspülung. Die endoskopische Entfernung wird als Einzelfallentscheidung vor allem bei Noxen empfohlen, bei denen eine längere Verweildauer im Magen vermutet wird oder die aufgrund ihrer Zusammensetzung, meist als retardierte Arzneimittelzubereitungsformen, dazu neigen, sogenannte Bezoare zu bilden (Bodmer 2008). Dies sind Verklumpungen im Magen, die durch ihre Struktur den adsorptiven Eigenschaften der Aktivkohle nicht zugänglich sind und daher einer endoskopischen Sichtung und möglichst in gleicher Sitzung einer gezielten Entfernung bedürfen. Aber auch bei Ingestion größerer Mengen giftiger Pflanzen wird im Einzelfall bei einer zu erwartenden erfolgreichen endoskopischen Entfernung eine solche Maßnahme empfohlen (Kupper und Reichert 2009).

Das Abziehen toxischer Flüssigkeiten durch eine nasogastrale Sonde ist ebenfalls eine Einzelfallentscheidung und wird empfohlen, wenn die Aussicht besteht, auf diese Weise risikoarm schwere Symptome zu verhindern. Empfohlen wird diese Maßnahme beispielsweise zur Entfernung größerer Mengen von Isopropanol (Mühlendahl et al. 2007).

Eine orthograde Darmspülung wird nur noch selten empfohlen. Potentiell lebensbedrohliche Intoxikationen mit Substanzen, die wie beispielsweise Lithium und Eisen nicht an Aktivkohle binden, stellen ebenso wie Medikamente, die aufgrund ihrer Zubereitungsform nur langsam resorbiert werden, nach Abwägung möglicher Risiken und Kontraindikationen eine Indikation für die Durchführung dieser primären Giftentfernungsmaßnahme dar. Die Darmspülung ist vergleichbar mit einer Darmreinigung zur Vorbereitung der Patienten auf endoskopische Untersuchungen sowie vor abdominalen chirurgischen Eingriffen (Faber und Rauber-Lüthy 2011).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die oben beschriebenen Maßnahmen in sieben Fällen empfohlen und in vier Fällen durchgeführt. In vier Fällen wurde eine endoskopische Entfernung empfohlen. Es handelte sich in einem Fall um eine potentiell lebensbedrohliche Pflanzenmenge der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und in drei Fällen um den Arzneistoff Carbamazepin, der für seine Bezoarbildung nach Aufnahme größerer Mengen bekannt ist. In zwei Fällen wurde empfohlen, nach Ingestion einer flüssigen Noxe diese mittels nasogastraler Sonde abzusaugen. Es handelte sich hierbei in einem Fall um ein Isopropanol-haltiges Händedesinfektionsmittel und in einem Fall um einen WC-Reiniger. In einem Fall wurde nach Ingestion einer lebensbedrohlichen Menge eines Lithium-Präparates eine orthograde Darmspülung empfohlen.

Vier der acht dargestellten empfohlenen Maßnahmen wurden durchgeführt. Im Fall der Isopropanol-Ingestion entschied sich der behandelnde Arzt nach Rücksprache mit dem diensthabenden Gastroenterologen gegen das Abziehen der Noxe mittels nasogastraler Sonde. Die Patientin entwickelte bis auf eine leichte ZNS-Depression keine weitere klinische Symptomatik.

Die Betrachtung der hier vorliegenden Fälle lässt eine geringere Compliance bezüglich den Empfehlungen der dargestellten seltener angewandten Maßnahmen zur primären Giftentfernung erkennen. Eine Begründung besteht darin, dass diese Maßnahmen als Einzelfallentscheidungen zu betrachten sind. So ist die individuelle Erfahrung des Arztes bezüglich der Durchführung dieser Maßnahmen in besonderem Maße zu berücksichtigen. Es stellt eine Herausforderung für die Giftinformationszentren dar, im Beratungsgespräch die ärztliche Expertise bezüglich dieser Maßnahmen zu eruieren und Empfehlungen ggf. individuell zu modifizieren.

Diese individuelle Beratung wird von Bauer als erfolgreiche Strategie zur Verbesserung ärztlicher Leitlinien-Compliance in der Psychiatrie herausgestellt (2002). Simon veröffentlichte eine Studie, anhand derer er zeigen konnte, dass sich Klinikärzte durch systematische fallbezogene telefonische Beratung in ihrer Behandlung depressiver Patienten deutlich verbesserten (2000). Bezug nehmend auf diese Studienergebnisse bekräftigen diese Fallbetrachtungen die Rolle der Giftinformationszentren in Hinblick auf Einzelfallentscheidungen bezüglich nicht routinemäßig angewandten Therapien von Vergiftungen.

4.3 Compliance bezüglich sekundärer Giftentfernung

4.3.1 Maßnahmen der sekundären Giftentfernung

Unter einer sekundären Giftentfernung werden Maßnahmen zusammengefasst, die eine bereits resorbierte Substanz aus dem Blutkreislauf eliminieren. Neben der Hämodialyse und der Hämoperfusion sind in den vergangenen 40 Jahren noch einige weitere Maßnahmen zur gesteigerten Noxelenimation vorgestellt worden. Zu nennen sind die Urinalkalisierung, die Peritonealdialyse, die Blutaustauschtransfusion, der Plasmaaustausch, die kontinuierliche arteriovenöse und venovenöse Hämodiafiltration, die wiederholte orale Medizinalkohlegabe sowie das MARS-Verfahren (molecular adsorbent recirculation system), eine Albumin-Dialyse, die zur Überbrückung bei anstehenden Lebertransplantationen eingesetzt wird (Jaeger 2004; Saliba 2006).

4.3.2 Die Hämodialyse

Die Hämodialyse basiert auf dem osmotischen Prinzip der semipermeablen Membran. Die Poren in der Filtermembran erlauben eine Passage kleiner Moleküle wie Wasser, Elektrolyte und harnpflichtiger Substanzen vom Blut in die für den Patienten individuell aufbereitete Dialyselösung. Große Moleküle wie Proteine und zelluläre Blutbestandteile werden zurückgehalten. Die Dialysierbarkeit einer Substanz ist einerseits abhängig von ihrer Molekülgröße, Wasserlöslichkeit, Verteilungsvolumen und ihrer Proteinbindung, andererseits aber auch von den physischen und technischen Gegebenheiten wie Flussrate des Blutes, der Dialyseflüssigkeit und Oberfläche sowie Porengröße der Dialysemembran (Kierdorf 2000).

4.3.2.1 Die Dialyse-Indikation bei Vergiftungen im Wandel der Zeit

Der Einsatz der Hämodialyse für die Behandlung humaner Intoxikationen wurde erstmals 1955 als Falldokumentation eines Patienten mit Acetylsalicylsäure-Vergiftung veröffentlicht. Zunehmend eingesetzt wurde das Dialyseverfahren bei Vergiftungen mit unterschiedlichen Substanzen, die man als dialysierbar erachtete. Die Kriterien für den erfolgreichen Einsatz extrakorporaler Entgiftungsverfahren wie Dialyse wandelten sich im Laufe der Zeit. Während in den 1970er und 1980er Jahren eine Absenkung der Plasmakonzentration und Plasmahalbwertszeit sowie die renale Ausscheidung entscheidend waren, werden heute zunehmend die Spontanausscheidungsrate des Körpers im Vergleich zu den sekundären Gifteliminationsverfahren, die individuelle Toxinbelastung sowie die Menge der ingestierten Substanz als Kriterien zu Rate gezogen. Für viele Noxen konnte die extrakorporale Giftelimination durch Hämodialyse trotz Absenkung der Serumkonzentration keine Verbesserung des klinischen Verlaufs und der Sterblichkeit erzielen, wie z. B. bei Amatoxin- und Paraquat-Vergiftungen. Unter Beachtung dieser Kriterien reduzierten sich die Indikationen für eine Dialysebehandlung. Substanzen, für die eine Evidenz bezüglich der Verbesserung des klinischen Verlaufs und der Sterblichkeit durch dieses Verfahren gezeigt werden konnten, sind Methanol, Lithium und Salicylate (Jaeger 2004; Eyer et al. 2006; de Pont 2007; Zilker 2008).

4.3.2.2 Dialyse in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung war in 47 Fällen mindestens eine Maßnahme der sekundären Giftentfernung empfohlen worden. In elf Fällen handelte es sich dabei um eine Hämodialyse.

In acht dieser elf Fälle wurde die empfohlene Hämodialyse durchgeführt. Sieben Fälle wurden anhand der beschriebenen Symptomatik als schwer eingestuft, ein Patient verstarb.

In den folgenden Abschnitten werden die Empfehlungen einer Dialyse hinsichtlich ihrer noxen- und symptombezogenen Indikationen unterteilt und jeweils näher erläutert.

4.3.2.3 Dialyse als noxenspezifische Maßnahme zur sekundären Giftentfernung

- Lithium (drei Fälle)
- ethylenglykolhaltiges Frostschutzmittel (ein Fall)

Diskussion

- Acetylsalicylsäure (ein Fall)
- Chloralhydrat (ein Fall)
- Phenobarbital (ein Fall)

4.3.2.4 Dialyse bei Lithium-Vergiftung

Lithium, das zur Prophylaxe akuter Episoden bei bipolaren Störungen eingesetzt wird (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde 2012), ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite bei Überdosierungen (chronisch und akut) eine ernst zu nehmende Noxe. Eine Lithium-Intoxikation hat ein erhebliches Risiko für neurologische Folgeschäden und kann unbehandelt tödlich sein. Mit hoher Evidenz stellt die Hämodialyse das Therapieverfahren der Wahl zur sekundären Gifentfernung im Rahmen der Behandlung einer Lithiumintoxikation dar. Die Indikation, diese Maßnahme durchzuführen wird in der Literatur nicht einheitlich gesehen (Jacobsen 1987; Wilting et al. 2009). Eine zentralnervöse Symptomatik wie Desorientiertheit, Stupor, Koma und Krampfanfälle stellen Indikationen dar (de Pont 2007).

In dieser Untersuchung wurde in drei Lithium-Intoxikationsfällen eine Dialyse empfohlen. In allen Fällen waren bei erhöhten Lithium-Serumspiegeln eine entsprechend mittelschwere neurologische Symptomatik beschrieben worden, die in der Zusammenschau mit der Vergiftungsmodalität (akut suizidal auf eine bestehende Dauermedikation) eine Dialyse-Behandlung erforderten (Jaeger et al. 1993; Jaeger 2004). In zwei Fällen wurde die empfohlene Dialyse-Behandlung durchgeführt. Die Patienten konnten symptomlos nach 48 und 72 Stunden in die Psychiatrie verlegt werden. In einem Fall wurde die Hämodialyse mit Verweis auf die fehlenden apparativen Möglichkeiten der Klinik nicht durchgeführt. Eine Verschlechterung der Symptomatik im Verlauf der stationären Behandlung war nicht berichtet worden. Die stationäre Behandlungsdauer betrug sieben Tage.

4.3.2.5 Dialyse bei Ethylenglykol-Vergiftung

Die toxische Wirkung des Ethylenglykols beruht auf den Metaboliten, dem Glykolaldehyd, dem Glykolat und dem Oxalat. Das Zusammenwirken einer schweren metabolischen Azidose, ausgelöst durch Glykolsäure, sowie Präzipitation von Calciumoxalatkristallen in den Nierentubuli sind unter anderem für die Toxizität verantwortlich. Der zweiphasige Verlauf dieser Vergiftung ist gekennzeichnet durch Somnolenz und Rauschzustände, gefolgt von einer schweren metabolischen Azidose und akutem Nierenversagen. Ethylenglykol und der Hauptmetabolit, das Glykolat, können sehr wirksam dialysiert werden. Die Hämodialyse ist bei bereits eingetretenem Nierenversagen die einzige Möglichkeit, diese beiden Stoffe zu eliminieren und darüber hinaus eine Korrektur des Säurebasenhaushalts und der Elektrolyte zu erreichen (Zilker 2008; Müller et al. 2009).

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine schwere Ethylenglykol-Vergiftung nachverfolgt. Aufgrund der bereits eingetretenen schweren zentralnervösen Symptomatik und der Entgleisung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts wurde seitens des GIZ-Nord eine Kombination aus Hämodialyse und Antidot-Behandlung mit dem Alkoholdehydrogenase-Hemmer 4-

Methylpyrazol empfohlen. Die Hämodialyse wurde wie empfohlen durchgeführt. Der Patient erlitt bei bereits eingetretener Tubulus-Schädigung eine bleibende Niereninsuffizienz.

4.3.2.6 Dialyse bei Acetylsalicylsäure-Vergiftung

Salicylat-Intoxikationen können je nach Serumkonzentration klinische Symptome wie leichte Hyperventilation bis hin zum Koma mit schwerer Stoffwechsellage, vor allem eine ausgeprägte metabolische Azidose, hervorrufen. Eine Dosis von 500 mg Acetylsalicylsäure/kg KG ist für einen Erwachsenen als potentiell letal einzustufen. Neben der Harnalkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat sollte bei schweren Vergiftungen der Einsatz einer Hämodialyse erwogen werden, da so neben der sekundären Giftentfernung auch begleitende Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes therapiert werden können (Reblin 1998; Zilker 2008).

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde in einem Fall einer schweren Salicylatvergiftung eine Dialyse empfohlen und seitens des behandelnden Arztes durchgeführt. Durch eine beatmungspflichtige Staphylokokken-Pneumonie wurde der stationäre Aufenthalt auf dreißig Tage verlängert.

4.3.2.7 Dialyse bei Chloralhydrat-Vergiftung

Vergiftungen mit dem Sedativum Chloralhydrat können neben schwerer ZNS-Depression zu einer Myokard-Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen mit schweren, teilweise unberechenbaren Arrhythmien führen. Bei persistierender Hypotension und therapieresistenten Herzrhythmusstörungen wird daher die Durchführung einer Hämodialyse empfohlen, die den aktiven Hauptmetaboliten Trichlorethanol eliminieren und letale Verläufe verhindern kann (Ludwigs et al. 1996; Sing et al. 1996; Wong et al. 2009; Nelson et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung wurde im Fall einer schweren Chloralhydrat-Vergiftung eine Dialyse empfohlen. Der Empfehlung wurde nicht gefolgt. Eine Begründung seitens der behandelnden Ärzte wurde nicht genannt. Der Patient zeigte schwere kardiale Symptome und musste im Verlauf mehrfach reanimiert werden. Nach Aussage des behandelnden Arztes konnten die Herzrhythmusstörungen mit Hilfe eines Schrittmachers beherrscht werden. Die schwere Symptomatik korrelierte mit hohen Trichlorethanol-Serumspiegeln.

4.3.2.8 Dialyse bei Barbiturat-Vergiftung

Barbiturat-Intoxikation mit schwerer klinischer Symptomatik stellen insbesondere bei älteren und respiratorisch vorgeschädigten Patienten eine Indikation für eine sekundäre Giftentfernung dar. Neben einer repetitiven Aktivkohlegabe und einer meist schlecht verfügbaren Aktivkohle-Hämoperfusion wird die Hämodialyse als effektive Behandlungsmaßnahme empfohlen (Jacobs und Brivet 2004; Roberts und Buckley 2011). So wurde auch bei einer schweren Phenobarbital-Intoxikation neben der repetitiven Aktivkohlegabe eine Hämodialyse empfohlen. Seitens der behandelnden Ärzte wurde diese Maßnahme nicht durchgeführt. Als Begründung wurde genannt, die klinische Symptomatik des Patienten unterschätzt zu haben.

Barbiturat-Vergiftungen sind durch ihren geringen therapeutischen Einsatz seltener geworden. Ihre Symptomatik und Behandlung sind daher Ärzten weniger vertraut (Hawton et al.

1980; Carlsten et al. 1999; Zilker 2008). Die Einzelfall-Betrachtung lässt den Schluss zu, dass behandelnde Ärzte in diesen Fällen eine zusätzliche Hilfestellung benötigen, beispielsweise durch Zusendung schriftlicher Informationen.

4.3.2.9 Dialyse als symptombezogene Therapie

In vier Fällen wurde eine Dialyse-Behandlung aufgrund akuter renaler Symptome bzw. schwerer Stoffwechsellentgleisungen empfohlen und in allen Fällen durchgeführt. Die ingestierten Noxen waren in diesen Fällen:

- glyphosathaltiges Herbizid (ein Fall)
- Paracetamol (ein Fall)
- Ibuprofen (ein Fall)
- Metformin (ein Fall)

Im Fall einer schweren Herbizid-Vergiftung konnte ein sekundäres Nierenversagen mittels Dialyse erfolgreich behandelt wurde. Im Rahmen einer Paracetamol-Intoxikation wurde aufgrund einer Rhabdomyolyse mit sekundärer Niereninsuffizienz erfolgreich dialysiert. Der Patient, der aufgrund einer Ibuprofen-Vergiftung stationär behandelt wurde, erlitt bei erstmalig diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ II eine schwere metabolische Entgleisung, die unter Dialyse-Therapie beherrscht werden konnte. Ein Patient erlitt im Rahmen einer Metformin-Intoxikation eine schwere Laktatazidose und verstarb trotz Dialyse-Therapie nach zwei Tagen.

4.3.3 Die Hämo-perfusion als Maßnahme der sekundären Giftentfernung

Wird eine körperfremde Substanz durch Medizinalkohle adsorbiert, so ist die Hämo-perfusion theoretisch eine geeignete Möglichkeit, eine solche Substanz aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Während einer solchen Behandlung wird Blut durch eine Kartusche gepumpt, die Aktivkohle oder Kohlenstoff mit einer sehr großen Adsorptionsfläche enthält. Das Adsorptionsmittel ist überzogen mit einer Polymermembran aus Cellulose-Acetat. Indem auf diese Weise der direkte Blutkontakt verhindert und Kohle-Embolisationen vermieden werden, wird die Verträglichkeit dieser Methode verbessert. Der Vorteil gegenüber der Hämodialyse ist, dass diese nicht durch eine hohe Plasmaproteinbindung eingeschränkt wird. Die Entgiftungskapazität ist mit der Hämodialyse vergleichbar. In der Vergangenheit wurde die Hämo-perfusion im Vergleich zur Dialyse als bevorzugte Methode bei Intoxikationen mit Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Theophyllin angesehen (Park et al. 1983; de Pont 2007). Neue Verbesserungen in der Dialysetechnik wie Hochdurchfluss-Membranen lassen die Hämodialyse gleichwertig erscheinen. Durch Kombination beider Techniken ließ sich bei einigen Medikamenten wie Carbamazepin, Procainamid und Theophyllin eine weitere Steigerung in der sekundären Giftentfernung erzielen. Geringe Verfügbarkeit, eingeschränkte Haltbarkeit und die hohen Kosten der Kartuschen schränken den Einsatz der Hämo-perfusion ein (Nelson et al. 2010).

4.3.3.1 Hämoperfusion in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Hämoperfusion in zwei Theophyllinvergiftungsfällen empfohlen und in einem Fall durchgeführt.

In einem Fall wurde die Hämoperfusion bei einer schwangeren Patientin empfohlen, die sich in der Notaufnahme kurze Zeit nach Einnahme der Tabletten symptomlos vorstellte. In dem zweiten Fall handelte es sich um die Einnahme einer überhöhten Theophyllin-Dosis über einen längeren Zeitraum. Der Patient zeigte initial mittelgradige Symptome.

In dem Fall der schwangeren Patientin wurde die empfohlene Hämoperfusion durchgeführt. Sie entwickelte im Behandlungsverlauf leichtgradige Symptome und konnte nach vier Tagen entlassen werden. In dem zweiten Fall wurde die Hämoperfusion nicht durchgeführt. Gründe dafür wurden nicht genannt. Der Patient verstarb am zweiten Behandlungstag. In beiden Fällen war neben der Hämoperfusion die repetitive Aktivkohlegabe empfohlen und von den behandelnden Ärzten auch durchgeführt worden.

4.3.4 Repetitive Aktivkohlegabe als Maßnahme der sekundären Giftentfernung

Wiederholt oral verabreichte Medizinalkohle stellt die wichtigste Maßnahme der sekundären Giftelimination dar. Ihr Wirkprinzip beruht einerseits darauf, dass ein Konzentrationsgradient zwischen Blut und Darmlumen durch Auskleidung der Darmschleimhaut mit Medizinalkohle, auch „gastrointestinale Hämoperfusion“ genannt, geschaffen wird. Weiterhin kann eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch wiederholte Aktivkohlegaben für Substanzen wie Phenobarbital erreicht werden, die durch die Galle in den Darm sezerniert werden (Wakabayashi et al. 1994). Für einige Substanzen wie Carbamazepin, Phenobarbital, Dapson, Chinin, Theophyllin ist die Wirksamkeit mit einer Reduktion der Eliminationshalbwertszeit um mehr als 60% belegt (Kupferschmidt et al. 2009). Für weitere Substanzen wie Digitalis konnte ebenfalls eine Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit durch diese Maßnahme gesehen werden. Eine generelle Empfehlung kann aufgrund zu geringer Datenlage nicht gegeben werden (American Academy of Clinical Toxicology und European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists 1999). Die Dosierung beträgt für Erwachsene alle zwei Stunden 25g Aktivkohle in wässriger Suspension (Kupferschmidt et al. 2009).

4.3.5 Die wiederholte Aktivkohlegabe in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurde in 20 Fällen zur sekundären Giftelimination die wiederholte Verabreichung von Aktivkohle-Suspension empfohlen und in 14 Fällen durchgeführt.

In sieben Fällen wurde diese Maßnahme empfohlen, bei denen die Hauptnoxe der Wirkstoff Carbamazepin darstellte. In drei Fällen wurde die Empfehlung nicht durchgeführt. Alle drei Fälle zeigten initial nur leichte Symptome. Eine klinische Verschlechterung wurde in einem Fall berichtet. Mangelnde Patienten-Compliance, Aspirationsgefahr und ein Missverstehen dieser Maßnahme als primäre Giftentfernung wurden als Begründung für die Unterlassung dieser Maßnahme genannt.

In fünf Barbiturat-Vergiftungsfällen wurde die repetitive Aktivkohlegabe empfohlen und in vier Fällen durchgeführt. Mangelnde Patienten-Compliance wurde als Grund genannt, die Aktivkohle nicht verabreicht zu haben. Eine Verschlechterung der mittelschweren Symptomatik wurde nicht berichtet.

Bei zwei Theophyllin-Vergiftungen wurde die empfohlene wiederholte Aktivkohlegabe durchgeführt. In einem Fall handelte es sich um eine schwangere Frau ohne Initialsymptomatik, die im Verlauf leichte Symptome zeigte. In einem Fall eines Patienten mit mittelgradiger Initialsymptomatik verstarb dieser nach zwei Tagen an zunehmender kardialer Dekompensation.

Bei drei Digitalis-Intoxikationen wurde diese Maßnahme empfohlen und in zwei Fällen durchgeführt. Zwei Patienten zeigten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mittelgradige, ein Patient bereits schwere Symptome. Im Verlauf entwickelten alle Patienten schwere Symptome, ein Patient mit fortgeschrittener maligner Tumorerkrankung verstarb nach sieben Tagen. In diesem Fall wurde die wiederholte Aktivkohlegabe mit Verweis auf die infauste Prognose des Patienten nicht durchgeführt.

In zwei Vergiftungsfällen mit einer unbekanntem Menge Fingerhutsamen und Pflanzenteilen der Herbstzeitlose, die beide Cardenolidglykoside enthalten, wurde die wiederholte Verabreichung von Aktivkohle empfohlen und von den behandelnden Ärzten auch durchgeführt. In einem Fall blieb die Patientin symptomlos. In dem zweiten Fall entwickelte die Patientin bradykarde Herzrhythmusstörungen. Unter zusätzlicher Gabe des Digitalis-Antidots wurde Symptomfreiheit erzielt.

In elf Prozent der Fälle wurde die repetitive Aktivkohlegabe empfohlen. Insgesamt konnte bei den 20 Fällen, in denen eine wiederholte Verabreichung von Aktivkohle-Suspension empfohlen wurde, eine Compliance von 71% gesehen werden. Die gute Verfügbarkeit und die relativ einfache Anwendung machen diese Gifteliminationsmaßnahme auch für kleinere Kliniken praktikabel. Zentralnervöse oder kardiale Symptome im Verlauf der Behandlung können die Durchführbarkeit dieser Maßnahme erschweren.

4.3.5.1 Die Harnalkalisierung

Die Anhebung des Urin-pH fördert die renale Ausscheidung von Substanzen, die als leichte Säuren unverändert oder metabolisiert über die Nieren ausgeschieden werden (Kupferschmidt et al. 2009). Eine klare Indikation wurde 2004 von Proudfoot et al. im Journal of Clinical Toxicology für die mittelschwere bis schwere Salicylat-Intoxikation definiert. Eine Urin-Alkalisierung bei einer Phenobarbital-Intoxikation führt zwar zu einer beschleunigten Ausscheidung, die wiederholte Aktivkohlegabe ist aber als eliminationsfördernde Maßnahme vorzuziehen. Empfohlen wird die intravenöse Gabe von Natriumhydrogencarbonat bis zu einem Urin-pH zwischen 7,5 und 8,5. Eine gute Hydrierung des Patienten sollte dabei gewährleistet sein. Serum-Kalium sollte aufgrund möglicher Hypokaliämien engmaschig kontrolliert werden (Prescott et al. 1982; Kupferschmidt 2004; Proudfoot et al. 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in zehn Fällen eine Urinalkalisierung empfohlen und in fünf Fällen durchgeführt. In den folgenden Abschnitten werden diese Fälle näher erläutert.

Diskussion

4.3.5.1.1 Harnalkalisierung bei Salicylatvergiftung

In fünf Fällen wurde diese Maßnahme bei einem Acetylsalicylsäure-Präparat empfohlen und in drei Fällen durchgeführt. In allen Fällen wurde seitens der anrufenden Ärzte den Beratern eine Dosis mitgeteilt, die mindestens eine mittelschwere Salicylat-Vergiftung annehmen ließ. Seitens der behandelnden Ärzte wurden keine Gründe für die Nicht-Durchführung dieser Maßnahme genannt.

4.3.5.1.2 Harnalkalisierung bei Phenobarbital-Vergiftung

In fünf Barbiturat-Intoxikationsfällen wurden zusätzlich zu einer wiederholten Aktivkohlegabe die Harnalkalisierung empfohlen und in zwei Fällen durchgeführt. Initial zeigten davon drei Fälle eine schwere und zwei Fälle eine mittelschwere Symptomatik. Alle fünf Fälle blieben klinisch stabil. Gründe für die Nicht-Durchführung dieser Maßnahme konnten nicht eruiert werden.

4.4 Compliance bezüglich spezifisch wirksamer Antidota

Der Einsatz spezifisch wirksamer Antidota (antidotum lat. „Gegenmittel“) zielt auf die Reduktion der Giftwirkung, sei es durch Verdrängung des Giftes vom Rezeptor oder durch eine beschleunigte Noxen-Elimination (Kupferschmidt et al. 2009).

Für die meisten Vergiftungen existiert keine Therapie mit einem Antidot. Umso wichtiger ist die Bereitstellung von spezifisch wirksamen Antidota bei den Vergiftungen, für die deren Einsatz lebensrettend ist.

Schwierigkeiten beim Einsatz von Antidota bereitet die oft fehlende Routine in der Anwendung. Weiterhin sind viele Antidota als Arzneimittel nicht regulär zugelassen und nicht durchgehend lieferbar. Als Beispiel hierfür sei die oft aufwändige Logistik in der Beschaffung des Antidots 4-Methylpyrazol bei Ethylenglykol-Vergiftungen (vorwiegend bei Frostschutzmittelvergiftungen) zu nennen, das nur in wenigen Zentren bevorratet wird (Schwerk et al. 2007; Kupferschmidt et al. 2009).

Die aktuellen gebräuchlichen Antidota werden auf der Home-Page des GIZ-Nord aufgelistet und regelmäßig aktualisiert (Desel 2013c). Die Antidota, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung vom GIZ-Nord empfohlen wurden, werden im Folgenden aufgeführt.

4.4.1 Acetylcystein bei Paracetamol-Vergiftung

Für die leberschädigende Wirkung von Paracetamol ist hauptsächlich der Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimid (NAPQI) verantwortlich. Seine kovalente Bindung an Zysteingruppen von Zell-Strukturproteinen bewirkt einen Calciumeinstrom und damit den Zelluntergang. Unter therapeutischer Dosierung wird Paracetamol vorwiegend an Sulfat und Glukuronsäure gebunden. Die in geringem Maß entstehenden toxischen Metaboliten werden durch Glutathion inaktiviert. Ab einer Überdosis von 150 mg/kg Körpergewicht erreicht die Konjugation an Sulfat und Glukuronsäure eine Sättigung. Die körpereigenen Glutathion-Reserven werden verbraucht und können NAPQI nicht mehr ausreichend inaktivieren.

Acetylcystein stimuliert die hepatische Glutathion-Synthese durch seine Kondensation mit Glycin und Glutaminsäure und verhindert so eine Leberzellschädigung (Beckett et al. 1990; Zilker 2008). Bei bereits eingetretenem Leberschaden kann ACC durch Verbesserung der Hämodynamik und des Sauerstoffverbrauchs einer weiteren Leberzellschädigung entgegenwirken. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Bedeutsam scheint das Abfangen freier Radikale und Veränderungen im hepatischen Blutfluss zu sein.

ACC kann oral und intravenös verabreicht werden. Auch die intravenöse Verabreichung hoher ACC-Dosen ist nur mit wenigen Nebenwirkungen vergesellschaftet. Die in etwa 5% auftretenden allergischen Reaktionen können durch eine entsprechende Therapie beherrscht werden (Jones 1998; Kerr et al. 2005; Heard 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in 18 Fällen bei dringendem Verdacht auf eine Paracetamol-Vergiftung die intravenöse Verabreichung von N-Acetylcystein empfohlen. In allen 18 Fällen wurde das Antidot wie empfohlen verabreicht. In zwei Fällen wurde ACC erfolgreich bei bereits eingetretenem Leberzellschaden angewendet. Das gute Verträglichkeits- und Wirkprofil, die unkomplizierte Anwendbarkeit und gute Verfügbarkeit von ACC bedingen die hohe Anwender-Compliance, die sich auch in dem Ergebnis der vorliegenden Studie widerspiegelt (Keays et al. 1991).

4.4.2 Digitalis-Antidot bei Vergiftungen mit Digitalis-Glykosiden

Seit dem frühen 20. Jahrhundert bis in die 1980er-Jahre waren Vergiftungen mit Digitalis-Glykosiden aufgrund des hohen Einsatzes nicht selten. Der Rückgang der Verschreibungen führte dazu, dass solche Intoxikationen seltener geworden sind. Schwere Digitalis-Intoxikationen, meist suizidal intendiert, haben eine Letalität von bis zu 50%. 1976 wurde der erste Patient mit einer schweren Digitalis-Vergiftung unter Verwendung von Digoxin-spezifischen Antikörper-Fragmenten (Digi-Fab) erfolgreich therapiert. Mit Einführung dieses Digitalis-Antikörpers konnte die Sterblichkeit auf 5% reduziert werden (Chan und Buckley 2014). Die polyklonalen IgG-Antikörper, die durch Immunisierung von Schafen gewonnen werden und durch Papain in Fab-Fragmente gespalten werden, binden an Digoxin und Digitoxin. Sie müssen intravenös verabreicht werden und sind so in der Lage, extrazelluläres Digitalis von der Membranoberfläche der Kalium-Natrium-ATPase abziehen und so seinen proarrhythmogenen Effekten entgegenzuwirken.

Indikationen für die Digitalis-Antikörper-Therapie sind mittelschwere bis schwere Digitalisvergiftungen. Eine absolute Notwendigkeit für ihren Einsatz besteht bei lebensbedrohlichen Arrhythmien, AV-Blockierungen Grad II und III sowie einer Hyperkaliämie. Weitere Indikationen sind ein Patientenalter über 55 Jahre, eine bestehende Niereninsuffizienz und die Aufnahme einer potentiell letalen Dosis (Zilker 2008).

Der Einsatz dieses Antidots wird auch bei schweren, meist suizidal intendierten Vergiftungen mit Pflanzen empfohlen, die herzaktive Cardenolidglykoside enthalten, wie Eibennadeln (*Taxus baccata*), Fingerhut (*Digitalis sp*) und Oleander (*Nerium oleander*) (Kupper und Reichert 2009; Acquarone-Greiwe et al. 2010; Egli 2013). Der hohe Preis und die nicht in allen Kliniken gewährleistete Verfügbarkeit können dazu führen, dass durch eine abwartende Haltung oder

den völligen Verzicht auf dieses Antidot lebensbedrohliche Situationen für den Patienten entstehen können (Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in sieben Fällen der Einsatz des Digitalis-Antidots empfohlen und in vier Fällen durchgeführt.

Die Umsetzung des empfohlenen Digitalis-Antidot-Einsatzes war bezogen auf die Noxe unterschiedlich. In zwei Fällen mit pflanzlichen herzwirksamen Cardenolidglykosiden (Fingerhutsamen und Sud aus Eiben-Blättern) wurde das Digitalis-Antidot gemäß der Empfehlung verabreicht. In dem Fall der Fingerhut-Intoxikation besserte sich die initial beschriebene Bradykardie. Die Patientin, die angegeben hatte, Eibensud in potentiell letaler Dosis getrunken zu haben, entwickelte zu keiner Zeit Symptome. Bei vier Intoxikationsfällen mit Digitalis als Arzneistoff wurde in einem Fall der empfohlene Antidot-Einsatz durchgeführt. Begründet wurde dies in zwei Fällen mit der Befolgung oberärztlicher Anordnung und in einem Fall mit einer infausten Tumorerkrankung der Patientin. Diese verstarb sieben Stunden nach der stationären Aufnahme.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Compliance hinsichtlich der Antidot-Therapie einer Digitalis-Intoxikation geringer ist, als die bewiesene hohe Wirksamkeit vermuten lässt. Der hohe Preis und die eingeschränkte Verfügbarkeit dieses Antidots scheinen ärztliche Compliance in nicht unerheblichem Maß zu beeinflussen.

4.4.3 Antidota bei Vergiftungen mit Betarezeptorenblockern und Calciumantagonisten

In der vorliegenden Studie wurde in sechs Vergiftungsfällen (drei Betarezeptorenblocker- und drei Calciumkanalblocker-Vergiftungen) mindestens eines der in den Abschnitten 4.4.3.1-4.4.3.4 dargestellten Antidote empfohlen und in vier Fällen verabreicht. Vier Fälle zeigten im Verlauf schwere, zwei mittelgradige Symptome. In vier Fällen wurden die empfohlenen Antidota auch verabreicht. In allen Fällen wurde Glucagon oder Insulin/Glucose in Kombination mit Vasopressoren empfohlen. Betablocker und Calciumantagonisten stellen in den USA einen 40%igen Anteil aller medikamentösen Vergiftungen dar und bilden mit 65% einen Großteil aller Todesfälle, die durch kardiovaskulär wirksame Medikamente verursacht worden sind.

Trotz unterschiedlicher pharmakologischer Wirkungsweise sind die Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem ähnlich. Calciumantagonisten binden an die α -Untereinheit des L-Calciumkanal-Typs und hemmen so den Calcium-Einstrom in die Myokard- und Gefäßmuskelzellen. Dies führt zu einer Depolarisationshemmung im Sinus- und AV-Knoten sowie zu einer Kontraktionsverminderung der Herzmuskelzellen. Klinisch äußert sich eine schwere Intoxikation in Bradykardien, AV-Blockierungen und Hypotonie bis hin zum Schock (Ojetti et al. 2005; Zilker 2008).

Betarezeptorenblocker senken das intrazelluläre cAMP und dadurch die intrazelluläre Calciumkonzentration. In Kombination mit der Hemmung des schnellen Natriumkanals führen sie in Überdosis zu einer Symptomatik mit Sinusbradykardie, AV-Blockierungen, QRS-Verbreiterungen und substanzabhängig teilweise zu Torsade-de-Pointes-Tachykardien. Direkte zentralnervöse Wirkungen mit komatösen Zuständen und kurzen Krampfanfällen werden vor allem bei lipophilen Betablockern beobachtet (Ojetti et al. 2005).

Therapie: Neben unspezifischen Maßnahmen wie Volumengabe, Einsatz von Atropin und Vasopressoren kommen bei der Therapie von Betablocker- und Calciumantagonisten folgende spezifische Antidota zum Einsatz:

4.4.3.1 *Calcium*

Calcium wird bei leichter bis mäßiger Überdosierung von Calciumkanalblockern angewendet. Das Wirkprinzip ist die intrazelluläre Calciumerhöhung in nicht blockierten Calciumkanal-Subtypen. Bei schweren Intoxikationen sollte diese Maßnahme nur in Kombination mit anderen Therapien wie Einsatz von Vasopressoren und externem Schrittmacher erfolgen (Degrandi et al. 2012).

4.4.3.2 *Insulin/Glucose*

Im kardiogenen Schock bewirkt Insulin am Herzen eine positive Inotropie und eine verbesserte mechanische Herzleistung. Das hypothetische Wirkprinzip ist die verbesserte myokardiale Sauerstoffnutzung durch Umstellung von Fettsäureoxidation auf Glucoseverstoffwechslung. Die Erfahrungen mit dieser Therapie sind bei Vergiftungen mit Calciumkanalblockern bisher nur gering. Aufgrund tierexperimentell beobachteter positiver Effekte wird diese Therapie auch bei Vergiftungen mit Betablockern empfohlen (Bailey 2003; Zilker 2008; Degrandi et al. 2012)

4.4.3.3 *Glucagon*

Glucagon bewirkt am Myokard über die Erhöhung des intrazellulären cAMP eine gesteigerte Inotropie und Chronotropie und wird in der Therapie von Betablocker-Vergiftungen gelegentlich eingesetzt. In Einzelfällen wurde eine Verbesserung der Bradykardie bei Calciumkanalblocker-Überdosierung berichtet (Love et al. 1998).

4.4.3.4 *Lipidemulsionstherapie*

Im Tierversuch mit Verapamil konnte durch die frühe intravenöse Gabe einer 20%igen Fettemulsion ein positiver Einfluss auf die Überlebensrate, den arteriellen Mitteldruck und die Herzfrequenz erzielt werden. Drei mögliche Wirkprinzipien kommen hierbei in Betracht: Die Umverteilung von fettlöslichen Calciumantagonisten in die Lipidpartikel, ein verbesserter Fettsäuretransport der Mitochondrien und eine mögliche Aktivierung der Calciumionenkanäle (Bailey 2003; Bania et al. 2007; Degrandi et al. 2012). Die Fettemulsion wird in Kliniken zur parenteralen Ernährung verwendet und steht daher für die Anwendung als Antidot jederzeit zur Verfügung (Fachinformation 2014a).

Trotz der relativ geringen Anzahl mit insgesamt sechs Fällen zeigt doch die vorliegende Untersuchung, dass die Compliance hinsichtlich des Einsatzes mehrerer spezifischer Antidota bei Vergiftungen mit Betarezeptoren- und Calciumkanalblockern relativ hoch ist, bedenkt man, dass eine ausreichende Bevorratung von Glucagon nicht in allen Kliniken gegeben ist. St-Onge et al. publizierten 2012 eine Untersuchung, in der eine niedrige Compliance (58%) gegenüber den Empfehlungen kanadischer Giftinformationszentren in 103 Vergiftungsfällen mit Calcium-

kanalblockern gezeigt wurde (St-Onge et al. 2012). Die hier vorliegende niedrige Fallzahl erlaubt keinen direkten Vergleich mit dieser Studie, zeigt aber bei den überwiegend schweren Verläufen die Relevanz der Giftinformationzentren als wichtigen Konsiliarius, Klinikärzte bei umfangreichen Vergiftungstherapien zu unterstützen.

4.4.3.5 4-Methylpyrazol (4-Methylpyrazol) bei Ethylenglykol- und Methanol-Intoxikationen

Ethylenglykol ist in den meisten Frostschutzmitteln enthalten. Seine organschädigende Wirkung wird hervorgerufen durch die Metabolisierung zu toxischen Metaboliten („Giftung“) und kann, wie im Abschnitt 4.3.2.5 dargestellt, neben einer vorübergehenden ZNS-Depression, zu Elektrolytentgleisungen, metabolischer Azidose und zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. Bei Ingestion ist es ab einer Serum-Konzentration von 200mg/l potentiell letal und stellt nach den AACCT-Empfehlungen eine Indikation für die Gabe des potenten Alkoholdehydrogenase-Hemmers 4-Methylpyrazol (Fomepizol) dar (Fachinformation 2011). Dieses Antidot ist aufgrund seines im Vergleich zu Ethanol wirksameren und nebenwirkungsärmeren Wirkprofils (insbesondere keine ZNS-Depression), der einfacheren Applikation und seiner vorhersagbaren Pharmakokinetik heute Therapie der Wahl bei Glykol-Vergiftungen. Ähnlich gestaltet sich die Therapie bei Vergiftungen durch Methanol, das ebenfalls erst durch Metabolisierung (zu Ameisensäure) toxisch wirkt. Analog zu Ethylenglykol wird auch hier 4-Methylpyrazol bei zeitnaher Applikation als Monotherapie empfohlen. Teure und personalintensive Dialysebehandlungen (zeitgleich mit Ethanol-Applikationen) können so vermieden werden (Zakharov et al. 2014). Dennoch stellt seine oft aufwändige Beschaffung Kliniken vor eine logistische Herausforderung, so dass die weniger wirksamere und risikoreichere Ethanol-Therapie häufig favorisiert wird (Barceloux et al. 1999; Caravati et al. 2004; Mycyk et al. 2006; Schwerk et al. 2007).

4.4.3.6 4-Methylpyrazol in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurde in drei Fällen das Antidot 4-Methylpyrazol empfohlen und in zwei Fällen durchgeführt. Es handelte dabei um zwei Vergiftungsfälle mit Ethylenglykol und eine Methanol-Vergiftung.

In einem Fall wurde von einem erwachsenen Patienten in suizidaler Absicht eine potentiell letale Menge Kühlerfrostschutzmittel getrunken. Zum Zeitpunkt des ersten Telefonkontakts mit dem GIZ-Nord zeigte der Patient bereits schwere Symptome. Im zweiten Fall handelte es sich um ein Kleinkind, das eine toxische Menge eines Ethylenglykol-haltigen Produktes akzidentell ingestiert hatte. Auch hier zeigte das Kind bereits eine azidotische Stoffwechsellage. Im Fall der akzidentellen Ingestion des Kindes wurde das empfohlene Antidot 4-Methylpyrazol verabreicht. Nach Aussage des behandelnden Arztes wurde unter dieser Therapie eine komplette Restitution erreicht. Im Fall der suizidal intendierten Kühlerfrostschutz-Ingestion wurde die Therapie mit 4-Methylpyrazol nicht verabreicht. Stattdessen erfolgte eine intravenöse Ethanoltherapie gefolgt von einer Dialysebehandlung. Der Patient überlebte mit dem Residualschaden einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Im Fall der suizidal intendierten Methanol-Vergiftung wurde statt der c-Gabe eine Dialyse durchgeführt. Der Patient wurde nach 24 Stunden in die Psychiatrie verlegt.

Wenn auch in geringer Fallzahl, so wird auch hier die Notwendigkeit deutlich, hochwirksame Antidota flächendeckend zu bevorraten. Residualschäden und kostenintensive Folgebehandlungen können so vermieden werden. Insbesondere bezüglich des Einsatzes von 4-Methylpyrazol lassen Fallbeschreibungen auch den späten Einsatz dieses Antidots lohnenswert erscheinen (Schwerk et al. 2007; Moestue et al. 2002; Velez et al. 2002). Umso wichtiger werden Bemühungen sein, eine suboptimale Compliance, die Mycyk et al. in einer 2006 veröffentlichten Studie beschrieben hatten, durch Unterstützung hinsichtlich einer zeitnahen Antidot-Beschaffung zu steigern (De Garbino et al. 1997; Good et al. 2002; Mycyk et al. 2006).

4.4.3.7 Silibinin bei Ingestion amatoxinhaltiger Pilze

Die meist akzidentell auftretende Ingestion von Amatoxin-haltigen Pilzen (in Nordeuropa am bekanntesten der Knollenblätterpilz) kann zu einem akuten Leberversagen mit letalem Ausgang führen. Dies bewirkt die Fähigkeit der Amatoxine, durch Blockierung der RNA-Polymerase II eine komplette Transkriptionshemmung herbeizuführen. Da analytische Methoden derzeit erst nach frühestens sechs Stunden aussagekräftig sind, ist aufgrund der schlechten Prognose bei zeitverzögerter Therapie ein schnelles therapeutisches Handeln erforderlich. Das bedeutet, dass jeder Ingestionsverdacht umgehend behandelt werden muss. Als pathognomonisch ist die lange Symptomlatenz bei einer Amatoxinvergiftung anzusehen. Die ausgeprägte gastrointestinale Symptomatik tritt meist erst nach 10-12 Stunden auf, gefolgt von einer symptomfreien Latenz mit dem anschließenden klinischen Bild eines akuten Leber- und Nierenversagens. Tierexperimentelle Daten haben gezeigt, dass Silibinin über das biliäre System die Aufnahme von Amatoxin in die Hepatozyten hemmt. In Deutschland wird neben intensivmedizinisch unterstützenden Maßnahmen die Antidot-Behandlung mit Silibinin empfohlen. Penicillin hatte diese Wirkung erst in hohen toxischen Dosen gezeigt, so dass diese Behandlung heute nicht mehr empfohlen wird. Die gute Verfügbarkeit des Antidots ermöglicht den Kliniken in der Regel einen zeitnahen Therapiebeginn (Enjalbert et al. 2002; Zilker 2008; Schenk und Reichert 2010; Fachinformation 2012; Oeckinghaus et al. 2012; Fachinformation 2015a).

4.4.3.8 Silibinin in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurde in zwei Fällen das Antidot Silibinin empfohlen. In beiden Fällen bestand aufgrund der typischen gastrointestinalen Symptomatik mit Latenz der hochgradige Verdacht auf eine Amatoxin-Vergiftung. Der Empfehlung des GIZ-Nord wurde in beiden Fällen Folge geleistet. Im ersten Fall konnte der Verdacht anhand der Urin-Analytik nicht bestätigt werden. Im zweiten Fall trat eine akute Leberschädigung auf. Aufgrund klinischer Besserung im Verlauf der Behandlung konnte eine Lebertransplantation vermieden werden.

Allein die zwei in der Untersuchung nachverfolgten Fälle zeigen eine gute Compliance hinsichtlich der Gabe dieses Antidots. Die zeitnahe Verabreichung ist aufgrund der spät einsetzenden Symptomatik in nur wenigen Fällen möglich. Umso entscheidender ist eine überzeugende Beratung der Giftzentralen, die Ärzte auf die Notwendigkeit hinzuweisen, dieses Antidot bereits im Verdachtsfall zeitnah zu verabreichen, ohne die Ergebnisse einer Labordiagnostik abzuwarten.

4.4.3.9 *Calciumfolinat bei Methotrexat-Überdosierung:*

Methotrexat ist als Antimetabolit den Gruppen der Zytostatika, Immunsuppressiva oder Antirheumatika zuzuordnen. Durch kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase hat MTX eine Folsäure-antagonistische Wirkung auf Zellen mit schneller Teilungsrate. Dosierungsfehler, Nierenfunktionsstörungen und genetisch bedingte Enzymvariationen können MTX-Intoxikationen mit lebensbedrohlicher Panzytopenie hervorrufen. Therapeutische Option ist neben der nephroprotektiven Urinalkalisierung und Hämodialyse bei Niereninsuffizienz vor allem die zeitnahe Gabe von Calciumfolinat (Fachinformation 2015b). Damit der Antifolat-Effekt des MTX erfolgreich antagonisiert werden kann, ist eine möglichst frühzeitige Gabe von Calciumfolinat erforderlich (Reich et al. 2011). Eine neue Therapie-Option ist bei Versagen von Calciumfolinat die Behandlung mit dem rekombinanten Enzym Glucarpidase, das Methotrexat zu dem atoxischen Metaboliten DAMPA metabolisiert (Schwartz 2008; Silas et al. 2008; Bebart et al. 2014).

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Antidot Calciumfolinat bei zwei Methotrexat-Intoxikationsfällen empfohlen. In beiden Fällen wurde das Antidot nicht verabreicht.

Im ersten Fall wurde nur eine leichte klinische Symptomatik berichtet. Im zweiten Fall wurden bereits zum Zeitpunkt des ersten Anrufs beim GIZ-Nord schwere Symptome berichtet. Die Nicht-Durchführung der empfohlenen Antidot-Gabe wurde im ersten Fall mit leichter Symptomatik mit einem Methotrexat-Serumspiegel unterhalb der toxischen Grenze begründet. Im zweiten Fall wurde mehrfach auf die Notwendigkeit der umgehenden Gabe des Antidots hingewiesen. Aufgrund sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten wurde die Information zusätzlich per Fax übermittelt. Der Patient verstarb an den Folgen der MTX-bedingten Panzytopenie.

Die vorliegenden Fälle dieser Untersuchung zeigen eine Problematik der Anrufer-Compliance auf. In beiden Fällen wurde die Labordiagnostik der zeitnahen Antidot-Gabe vorgezogen. Die Compliance-Problematik mit hohem Letalitätsrisiko zeigt Giftinformationszentren die Notwendigkeit, die behandelnden Ärzte eingehend darauf hinzuweisen, dass die zeitnahe Antidot-Therapie im Fall von potentiell schweren MTX-Überdosierungen Vorrang vor Diagnostik hat.

4.4.3.10 *Diazepam bei Chloroquin-Intoxikationen*

Das zur Behandlung der Malaria verwendete Medikament Chloroquin zeigt sowohl bei chronischer Einnahme als auch bei akuter Überdosierung kardiotoxische Effekte. Bei Mischintoxikationen mit Diazepam waren diese Effekte deutlich weniger ausgeprägt. Aufgrund nachfolgender tierexperimenteller Studien erlangte daher Diazepam einen Antidot-Status. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht abschließend geklärt. Die Therapieoption wird weiterhin diskutiert (Clemessy et al. 1996; Pruchnicki et al. 1996; Caravati et al. 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in zwei Fällen von suizidalen Chloroquin-Vergiftungen aufgrund drohender Herzrhythmusstörungen Diazepam in Kombination mit Katecholaminen empfohlen. In einem Fall war diese Therapiemaßnahme nicht durchgeführt worden. Dieser Patient entwickelte nach Aussage der behandelnden Ärzte schwere Symptome. Eine ge-

nauere Spezifizierung war nicht zu eruieren. Der andere Patient, dem Diazepam in empfohlener Dosierung verabreicht worden war, entwickelte nur eine leichte zentralnervöse Depression, die auch auf die Diazepam-Gabe zurückzuführen war.

Die geringe Fallzahl zeigt, dass Chloroquin-Vergiftungen zu den in Deutschland selten vorkommenden Vergiftungen zählen. Diazepam in hoher Dosierung als spezifisches Antidot bei drohenden Herzrhythmusstörungen einzusetzen, ist vielen Ärzten nicht geläufig (Altrock et al. 1997; Reddy und Sinna 2000). Daher ist es sinnvoll, aktuelle Empfehlungen bezüglich der Indikation und der Dosierung von Diazepam Ärzten schriftlich mittels Telefax oder E-Mail zukommen zu lassen.

4.4.3.11 Atropin und Obidoxim bei Organophosphat-Vergiftung

Organophosphate bewirken im Körper eine „endogene“ Acetylcholinvergiftung, indem sie die Aktivität der Cholinesterasen hemmen, die Acetylcholin in inaktives Cholin und Essigsäure spalten. Es resultiert ein typisches Vergiftungsbild, geprägt durch muskarin- und nikotinartige Wirkungen: Miosis, vermehrte Produktion von Tränen und Bronchialsekretet, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bradykardie (häufig mit initialer Tachykardie), Muskelkrämpfe, -schwäche und -faszikulationen. Zentralnervöse Symptome können sich als Cephalgien, Angstgefühl, Krampfanfälle, Atemdepression und Koma zeigen. Neben der symptomatischen Therapie kommt der Antidot-Gabe mit Atropin als Muskarinrezeptorblocker und dem Acetylcholinesterasereaktivator Obidoxim eine zentrale Bedeutung zu (Thiermann et al. 1999; Kierdorf 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in drei Fällen der Einsatz der Antidota Atropin und Obidoxim empfohlen. In einem dieser drei Fälle wurde die empfohlene Antidot-Gabe durchgeführt. Im Nachhinein konnten die Symptome ursächlich einem Myokardinfarkt zugeschrieben werden. In den beiden anderen Fällen waren die spezifischen Antidota nicht verabreicht worden. Hier zeigten beide Patienten eine schwere klinische Symptomatik, eine Vergiftung endete letal. Auf die Frage nach Gründen für die fehlende Umsetzung wurde in einem Fall seitens der behandelnden Ärzte ein mangelnder Informationsfluss innerhalb der Klinik angegeben. Eine generell schriftliche Information wurde eingefordert. Im anderen Fall wurde auf dem Beratungsprotokoll eine sprachliche Verständigungsproblematik vermerkt.

Organophosphatvergiftungen sind in Deutschland selten und Klinikärzte daher mit der spezifischen Antidot-Therapie wenig vertraut. Umso wichtiger ist hier die Zusammenarbeit mit Giftinformationszentren zu sehen. Die Betrachtung des beschriebenen letalen Vergiftungsfalles zeigt auf, dass Giftinformationszentren bei Empfehlungen dieser selten angewandten Antidot-Therapien hinsichtlich einer möglichen Non-Compliance sensibilisiert sein sollten. Eine Unterstützung durch Zusendung schriftlicher Information ist in diesen Fällen anzustreben.

4.4.3.12 Vitamin K als Antidot bei Warfarinen

Vitamin K-Antagonisten gehören zu den traditionellen medikamentösen Therapieoptionen bei thromboembolischen Krankheitsbildern. Sie bewirken eine Störung der Vitamin-K abhängigen enzymatischen Carboxylierung der N-terminalen Glutamat-Reste zu γ -Carboxy-Glutamat. So

verlieren die Faktoren II, VII, IX und X die gesteigerte Eigenschaft, sich an die Phospholipidmembran der Zellen über Calcium-Ionen anheften zu können. Eine verzögerte Blutgerinnung in therapeutischer Dosierung und spontane Blutungen bei Überdosierung sind die Folge. Den verzögerten Wirkungseintritt der Warfarine begann man sich in den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts mit dem Einsatz als Rodentizide zur Bekämpfung von Ratten- und Mäuseplagen zunutze zu machen, da die Tiere so den Zusammenhang mit dem Fraßköder nicht herstellen konnten. Zur Prophylaxe und Bekämpfung von Blutungskomplikationen wird im Fall einer Überdosierung mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon) Vitamin K oral oder intravenös verabreicht. Durch engmaschige Kontrolle der Gerinnung wird die Dosierung bedarfsgerecht modifiziert (Kannemeier 2003; Lo et al. 2008; Levi 2009; Lancé et al. 2010).

In die vorliegende Untersuchung wurden drei Fälle einbezogen, in denen nach Überdosierung mit Phenprocoumon Vitamin K als Antidot empfohlen wurde. In allen drei Fällen wurde diese Empfehlung auch durchgeführt. Die Dosierung ist Klinikärzten durch den täglichen Umgang mit Vitamin-K-antagonisierenden Gerinnungshemmern geläufig und kommt präoperativ oft zum Einsatz, was die gute Compliance hinsichtlich dieser Empfehlung erklärt (Douketis et al. 2008).

4.5 Compliance hinsichtlich Empfehlungen spezifischer therapeutischer Maßnahmen

Der Schweregrad und die Letalität von Vergiftungen sind nicht nur von der eingenommenen Substanz und ihrer Dosis abhängig. Entscheidende Faktoren sind auch das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht sowie Vorerkrankungen und genetische Disposition des Patienten. Entscheidungen bezüglich therapeutischer Maßnahmen sollten daher nicht nur die eingenommene Noxe, sondern auch die individuellen Gegebenheiten berücksichtigen. Als Beispiel ist die gesteigerte Krampfneigung bei vorbekannter Epilepsie zu nennen, die eine eher großzügige Indikationsstellung für den Einsatz von Benzodiazepinen erfordert. Die unter dem Begriff spezifische therapeutischen Maßnahmen eingruppierten Empfehlungen schließen sowohl Empfehlungen zu Therapiemaßnahmen ein, die bestimmte Medikamentenwirkungen verhindern oder bereits eingetretene Symptome mildern, kupieren oder die im Verlauf aufgetretenen Komplikationen behandeln sollen. Die zahlenmäßig am häufigsten empfohlenen Therapiemaßnahmen werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

4.5.1 Natriumhydrogencarbonat bei kardiotoxisch wirkenden Antidepressiva

Die meisten Antidepressiva lassen sich den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zuordnen. Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva sind durch ihre Lipophilie gut ZNS-gängig und haben ein großes Verteilungsvolumen. Eine Überdosierung kann durch die Blockierung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und in geringerem Maße von Dopamin schwere Vergiftungssymptome hervorrufen. Ihre membranstabilisierende Wirkung am Myokard, vor allem am schnellen Natriumkanal, bedingt ihre Kardiotoxizität. Folgen können ventrikuläre Tachykardien und eine verminderte Kontraktilität mit herabgesetzter Auswurfleistung sein. Die hierdurch bedingte Hypotonie

wird zusätzlich durch eine alpha-adrenerge Rezeptor-Blockade mit systemischer Vasodilatation verstärkt. An zentralnervösen Wirkungen stehen initial Agitiertheit gefolgt von zerebralen Krampfanfällen und Koma im Vordergrund. Aufgrund später Herzrhythmusstörungen bedarf ein Patient mit TCA-Vergiftung oft einer mehr als 24-stündigen Monitor-Überwachung. Die Kardiotoxizität kann mit parenteraler Gabe von Natriumhydrogencarbonat effektiv therapiert werden. Im Tierversuch konnte eine gute Wirkung auf Hypotension und ventrikuläre Arrhythmie nachgewiesen werden. Bestätigt wurde dies klinisch durch Fallberichte. Natriumhydrogencarbonat, meist mit einer Initialdosis von 50 ml einer einmolaren Lösung verabreicht, soll den Blut-pH bis auf 7,5 und das Serum-Natrium in einen hochnormalen Bereich anheben. Die Kombination beider Effekte ist anzustreben. Als sichere Indikation gelten Hypotonie und das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen. Eine Wirkung bei prophylaktischer Gabe ist durch klinische Studien zwar nicht belegt, erscheint aber sinnvoll bei einer QRS-Verbreiterung über 0,14 Sekunden (Pentel und Benowitz 1984; McCabe et al. 1998; Zilker 2008).

Frei verkäufliche Schlafmittel mit anticholinerger und antihistaminergem Wirkung zeigen bei Überdosierung ein peripheres und zentrales anticholinerges Syndrom. Peripher vorherrschende Symptome sind eine durch Vagolyse am AV-Knoten bedingte Tachykardie, trockene Haut und Schleimhäute, Blasenentleerungsstörungen und eine Mydriasis mit fehlender Akkommodation. Zu zentralen Symptomen zählen Agitiertheit, Halluzinationen und bei schweren Vergiftungen Krampfanfälle. Rhabdomyolyse und Herzrhythmusstörungen mit Kamertachykardien werden möglicherweise durch Hypoxie getriggert. Auch hier hat sich die Gabe von Natriumhydrogencarbonat in ähnlicher Dosierung wie bei einer TCA-Vergiftung als wirkungsvoll erwiesen (Clark und Vance 1992; Zilker 2008). Vergiftungen mit Neuroleptika sind in geringerem Maße mit Herzrhythmusstörungen assoziiert. Die Empfehlung, Natriumhydrogencarbonat bei QRS-Verbreiterungen zu verabreichen, wird durch klinische Studien weit weniger belegt (Olson 2012).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die intravenöse Gabe von Natriumhydrogencarbonat in insgesamt 63 Fällen empfohlen. Die Gründe für die Empfehlung waren unterschiedlich. Drohende oder bereits eingetretene Herzrhythmusstörungen bei Vergiftungen mit TCA waren die Hauptindikationen, gefolgt Hypotonie und Azidose. Diese Empfehlung betraf somit auch andere Medikamenten- und Noxengruppen wie z. B. NSAR, Metformin, Glyphosat und Alkohol. In 29 Fällen von Vergiftungen mit Antidepressiva wurde die Gabe von Natriumhydrogencarbonat empfohlen und in 59% (n=17) umgesetzt. Bei fünf Fällen mit frei verkäuflichen Schlafmitteln wurde diese Empfehlung in einem Fall umgesetzt.

Die erhobenen Daten erlauben keine Aussage, ob eine eindeutige Indikationsstellung für die Verabreichung von Natriumhydrogencarbonat zum Zeitpunkt der Beratung bestanden hat. Häufig konnten die befragten Ärzte keine genauen Aussagen zu stattgehabten Herzrhythmusstörungen machen. Somit muss diese Empfehlung hinsichtlich der doch recht engen Indikationsstellung kritisch betrachtet werden. In den restlichen Fällen kann die Indikation, mit Natriumhydrogencarbonat zu puffern als symptomatische und nicht als spezifische toxikologische Empfehlung angesehen werden. Indikationen bestanden in dem Ausgleich einer Laktatazidose bei Metformin-Intoxikation sowie ebenfalls im Rahmen schwerer Stoffwechselentgleisungen nach Alkohol- und Glyphosat-Intoxikationen.

Zusammenfassend und kritisch betrachtet sollte Compliance hinsichtlich dieser Empfehlung nicht überbewertet werden. Für eine klare Indikationsstellung im Rahmen einer telefonischen Beratung können Klinikärzte häufig keine genauen Angaben zu Herzrhythmusstörungen oder EKG-Veränderungen machen. Angaben zur Arzneimitteldosis werden nicht selten anhand von leeren Verpackungen abgeschätzt. Somit relativiert sich bereits in den ersten Stunden der stationären Behandlung die Indikation für die Gabe von Natriumhydrogencarbonat. Hinzu kommt, dass Ärzte häufig ihre Patienten klinikintern weiterverlegen und diese telefonischen Empfehlungen mündlich weitergeben, was Kommunikationsschwierigkeiten implizieren kann (Cook et al. 2000; Readera et al. 2007; Valentin und Bion 2007; Riessen und Haap 2013).

4.5.2 Urinalkalisierung bei Rhabdomyolyse

Eine Rhabdomyolyse kann als Komplikation bei Vergiftungen mit verschiedenen Substanzen auftreten, wobei die Noxe allein nicht immer ursächlich sein muss. Vergiftungsumstände wie langes Liegen mit Muskelkompression, Trauma, metabolische Azidose, Hypothermie und lang anhaltende zerebrale Krampfanfälle sowie exzessiver Alkoholkonsum spielen oftmals eine nicht unerhebliche Rolle.

Das Spektrum möglicher Komplikationen umfasst rasch ansteigendes Serum-Kreatinin, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyperphosphatämie, erhöhtes oder erniedrigtes Serumcalcium, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), metabolische Azidose, Kardiomyopathie und Nierenversagen. Die Ätiologie des Nierenversagens als Folge des Muskelzerfalls ist vielfältig. Als mögliche Ursachen kommen eine beeinträchtigte Nierendurchblutung durch sympathische Hyperaktivität, Steigerung des Renin-Angiotensin-Systems, eine veränderte Prostaglandin-Synthese, ein erhöhtes ADH, Ablagerungen von Mikrothromben sowie tubuläre Obstruktion durch Myoglobin und Harnsäurekristalle und nicht zuletzt eine direkte Tubulusschädigung durch das Myoglobin-Zerfallsprodukt Hämatin bei einem Urin-pH unter 5,6 in Frage.

Neben der kausalen Behandlung und dem Ausgleich der metabolischen Dysbalance stellt die Urinalkalisierung einen Hauptpfeiler der nephroprotektiven Therapieoptionen dar. Die Aufrechterhaltung eines alkalischen Urins soll die Löslichkeit des Myoglobins in den Tubuli verbessern (Prendergast und George 1993; Bosch et al. 2009; Lehmann et al. 2013).

In der vorliegenden Untersuchung war in sieben Fällen eine Urinalkalisierung empfohlen und in vier Fällen durchgeführt worden. Als Grund für die Unterlassung dieser Maßnahme war in einem Fall der zu hohe Aufwand genannt worden. In einem weiteren Fall waren sprachliche Verständigungsschwierigkeiten vermerkt worden.

4.5.3 Weitere spezifische Therapie inklusive Volumen-, Serum-Elektrolyt- und Serum-Glucose-Ausgleich

In 29 Fällen wurden medikamentöse Maßnahmen empfohlen und in 22 Fällen durchgeführt. Als Beispiele zu nennen sind der Elektrolytausgleich, z. B. Anhebung des Serum-Natriums bei Lithium-Intoxikationen und die Glucose-Substitution nach Biguanid-Intoxikationen. Der Einsatz von Diazepam wurde aufgrund der klinischen Symptomatik (Agitation, Serotoninsyndrom) in acht Fällen empfohlen und in fünf Fällen durchgeführt. Dabei handelte es sich in drei Fällen um stimulierende Drogen (Kokain, Metamphetamin), in zwei Fällen um Neuroleptika,

in einem Fall um einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, in einem Fall um Valproinsäure und in einem Fall um eine Alkohol-Intoxikation. Als Gründe für die Unterlassung dieser spezifischen Therapie wurden in drei Fällen mangelndes Verständnis für den Nutzen von Benzodiazepinen und geringe Expertise in der Anwendung genannt. In einem Fall einer schweren Valproinsäure-Vergiftung wurde trotz mehrfacher Empfehlung, die Patientin mit Benzodiazepinen zu sedieren, eine mechanische Fixierung durchgeführt. Aufgrund der starken Agitation kam es zu Manipulationen an der Einstichstelle des zentralen Venenkatheters. Die Patientin musste aufgrund einer ausgedehnten Abszedierung in eine chirurgische Spezialklinik verlegt werden.

Weitere Fälle umfassten spezifische Maßnahmen wie den Einsatz von Antihistaminika bei Scombrototoxin-Intoxikation, Atropin-Gabe nach Digitalis-Überdosierung, Physostigmin-Gabe nach symptomatischer Tollkirschen-Vergiftung, einmalige intravenöse Steroidgabe und orale Flüssigkeitsgabe nach Ingestion von ätzenden Substanzen, Propranolol bei symptomatischer Levothyroxin-Intoxikation und Einsatz von Katecholaminen bei Clonidin- und Chloroquin-Intoxikation. Der Ausgleich von Volumen Elektrolyten wurde ebenfalls hier eingruppiert.

In vier Fällen wurden diese Empfehlungen nicht durchgeführt. Hier handelte es sich in einem Fall um die Gabe von Physostigmin. Der Patient zeigte im Verlauf mittelschwere Symptome. Die Nichtdurchführung dieser medikamentösen Maßnahme wurde mit zunehmender klinischer Verbesserung begründet. In den drei restlichen Fällen wurden keine Gründe genannt. Hier waren die medikamentösen Maßnahmen wie Atropin-Gabe bei symptomatischer Digitalis-Intoxikation, die antiemetische Behandlung bei Mirtazapin-Intoxikation und die orale Neutralisation der Magensäure nach Eisenintoxikation nicht durchgeführt worden.

4.5.4 Intravenöse Lipid-Emulsion (ILE) bei lebensbedrohlichen kardiotoxischen Symptomen fettlöslicher Arzneimittel

Mittels tierexperimenteller Studien konnten Weinberg et al. 1998 zeigen, dass durch intravenös verabreichte Lipide die kardiotoxische Wirkung von Lokalanästhetika antagonisiert werden konnten (Weinberg et al. 1998). Zahlreiche Fallberichte wiesen auf eine ähnlich gute Wirkung nach lebensbedrohlichen humanen Lokalanästhetika-Vergiftung hin. Auch bei anderen Substanzen wie Betablockern und Calciumantagonisten, Psychopharmaka, Antiarrhythmika und Kokain konnte durch Infusion von Lipidemulsion die kardiotoxische Wirkung abgeschwächt werden. Zum Wirkungsmechanismus gibt es verschiedene Theorien wie die Umverteilung fettlöslicher Medikamente in die Lipidphase, in vitro bei Chlorpromazin und Carbamazepin, Verbesserung der myokardialen Energiebereitstellung und die Steigerung der Inotropie durch Aktivierung von Ionenkanälen (Cave et al. 2011; Jakkala-Saibaba et al. 2011; Reichert und Rauber-Lüthy 2013). Der Zeitpunkt der Anwendung konnte durch Studien bisher nicht genau konkretisiert werden (Neal et al. 2010; Weinberg 2012). Auch hinsichtlich weiterer Indikationen wie Koma können anhand der aktuellen Studienlage bisher keine konkrete Aussage getroffen werden (Finn et al. 2009; Kazemi et al. 2011).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in fünf Fällen (vier Vergiftungsfälle mit Calciumkanalblockern, davon ein Fall in Kombination mit einem Digitalis-Präparat und ein Fall mit einem Betarezeptorenblocker) die Lipidemulsionstherapie empfohlen. In zwei Fällen wurde sie nicht durchgeführt. In allen fünf Fällen zeigte sich eine schwere Symptomatik. Ein Patient verstarb

nach sieben Stunden. Hier spielten das hohe Alter und eine maligne Grunderkrankung eine dominierende Rolle hinsichtlich der ärztlichen Therapieplanung. Die Lipid-Emulsionstherapie wurde neben anderen Therapiemaßnahmen in diesem Fall nicht durchgeführt. Im Fall einer schweren Betarezeptoren-Blocker-Intoxikation war die ILE ebenfalls nicht die einzige Therapiemaßnahme, die als Empfehlung nicht umgesetzt wurde. Auch hier kann kein Rückschluss gezogen werden, ob der klinische Verlauf einen kausalen Zusammenhang mit dieser Therapie hatte, da eine Aspirationspneumonie den klinischen Verlauf beeinflusste. Zusammenfassend lässt dennoch auch diese geringe Fallzahl auf eine hohe Compliance schließen. Die gute Verfügbarkeit der Lipidemulsion, die in der Standardtherapie einer parenteralen Ernährung intensivmedizinischer Patienten einen festen Stellenwert besitzt und deren Anwendung für Intensivmediziner eine Routine darstellt, wären Gründe für die gute Akzeptanz hinsichtlich dieser Therapie. Auch ist das Risikoprofil dieser Therapieform deutlich günstiger im Vergleich zu Therapien wie der intravenösen Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat oder der Steigerung der Inotropie durch Insulin-Glucose, die mit Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisungen vergesellschaftet sein können. Die aktuelle Datenlage hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen zeigt wenig Rationale, auf diese Therapie zu verzichten. Hinzukommt, dass diese Therapie insbesondere bei Vergiftungen mit schwerer Symptomatik empfohlen wird. Auch hier ist eine hohe Compliance zu erwarten, da die bisher durchgeführte Therapie nicht die erwarteten Effekte zeigte. Gau et al. (2000) zeigten vergleichbare Ergebnisse, indem sie die Medikamenten-Compliance bei HIV-Patienten mit dem klinischen Status in Korrelation setzten und herausfanden, dass ein bereits fortgeschrittenes Stadium mit einer höheren Compliance hinsichtlich der retroviralen Therapie in Verbindung zu bringen war. All die aufgeführten Faktoren geben der ILE ein hohes Compliance-Profil.

4.5.5 Zusammenfassende Betrachtung der Compliance hinsichtlich spezifischer therapeutischer Maßnahmen

In insgesamt 104 Fällen wurde die Durchführung spezifischer therapeutischer Maßnahmen empfohlen. Diese Maßnahmen wurden nicht in die zuvor beschriebenen Therapien eingruppiert. Es handelt sich um therapeutische Maßnahmen, die aufgrund besonderer Vergiftungsumstände oder klinischer Symptome empfohlen wurden. Diesen Empfehlungen ist eine Compliance von 66% zuzuordnen. Die in dieser Gruppe zusammengefassten Empfehlungen sind sowohl hinsichtlich des Schwierigkeitsgrades ihrer Durchführung als auch hinsichtlich der Indikationsstellung sehr verschieden. Eine genaue Einschätzung des klinischen Zustandes ist durch den beratenden Arzt oft schwierig, da exakte klinische Daten (EKG-Befund, Ergebnisse von Laboruntersuchungen sowie eigen und fremdanamnestischen Daten) häufig zum Zeitpunkt des Telefonates noch nicht vorliegen oder dem anrufenden Arzt nicht bekannt sind. Nicht selten wird der klinische Zustand dem beratenden Arzt nur anhand eines Notarztprotokolls mitgeteilt. Fehleinschätzungen werden so ungeprüft übernommen und bedingen Empfehlungen, die dem tatsächlichen klinischen Zustand des Patienten unangemessen sein können (Lackner et al. 2002; Arntz et al. 1997). Auch können klinikinterne Patienten-Verlegungen Kommunikationsschwierigkeiten und Informationsverluste bedingen (Cook et al. 2000). Aber gerade exakte Informationen werden von ärztlichen Beratern benötigt, um Einzelfallentscheidungen zu treffen. Jede Therapie-Empfehlung sollte den individuellen Zustand des Patienten

berücksichtigen. In besonderem Maß trifft dies auf die dargestellten spezifischen therapeutischen Maßnahmen zu.

Eine Compliance von 66% hinsichtlich Empfehlungen spezifischer therapeutischer Maßnahmen ist somit als positiv zu bewerten. Sie zeigt, dass Empfehlungen, die aufgrund einer Einschätzung einer aktuellen Vergiftungssituation gegeben wurden, teilweise nochmals überdacht und dem aktuellen und tatsächlichen klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Als Beispiel sei hier der Fall einer Atropin-Vergiftung (Tollkirschen-Ingestion) zu nennen. Der klinische Zustand gab Anlass zur Empfehlung von Physostigmin. Diese Therapie wurde nicht durchgeführt mit Verweis auf die rasch abklingende Symptomatik. Auch ein hohes Alter in Kombination mit einer malignen Grunderkrankung lässt eine Non-Compliance hinsichtlich komplexer Therapieempfehlungen ethisch sinnvoll erscheinen. Dennoch zeigen Einzelfälle, dass Non-Compliance bezüglich individueller Therapieempfehlungen gravierende Folgen haben kann. Der Empfehlung, Benzodiazepine bei einer agitierten Patientin einzusetzen, wurde trotz mehrfacher Beratung nicht entsprochen. Die dadurch bedingten Manipulationen an der Eintrittsstelle des Zentralvenenkatheters führten zu einer ausgedehnten Abszedierung, die eine chirurgische Sanierung in einer Spezialklinik erforderte. Die hier dargestellte Empfehlung ist nicht allein dem toxikologischen Fachgebiet, sondern wie nicht selten ebenfalls der allgemeinen Notfallversorgung psychiatrischer Patienten zuzuordnen (Tonn et al. 2008). Giftinformationszentren sollten bei Empfehlungen spezifischer therapeutischer Maßnahmen in Erwägung ziehen, dass zum Zeitpunkt der Beratung nicht alle relevanten Daten, die für eine exakte Indikationsstellung benötigt werden, verfügbar sind. So sollten Aussagen über den klinischen Zustand des Patienten gezielt hinterfragt werden. Ist eine Weiterverlegung des Patienten geplant, so sollte ein Rückruf des weiterbehandelnden Arztes empfohlen werden, um bereits ausgesprochene Empfehlungen zu modifizieren oder die Notwendigkeit der Durchführung zu betonen. Eine kontinuierliche Kommunikation zwischen Klinik und Giftinformationszentrum scheint besonders hinsichtlich der Compliance spezifischer Maßnahmen erforderlich zu sein.

4.6 Compliance bezüglich diagnostischer Maßnahmen

Diagnostische Maßnahmen sind in Einzelfällen für die Planung der therapeutischen Vorgehensweise entscheidend. Sie umfassen laboranalytische, radiologische, elektrokardiographische und endoskopische Verfahren. Ihre Ergebnisse können den Zeitraum der weiteren Überwachung, den Einsatz von Antidota und sekundären Giftenfernungsmaßnahmen oder die Indikation für die Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum bestimmen. Beispielsweise kann die Bestimmung des Paracetamol-Serumspiegels die Entscheidung für eine Antidot-Gabe erleichtern, wenn anamnestische Angaben zur eingenommenen Dosis nicht möglich sind oder verweigert werden. Röntgenuntersuchungen können bei Einnahme von Eisenpräparaten ebenfalls Aufschluss über die Tablettenmenge geben und die weitere Therapieplanung vereinfachen. Endoskopische Untersuchungen geben Aufschluss über das Ausmaß gastrointestinaler Läsionen nach Ingestion ätzender Substanzen und elektrokardiographische Untersuchungen dienen der Risikoeinschätzung bei Vergiftungen mit kardiotoxischen Substanzen.

Sowohl der zeitliche, logistische und personaltechnische Aufwand diagnostischer Maßnahmen ist sehr unterschiedlich. Die Durchführung einer Blutgasanalyse oder eines Bedside-Dro-

genscreenings ist mit erheblich weniger Aufwand verbunden als eine quantitative Serum-Untersuchung auf Ethylenglykol. Für eine endoskopische Untersuchung bedarf es einer gewissen ärztlichen Erfahrung, damit anhand des Befundes die Indikation z. B. für ein weiteres chirurgisches Vorgehen gestellt werden kann. Aufgrund dieser Tatsachen wurden innerhalb der diagnostischen Maßnahmen einige Maßnahmen näher untersucht und in den folgenden Abschnitten beschrieben. Spezifische Laboruntersuchungen wurden zusammengefasst und weitere diagnostische Maßnahmen wurden einer gesonderten Gruppe zugeordnet.

4.6.1 Compliance bezüglich der Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse ist einfach durchzuführen und in jeder Klinik der Akutversorgung verfügbar. Sie gehört mittlerweile zur Standarddiagnostik in der Notaufnahme. Das Ergebnis einer Blutgasanalyse kann Aufschluss darüber geben, ob rein metabolisch-, respiratorisch bedingte oder kombiniert bedingte Störungen im Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt vorliegen. In der Regel sind auch CO- und Met-Hb mit den neueren Geräten bestimmbar, so dass sie auch zur Abklärung einer Kohlenmonoxid-Vergiftung oder nach Ingestion von methämoglobinbildenden Noxen als zeitnahe Diagnostik angewendet werden können (Boemke et al. 2004; Christ et al. 2010; Sayk et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in 167 Fällen eine BGA empfohlen und in 162 Fällen durchgeführt, was eine hohe Compliance von 97% ergibt.

In den fünf Fällen, in denen diese Empfehlung nicht umgesetzt wurde, handelte es sich in zwei Fällen um zentralnervös wirksame Arzneimittel (Doxylamin, Venlafaxin). In einem Fall (Venlafaxin) wurde die unterlassene Durchführung mit Non-Compliance des Patienten und im zweiten Fall mit einer raschen Vigilanz-Verbesserung begründet. In einem Fall einer Intoxikation mit Ibuprofen hatte der Patient gegen ärztlichen Rat die Klinik verlassen. In zwei weiteren Fällen (Methotrexat, Petroleumderivat) wurde keine Begründung genannt.

Die hohe Compliance hinsichtlich dieses labordiagnostischen Verfahrens ist zu vereinbaren seiner raschen Verfügbarkeit in den Notaufnahmen.

4.6.2 Compliance bezüglich spezifischer Laboranalysen

Die Untersuchung spezifischer Laborparameter ist Bestandteil der Therapieplanung bei Intoxikationen verschiedener Noxen. So ist z. B. die wiederholte Bestimmung der CK notwendig bei Arzneimitteln oder Drogen, die eine Rhabdomyolyse induzieren können. Ein CK-Anstieg veranlasst den Arzt, weitere Parameter zu bestimmen, um im Falle eines drohenden Nierenversagens eine Nierenersatztherapie einzuleiten (Prendergast und George 1993; Bagley et al. 2007). Auch stimulierende Substanzen wie Kokain sind in der Lage, myokardiale Ereignisse zu triggern und erfordern bei entsprechender Symptomatik eine spezifische Labordiagnostik (Mittleman et al. 1999). Medikamenten- und Drogenscreenings haben bereits Einzug in die Labordiagnostik der Notaufnahmen der meisten Kliniken erhalten. Ihr Stellenwert ist umstritten. Häufig wiegen die Ergebnisse dieser Tests den behandelnden Arzt in eine trügerische Sicherheit. Sogenannte „Designer-Drogen“ oder „legal highs“ sind speziell daraufhin synthetisiert, gerade diese Testmethoden zu umgehen. Andererseits können Kreuzreaktionen harm-

loser Substanzen mit hochpotenten Drogen Ärzte in eine falsche therapeutische Richtung leiten. Dennoch werden sie in Kliniken eingesetzt und von Giftinformationszentren in Einzelfällen empfohlen. Ihr Einsatz sollte der individuellen Situation angepasst sein und stets kritisch überdacht werden (Schütz et al. 2004; Rentsch 2009).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in 101 Fällen die Bestimmung spezifischer Laborparameter empfohlen. Diese können in der Regel in jedem Kliniklabor bestimmt werden. Eingruppiert wurde hier ebenfalls der Einsatz von semiquantitativen Medikamenten- und Drogenscreenings.

In 95 Fällen wurden diese Empfehlungen durchgeführt. In sechs Fällen wurden Empfehlungen hinsichtlich der Abnahme spezifischer Laborparameter nicht durchgeführt. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um die Empfehlung, ein Drogenscreening durchzuführen, da die klinische Symptomatik der Patienten den vermeintlich eingenommenen Noxen (Alkohol, Paracetamol) nicht zuzuordnen waren. In beiden Fällen hatten die Patienten mehrfach generalisiert gekrampft. Ein Drogenscreening hätte somit Hinweise auf auslösende Substanzen gegeben. Konkrete Gründe für die Nicht-Durchführung wurden von den behandelnden Ärzten nicht genannt. In beiden Fällen wurden von den ärztlichen Beratern sprachliche Verständigungsprobleme vermerkt. In zwei Fällen wurde die Bestimmung spezifischer Laborparameter aufgrund möglicher Organschädigungen empfohlen. Es handelte sich um die Medikamente Ibuprofen und ein Eisenpräparat. Im Fall von Ibuprofen wurde die Nicht-Durchführung mit mangelnder Patienten-Compliance, im Fall des Eisenpräparates mit subjektiver Beschwerdefreiheit begründet. In zwei Fällen wurde die Bestimmung spezifischer Laborparameter empfohlen, um die Menge der eingenommenen Noxe abzuschätzen und so das weitere therapeutische Vorgehen zu planen. In diesen Fällen handelte es sich in einem Fall um die missbräuchliche Einnahme eines Isopropanol-haltigen Händedesinfektionsmittels und die akzidentelle Aufnahme einer mutmaßlich ethylenglykolhaltigen Druckertinte durch ein Kleinkind (Schwerk et al. 2007; Kraut und Kurtz 2008; Zilker 2008). Beiden Empfehlungen, semiquantitativ Ketonkörper im Urin im Fall der Isopropanolintoxikation als auch die Anionenlücke im Fall der Ethylenglykol-Ingestion zu bestimmen, wurde nicht gefolgt.

Die hohe Compliance von 94% bezüglich spezifischer Laborparameter kann mit den guten Bestimmungsmöglichkeiten in den meisten Kliniken begründet werden. Im Gegensatz zu teilweise quantitativen Noxenbestimmungen, die eine oft kostenintensive Probenlogistik nach sich ziehen, sind die hier eingruppierten Laborparameter einfach und zeitnah zu untersuchen. Umso mehr sollte auf ihre Notwendigkeit hingewiesen werden. Die Ingestion einer unklaren Menge Isopropanol ist durch eine einfache semiquantitative Bestimmung von Ketonkörpern im Urin einzugrenzen und kann so personalaufwändige Überwachungsmaßnahmen vermeiden oder die zeitnahe Planung der therapeutischen Möglichkeiten (z. B. einer Dialyse) erleichtern. Da bei Substanzen wie Eisen im Intoxikationsfall Phasen einer trügerischen Remission beobachtet werden, ist es umso wichtiger, mit zeitnah verfügbaren Laborverfahren den Schweregrad einer solchen Intoxikation einschätzen zu können, um Behandlungsfehler zu vermeiden.

Der Einsatz von Drogenscreenings ist umstritten. Es handelt sich bei diesen Tests um Immunoassays, die auf einer Antikörper-Antigenreaktion beruhen.

Ihr Vorteil liegt in der guten Verfügbarkeit und ihrer einfachen und schnellen Durchführbarkeit. Ihre Einsatzbeschränkung basiert auf möglichen Kreuzreaktionen gegenüber den Metaboliten einer Substanz oder gegenüber chemisch ähnlicher Verbindungen. Auch können nicht alle Verbindungen einer Substanzklasse mit gleicher Empfindlichkeit detektiert werden, was sich gerade bei einer heterogenen Substanzklasse wie den Benzodiazepinen dahingehend auswirkt, dass ein ausschließliches Erkennen einer einzigen Substanz nie erreicht wird. Im klinischen Alltag sollte der Einsatz eines immunologischen Screening-Tests auf Situationen beschränkt sein, in denen entweder eine unbekannte und möglicherweise toxische Substanz aufgenommen wurde oder bei denen aufgrund unklarer Krankheitssymptome eine Vergiftungsursache differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muss. Umso mehr wird der ärztliche Berater einer Giftzentrale in die Pflicht genommen, die Indikation für den Einsatz eines Screening-Tests zu erkennen und durch eine gut verständliche Beratung dem ärztlichen Kollegen deutlich zu machen. In den beiden Fällen, in denen eine Indikation für einen Screening-Test gegeben war, waren sprachliche Verständigungsschwierigkeiten von den ärztlichen Beratern vermerkt worden.

4.6.3 Compliance hinsichtlich der quantitativen Noxenbestimmung

Auch wenn die toxikologische Analytik heute noch kein Routineverfahren bei der Behandlung von Vergiftungsfällen darstellt, so hat sie bei bestimmten Indikationsstellungen einen hohen Stellenwert. Sie wird empfohlen, wenn bei schwerer oder unklarer klinischer Symptomatik anamnestisch eine Vergiftung ursächlich nicht ausgeschlossen werden kann oder Symptomatik und Angaben zur eingenommenen Noxe nicht zusammenpassen. Als Beispiel zu nennen wäre eine metabolische Azidose, bei der der quantitative Nachweis toxischer Alkohole (Ethylenglykol in Frostschutzmitteln) die Indikation für den Antidot-Einsatz oder eine Dialysebehandlung bietet. Auch wenn die quantitative Analytik mit höheren Kosten und teilweise aufwändiger Transportlogistik verbunden ist, kann sie ökonomisch interessant sein, wenn damit der Verdacht einer Intoxikation bestätigt oder ausgeschlossen werden kann und dadurch eine Basis für ressourcenintensive Therapiemaßnahmen und intensivmedizinische Überwachung geschaffen wird. So kann der Nachweis eines trizyklischen Antidepressivums und seiner Metaboliten bei einem noch symptomlosen Patienten einen 24-stündigen intensivmedizinischen Aufenthalt rechtfertigen.

In der quantitativen Noxen-Analytik sind die Hochleistungschromatographie und die Gaschromatographie die wichtigsten Verfahren.

Bei den chromatographischen Trennverfahren verteilen sich Stoffe eines Gemisches unterschiedlich zwischen einem feststehenden und einem strömenden Material und trennen sich dadurch voneinander. In Kombination mit der massenspektrometrischen Detektion können Wirkstoffe so verlässlich identifiziert und quantifiziert werden.

Während chromatographische Methoden zur spezifischen Quantifizierung einzelner Arzneimittel in den meisten größeren Laboreinrichtungen angewendet werden, stehen chromatographische Screeningmethoden nur in spezialisierten toxikologischen Zentren zur Verfügung (Rentsch 2009; Desel 2013b; Bodmer und Rentsch 2013).

In der vorliegenden Untersuchung wurden quantitative toxikologische Analysen in 83 Fällen empfohlen und in 68 Fällen durchgeführt, woraus eine Compliance von 82% resultiert. Mit insgesamt 24 Fällen stellen quantitative Paracetamol- und Salicylat-Bestimmungen (17 Paracetamol-, 7 Salicylat-Blutanalysen) einen deutlichen Anteil dar. Die quantitativen Bestimmungen von Medikamenten mit zentralnervöser Wirkung sind mit 27 Fällen zahlenmäßig am häufigsten vertreten. Im Folgenden werden die empfohlenen quantitativen Bestimmungen der Einzelsubstanzen näher besprochen.

4.6.3.1 *Paracetamol-Serumspiegel*

Paracetamol-Intoxikationen zählen zu den häufigen Vergiftungen im klinischen Alltag. Die Therapie mit dem Antidot Acetylcystein ist am effektivsten, wenn sie innerhalb von acht bis zehn Stunden begonnen wird. Die frühe Phase einer Paracetamol-Vergiftung ist in ihrer klinischen Symptomatik symptomlos oder unspezifisch, so dass sie leicht übersehen werden kann. In der Phase klinisch ausgeprägter Hepatotoxizität ist Acetylcystein weit weniger wirksam. Bei bekannter Einnahmezeit erlaubt die Bestimmung einer einzigen Paracetamol-Serumkonzentration unter Zuhilfenahme des Rumack-Nomogramms die Indikationsstellung für die Antidot-Therapie (Rumack 2002; Zilker 2008). Bei unklarem Einnahmezeitpunkt kann die Abschätzung der Halbwertszeit durch wiederholte Serumspiegel-Bestimmungen prognostisch hilfreich sein. Die Verwendung des Nomogramms ist nicht sinnvoll bei einer prolongierten Einnahme. Bei anamnestisch unklarer Paracetamol-Überdosierung wird ebenfalls die quantitative Serumkonzentrationsbestimmung von Paracetamol empfohlen (Wu 2003).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die quantitative Bestimmung von Paracetamol in 17 Fällen empfohlen und in 15 Fällen durchgeführt. In beiden Fällen, in denen die empfohlenen Paracetamol-Serum-Bestimmungen nicht durchgeführt worden waren, war die Antidot-Therapie erfolgreich. Gründe für die Nicht-Durchführung wurden nicht genannt. Die prophylaktische Gabe von Acetylcystein wird hinsichtlich des zu erwartenden Risikos einer schweren hepatischen Schädigung allgemein als sinnvoll angesehen. Hinsichtlich des günstigen Risiko-Nutzen-Profiles von ACC kann eine prophylaktische Gabe von Acetylcystein auch im Verdachtsfall durchgeführt werden (Haase und König 2012). Allergische Reaktionen auf ACC werden mit einer Häufigkeit von 5% angegeben, die in der überwiegenden Anzahl beherrschbar sind (Heard 2008). Aufgrund der formalen Kriterien wurde die Nicht-Durchführung der quantitativen Noxenbestimmung als non-compliant eingestuft, ist aber in Hinblick auf den risikoarmen Einsatz durchaus vertretbar. Zilker beschreibt Defizite in der Durchführung in deutschen Kliniken im Vergleich zu englischen Krankenhäusern (Zilker 2008). Die vorliegende Studie lässt eine Entwicklung hin zu hoher Compliance vermuten, was in einer guten Bevorratung des Analyse-Kits und einem routinierten Umgang mit dieser quantitativen Noxen-Analyse begründet zu sein scheint.

4.6.3.2 *Salicylat-Serumspiegel*

Im Gegensatz zu der initial klinisch oft inapparenten Paracetamol-Vergiftung zeigen Patienten mit einer Salicylat-Vergiftung oft einen Symptomkomplex bestehend aus Tinnitus, Tachypnoe, initialer respiratorischer Alkalose und später auftretender metabolischer Azidose. Auch Pati-

enten mit chronischer Überdosierung sind selten asymptomatisch, wobei Bewusstseinsstörung als einziges Symptom auftreten kann. Salicylat-Serumkonzentrationsmessungen werden daher bei entsprechender Symptomatik empfohlen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Durchführung eines Salicylat-Spiegels in sieben Fällen empfohlen und in fünf Fällen durchgeführt. In drei Fällen wurde im Verlauf eine leichte, in zwei Fällen eine mittlere und in einem Fall eine schwere Symptomatik berichtet. Ein Patient blieb symptomlos. In den beiden Fällen, in denen die empfohlene Serum-Salicylat-Konzentrationsmessung nicht durchgeführt worden war, wurde im Verlauf eine mittelgradige klinische Symptomatik berichtet. Gründe für die Nicht-Durchführung dieser quantitativen Noxen-Bestimmung konnten nicht genannt werden.

In der Zusammenschau dieser Fälle ist es schwierig zu bewerten, in wie weit harte Kriterien für die Empfehlung einer quantitativen Noxenbestimmung bestanden haben. In einem Fall wurde ein Benzodiazepin Präparat als Hauptnoxe angegeben, die an der mittelgradigen Symptomatik ursächlich mutmaßlich beteiligt war. In drei Fällen wurde nur eine leichte Symptomatik berichtet, so dass im Nachhinein die Indikationsstellung kritisch bewertet werden muss. Zusammenfassend lässt sich bei niedriger Fallzahl und der relativen Indikation eine hohe Compliance verzeichnen.

4.6.3.3 Carbamazepin-Serumspiegel

Die Carbamazepin-Serumkonzentrationsmessung wird mittlerweile in den Laboratorien vieler Kliniken durchgeführt. Sie wird bei der medikamentösen Neueinstellung als auch zur Kontrolle der Einnahme-Compliance begleitend eingesetzt. Der prognostische Stellenwert von Serumkonzentrationsmessungen bei einer Carbamazepin-Vergiftung wird unterschiedlich gesehen. Sie können hilfreich sein, um in der Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und der eingenommenen Dosis eine prognostische Abschätzung bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen, Koma, Ateminsuffizienz und kardiotoxischer Wirkungen vorzunehmen. Bei Überschreitung einer Serum-Konzentration von 40 µg/l treten diese vermehrt auf. Weiterhin kann diese quantitative Analytik als Verlaufsparemeter im Rahmen einer sekundären Giftenfernung mittels wiederholter Aktivkohlegebe sinnvoll sein (De Zeeuw und Westenberg 1979; Spiller et al. 1990; Spiller und Krenzelok 1993; Hojer et al. 1993; Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Messung eines Carbamazepin-Serum-Spiegels in acht Fällen empfohlen und in sieben Fällen durchgeführt. Mangelnde Patienten-Compliance wurde als Grund für die Nicht-Durchführung angegeben. Zwei Fälle wurden im Verlauf hinsichtlich der klinischen Symptomatik als leicht eingeschätzt, fünf als mittelgradig und ein Fall als schwer.

Die Indikationen für den Einsatz von Carbamazepin haben sich den letzten Jahren auf die Therapie bipolarer affektiver Störungen, auf Alkoholentgiftungen, die Behandlung von Psychosen, chronischen Schmerzen und dem „Restless-Leg“-Syndrom erweitert. Im Rahmen der stationären und ambulanten medikamentösen Neueinstellung werden Carbamazepin-Spiegel nahezu routinemäßig bestimmt und sind in den meisten Kliniken als Analyse-Assays gut verfügbar. Die hohe Compliance bezüglich dieser quantitativen Analytik kann damit erklärt werden (Telstad et al. 1984; Soyka et al. 1998; Soyka et al. 2001; Steiger et al. 2007).

4.6.3.4 *Lithium-Serumspiegel*

Lithium wird im Rahmen der Therapie akuter Manie und zur Phasenprophylaxe bei manisch depressiven Erkrankungen eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde 2012). Seine therapeutische Breite ist gering und bedarf engmaschiger Spiegel-Kontrollen. Insbesondere Nierenfunktionseinschränkungen und Volumenverlust führen neben suizidal intendierten Überdosierungen zu schwerwiegenden Intoxikationen. Quantitative Serum-Konzentrationsmessungen nehmen hier einen besonderen Stellenwert ein, da sie nicht nur in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik eine Indikation für eine sekundäre Giftentfernung mittels Dialyse einnehmen, sondern auch einen Parameter für die Dauer einer solchen Behandlung liefern (Jaeger et al. 1993; Benkert und Hippus 2005; Zilker 2008; Zilker 2010).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in sieben Fällen eine Lithium-Serum-Konzentrations-Bestimmung empfohlen und in sechs Fällen durchgeführt.

Die hohe Compliance hinsichtlich dieser quantitativen Noxen-Analyse ist vergleichbar mit der des Carbamazepins. Sie gründet sich nicht nur auf der guten Verfügbarkeit dieser quantitativen Analyseverfahrens, sondern auch darauf, dass die Entscheidung, den Patienten mit einer apparativen sekundären Giftentfernungsmaßnahme zu behandeln, in entscheidendem Maß von dem Ergebnis dieser Labordiagnostik beeinflusst wird. Der behandelnde Arzt kann kaum auf diese Untersuchung verzichten, möchte er seinen Patienten beispielsweise innerhalb der Klinik in eine nephrologische Abteilung weiterleiten. Von diesen sieben Fällen wurde in drei Fällen unter Mitbeurteilung der Lithium-Serum-Konzentration eine Hämodialyse empfohlen, die in einem Fall aufgrund der fehlenden apparativen Möglichkeiten unterblieb.

4.6.3.5 *Barbiturat-Serumspiegel*

Barbiturate werden durch den Vormarsch der Benzodiazepine heute nur noch bei wenigen Indikationen eingesetzt. Der Personenkreis, der mit Barbiturat-Vergiftungen in der Notaufnahme vorstellig wird, beschränkt sich meist auf medizinisches Personal und deren Angehörige, Epileptiker und ältere Personen, die sich alte Tablettenbestände bevorratet haben. Barbiturate haben eine zentralnervös dämpfende und muskelentspannende Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Über den GABA_A-Rezeptor bewirken sie eine Öffnung des Chloridkanals und so eine Membrandurchlässigkeit für Chloridionen. Dies bedingt eine Hyperpolarisation der Nervenzelle. Die typische Symptomatik einer Barbituratvergiftung sind Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma, mit Atemdepression, Hypotonie und Hypothermie. Eine quantitative Serum-Konzentrationsmessung wird bei einer Barbiturat-Vergiftung empfohlen, wenn ein qualitatives immunologisches Screening im Urin einen positiven Befund ergeben hat. Je nach Wirkungsdauer der Präparate können Serum-Spiegel bereits ab 50 mg/l als kritisch eingestuft werden. Die quantitative Serum-Analyse ist somit ein entscheidender Faktor für die Planung der weiteren Behandlung und Überwachung (Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in fünf Fällen einer Barbiturat-Intoxikation eine quantitative Noxen-Analytik empfohlen. Der Empfehlung wurde in allen Fällen gefolgt. Drei Patienten zeigten bereits zum Zeitpunkt der Erstberatung schwere, zwei mittelgradige Symptome. Die hohe Compliance deutet auf eine gute Verfügbarkeit dieser quantitativen Analytik. Weiterhin könnte sie auch mit der Tatsache zu erklären sein, dass Klinikärzten der Umgang

mit Barbituraten mittlerweile weniger geläufig ist und die intoxikierten Patienten kritischere Symptome zeigen als dies bei Benzodiazepin-Intoxikationen der Fall ist. So bietet die quantitative Noxanalytik eine zusätzliche Hilfe bezüglich der prognostischen Einschätzung.

4.6.3.6 Serumspiegel trizyklischer Antidepressiva (TCA), Quetiapin, Valproinsäure, Chloralhydrat

Trizyklische Antidepressiva erreichen ihre stimmungsaufhellende Wirkung, indem sie die Verfügbarkeit der Monoamine im synaptischen Spalt durch die präsynaptische Wiederaufnahmemehmung von Noradrenalin, Serotonin und im geringeren Maße von Dopamin aus dem synaptischen Spalt erhöhen. In Überdosis können sie schwere Intoxikationen hervorrufen, bei denen neben der ZNS-Depression und deutlich erhöhter Krampfneigung die kardiotoxischen Effekte, die denen der Klasse-I Antiarrhythmika gleichen, besonders gefürchtet sind und einer längeren intensivmedizinischen Überwachung bedürfen (Zilker 2008).

4.6.3.6.1 Serumspiegel trizyklischer Antidepressiva

Plasma-TCA-Spiegel können immunologisch leicht bestimmt werden. Wenn auch eine strenge Korrelation zwischen Serum-Konzentration und Symptomatik nicht besteht, so kann doch ihre wiederholte Bestimmung für die Beurteilung des Verlaufs hilfreich und eine wertvolle Entscheidungshilfe für die Art der stationären Überwachung bieten (Desel 2013b).

4.6.3.6.2 Quetiapin-Serumspiegel

Ähnlich verhält es sich bei Intoxikationen mit dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin. Eyer et al. zeigten anhand einer retrospektiven Kohortenstudie von 20 akuten Quetiapin-Überdosierungen einen zweiphasigen Verlauf, teilweise mit lebensbedrohlichen Symptomen 50 Stunden nach der stationären Einweisung (2011). Anhand der aktuellen Datenlage können die späten Serum-Konzentrationsanstiege bisher nicht allein auf den in retardierten Zubereitungen enthaltenden Zusatzstoff Hypromellose zurückgeführt werden. Hypromellose war zunehmend für Pharmabezoar-Bildungen verantwortlich gemacht worden. Diese Tablettenkonglomerate können zeitlich nicht kalkulierbare Nachresorptionen bewirken und erfordern oft endoskopische Bergungen. Umso mehr sollten quantitative Serum-Konzentrationsmessungen als Verlaufsparemeter die Therapie hochgradiger Quetiapin-Überdosierungen flankieren (Eyer et al. 2011; Lannemyr und Knudsen 2012; Rauber-Lüthy et al. 2013; Fachinformation 2014b).

4.6.3.6.3 Valproinsäure-Serumspiegel

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Im ZNS hemmt es den GABA-Abbau und blockiert deren Diffusion aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle und hat zusätzlich eine Wirkung auf den spannungsabhängigen inaktivierten Natriumkanal. Der für die antikonvulsive Wirkung mitverantwortliche Metabolit 2-n-Propyl-2-Pentenoat entsteht durch β -Oxidation der Valproinsäure. Durch L-Carnitin wird die Valproinsäure in die Mitochondrien, den Ort der β -Oxidation, transportiert. Im Fall einer Valproinsäure-Vergiftung wird L-Carnitin verbraucht und steht so für die β -Oxidation der Fettsäuren nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung,

was zusammen mit fehlender Metabolisierung von Valproinsäure zu einer hepatischen Schädigung führt. Eine Erhöhung des Ammoniak-Spiegels ist durch eine insuffiziente enzymatische Katalysierung im Harnstoffzyklus bedingt. Ursächlich ist hierfür die Hemmung der Carbamylphosphatsynthetase I durch erhöhte Propionsäure.

Die klinische Symptomatik einer Valproinsäure-Vergiftung kann in ihrem Verlauf sehr unterschiedlich sein. Im Vordergrund steht die ZNS-Depression bis hin zum Koma. Bei Epilepsie-Patienten können paradoxerweise Krampfanfälle auftreten. Gastrointestinale Störungen bis hin zur Pankreatitis, schwere Leberschädigungen mit starkem Anstieg des Serum-Ammoniaks und Trombozytopenien können ebenfalls das Bild einer Valproinsäure-Vergiftung prägen.

Eine Serum-Konzentrationsmessung kann im Fall einer Valproat-Intoxikation sinnvoll sein. Therapeutische Serumspiegel bewegen sich im Bereich von 50 bis 100 mg/l, die bei nicht Vorbehandelten bereits toxische Effekte auslösen können. Für eine Abschätzung der zu erwartenden Vergiftungssymptome ist neben der quantitativen Noxen-Analyse die mehrfache Messung des Ammoniak-Serumspiegels wichtig, damit bei einem Anstieg dieses Parameters eine Behandlung mit L-Carnitin zeitnah begonnen werden kann (Zilker 2008).

4.6.3.6.4 Chloralhydrat-Serumspiegel

Das bereits 1832 synthetisierte Chloralhydrat wird bis heute bei Erwachsenen vor allem wegen seiner kurzen Wirksamkeit als Schlafmittel eingesetzt. Bei Kindern dient es zur Sedierung vor medizinischen Eingriffen. Seine zentralnervös dämpfende Wirkung vermittelt Chloralhydrat über den gleichen GABA_A-Rezeptorkomplex wie Barbiturate und Benzodiazepine und zusätzlich über eine Blockierung des erregenden Rezeptors NMDA (N-Methyl-D-Aspartat). Eine Chloralhydrat-Vergiftung führt zu Symptomen an drei Organsystemen: Eine Sedierung des zentralen Nervensystems, eine gastrointestinale Reizung und eine Sensibilisierung des myokardialen Reizleitungssystems. Chloralhydrat wird zu dem aktiven Metaboliten Trichlorethanol (TCE) metabolisiert. Trichlorethanol kann im Serum quantitativ bestimmt werden. Ab 100 mg/l gelten Trichlorethanol-Spiegel als toxisch, ab 250 mg/l traten letale Verläufe auf. Für akut therapeutische Entscheidungen ist ihre zeitnahe Verfügbarkeit aber oft eingeschränkt.

4.6.3.6.5 Compliance bezüglich der TCA-, Quetiapin-, Valproat-, Chloralhydrat-Spiegel-Bestimmung in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurde die quantitative Bestimmung trizyklischer Antidepressiva in vier Fällen empfohlen und von allen behandelnden Ärzten auch durchgeführt. In je einem Fall wurde die quantitative Noxen-Analytik bei Vergiftungen mit Quetiapin und Valproinsäure empfohlen und in beiden Fällen auch durchgeführt. In zwei Chloralhydrat-Vergiftungsfällen wurde die Messung der Trichlorethanol-Spiegel empfohlen und in einem Fall durchgeführt. In dem Fall, in dem die empfohlene Diagnostik unterblieb, wurde dies seitens der behandelnden Ärzte mit der raschen Vigilanz-Steigerung des Patienten begründet.

Insgesamt zeigt sich bezüglich der bei ZNS-wirksamen Substanzen empfohlenen quantitativen Noxen-Analytik eine hohe Compliance. Von acht empfohlenen Noxen-Analysen wurden diese

Diskussion

in sieben Fällen durchgeführt. Erklärbar ist dies sicherlich mit der überwiegend schweren klinischen Symptomatik. Fünf der sieben Fälle wurden als schwer, zwei Fälle als mittelschwer eingestuft.

4.6.3.6.6 Digitalis-Serumspiegel

Die kardialen Effekte von Digitalis wurden bereits im späten 18. Jahrhundert von E. Darwin und W. Withering beschrieben. 1785 verlieh Whitering dem Satz von Paracelsus, dass allein die Dosis das Gift macht, eine neue Gültigkeit. In seinem Werk „An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses“ stellte er die Notwendigkeit exakter Dosierung von Pflanzenextrakten zur Vermeidung von Nebenwirkungen dar und lieferte eine solche für die Anwendung von Digitalis (Withering 1785). Aufgrund der schlechten Dosierbarkeit von Fingerhutextrakt rückte die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Fingerhutextrakt in den Hintergrund und erlebte erst im frühen 20. Jahrhundert eine Renaissance mit dem intravenös zu applizierenden Strophanthin. Oral anwendbare Präparate mit besserer Bioverfügbarkeit machten nach dem zweiten Weltkrieg Digitalis zu einem überaus häufig verschriebenen Medikament, so dass seit den 60er bis in die späten 80er Jahre des letzten Jahrhunderts Vergiftungen mit Digitalis keine Seltenheit waren. Mit Einführung der ACE-Hemmer und Calciumkanalantagonisten in der Behandlung der Herzinsuffizienz verbleiben als Hauptindikationen für Digitalis das Vorhofflimmern und Tachyarrhythmien bei rascher Überleitung. Digitalis wirkt auf den Herzmuskel positiv inotrop, indem das gesamte Aktionspotential verkürzt wird. Im Vergiftungsfall blockiert Digitalis die Natrium-Kalium-ATPase, das wichtigste Enzym zur Aufrechterhaltung des transmembranösen Kationengradienten und führt dadurch zu einer intrazellulären Calciumüberladung. Folgen sind Extrasystolen durch Nachpotentiale und bei weiterem Calciumeinstrom Kammertachykardien bis hin zum Kammerflimmern durch verkürzte diastolische Depolarisationen. Im schlimmsten Fall kann durch den verminderten transmembranösen Kationengradienten kein Aktionspotential mehr ausgelöst werden. Eine indirekte Kardiotoxizität entfalten die Herzglykoside durch ihre parasymphatomimetische Wirkung, vermittelt über den zentralen Vagus Kern. Die cholinerg innervierten Vorhöfe reagieren mit Bradykardien und Verlängerung der AV-Überleitungszeit. Bei Übernahme der Schrittmacherfunktion durch den AV-Knoten können atriale Tachykardien ausgelöst werden (Zilker 2008).

Extrakardial manifestieren sich Vergiftungen mit Herzglykosiden insbesondere bei chronischen und meist iatrogen verursachten Überdosierungen mit starker Übelkeit, gastrointestinalen Symptomen und Bewusstseinsstörungen, dabei besonders typisch die veränderte Farbwahrnehmung. Ein erhöhter Serum-Kaliumspiegel ist vor allem bei akut intoxikierten Patienten ohne diuretische Vormedikation prognostisch ungünstig (Kelly und Smith 1992).

In der Diagnostik einer Digitalis-Vergiftung steht die Bestimmung des Serumspiegels mit an oberster Stelle. Selbst wenn die dafür verwendeten Immunoassays nicht in jedem Krankenhaus rund um die Uhr zur Verfügung stehen, sollte vor einer Antidot-Gabe eine Serum-Asserivierung erfolgen. Mitentscheidend für die Indikationsstellung zur Gabe des Digitalis-Antidots sind auch die klinische Symptomatik und der Kalium-Serumspiegel, da Digitalis-Serumkonzentrationen 30 mal geringer sein können als im Muskel- und Myokardgewebe. In den immunologischen Tests werden pflanzliche Glykoside miterfasst und müssen bei geringer Kreuzreaktivität im Fall einer potentiellen Vergiftung bereits in therapeutischen Serumkonzentrationen als

toxisch angesehen werden (Selzer 1985; Stone und Soldin 1989; Willaert et al. 2002; Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in sieben Fällen die Bestimmung eines Digitalis-Serum-Spiegels empfohlen und in sechs Fällen durchgeführt. In fünf Fällen handelte es sich dabei um mutmaßliche Intoxikationen mit einem Herzglykosid als Arzneimittel, in zwei Fällen um Pflanzenvergiftungen mit Digitalis-Wirkung (Sud aus Eibennadeln, Fingerhut-Samen). In einem Fall wurde der Serum-Digitalis-Spiegel nicht bestimmt. Es handelte sich in diesem Fall um eine suizidal intendierte mutmaßliche Vergiftung mit einem Sud aus Eibennadeln. Die Patientin entwickelte im Verlauf der 36stündigen stationären Behandlung keinerlei klinische Symptomatik. In den restlichen sechs Fällen zeigte sich in einem Fall (Fingerhut-Samen) eine mittelschwere und in drei Fällen eine schwere Symptomatik. In zwei Fällen verstarben die Patienten. Aufgrund eines niedrigen Digitalis-Spiegels bei suizidal intendierter Intoxikation kann in einem Fall der Tod eines Patienten nicht eindeutig mit der mutmaßlichen Digitalis-Einnahme in Zusammenhang gebracht werden.

Eine 85%ige Compliance bei sieben Fällen ist als besonders hoch zu bewerten. Begründbar ist dies mit der Tatsache, dass die überwiegende Anzahl der Patienten eine gravierende Symptomatik geboten hat. Obwohl Digitalis-Intoxikationen heute seltener geworden sind, ist Klinikärzten die geringe therapeutische Breite, insbesondere von Digoxin bei älteren Patienten mit möglicher Niereninsuffizienz, bekannt und ihre Einsicht in die Notwendigkeit dieser quantitativen Noxenbestimmung hoch. Da herzwirksame Glykosid-Vergiftungen durch Pflanzeningestion eher eine Seltenheit darstellen und in ihrer Ausprägung höchst unterschiedlich sein können, sind Giftinformationszentren umso mehr gefordert, Klinikärzte auf die diagnostische Möglichkeit dieser immunologischen Noxenantalytik hinzuweisen (Schulte 1975; Pierog, 2009).

4.6.3.7 Serumspiegel: Metformin, Methotrexat, Chloroquin, Theophyllin, Eisenpräparate, Schilddrüsenhormone

4.6.3.7.1 Metformin-Serumspiegel

Biguanide wurden bis in die 1980er Jahre für die Behandlung des Diabetes Typ-2 eingesetzt. Aufgrund des vermehrten Auftretens von Laktatazidosen wurden sie bis auf das kurz wirksame Metformin vom Markt genommen. Aufgewertet durch die große UKPDS-Studie (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998) wird Metformin für die Behandlung übergewichtiger Patienten mit Typ 2-Diabetes wieder häufig verordnet. Laktatazidosen müssen somit auch immer an eine Metformin-Überdosierung denken lassen, besonders wenn diese mit einer Niereninsuffizienz, Lebererkrankung oder dem gleichzeitigen Konsum von Alkohol assoziiert ist. Die Bestimmung von Metformin-Plasma-Spiegeln ist bei der Behandlung mutmaßlicher Metformin-Intoxikationen und besonders bei Laktatazidosen unklarer Genese sinnvoll, für eine Prognoseabschätzung hinsichtlich Mortalität aber weniger geeignet (Nisse et al. 2003).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bestimmung von Metformin-Serumspiegeln in zwei Fällen empfohlen. In beiden Fällen wurden dieser Empfehlung Folge geleistet. In beiden Fällen erlitten die Patienten schwere Symptome, in einem Fall mit letalem Ausgang.

Diskussion

Die schwere klinische Symptomatik in beiden Fällen begründet sowohl die Indikationsstellung für die Empfehlung einer quantitativen Noxenbestimmung als auch die Compliance bezüglich dieser. Dass ausgeprägte Symptome eine hohe Compliance bedingen, ist in der Medizin ein bekanntes Phänomen, das übertragen auf Ärzte, mit diesen Fällen seine Entsprechung findet (Hadji et al. 2007).

4.6.3.7.2 Methotrexat-Serumspiegel

Methotrexat ist ein Folinsäure-Antagonist und greift, wie im Abschnitt 4.4.3.9 beschrieben, in die schnelle Zellteilungsrate ein. Eingesetzt wird es in der onkologischen- und rheumatologischen Therapie, bei M. Bechterew, der Regenbogenhautentzündung, schwerer Psoriasis und nach Organtransplantationen (Bebarta et al. 2014).

MTX-Intoxikationen sind nicht häufig. Behandlungsfehler sind in der überwiegenden Anzahl die Ursache für MTX-Überdosierungen, z. B. die versehentliche tägliche Gabe der wöchentlichen Dosis. Aber auch eine vorbestehende Niereninsuffizienz oder genetische Dispositionen können toxische Effekte hervorrufen, die sich vor allem in einer Myelosuppression mit hohem Sepsis-Risiko äußern. Stomatitis, Mukositis, Diarrhoe, Leber- und Nierenschäden, interstitielle Pneumonitiden können das Bild einer MTX-Intoxikation prägen. Neben labordiagnostischen Maßnahmen wie Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsmessungen sowie pulmonaler Diagnostik gehört die Bestimmung des Methotrexat-Serumspiegels zu den Standard-Untersuchungen. Sie dient nicht nur zur Abschätzung der zu erwarteten Symptome, sondern auch zur Dosisberechnung des Antidots Calciumfolinat (Josting et al. 1998; Smith und Nelson 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurden Methotrexat-Serumspiegel in zwei Fällen empfohlen und in einem Fall durchgeführt. In einem Fall bestand bei Aufnahme eine leichte, im zweiten Fall bereits eine schwere Symptomatik. Ein nur gering erhöhter MTX-Serumspiegel passte zu der beschriebenen leichten Symptomatik. Im Fall der unterbliebenen Noxenbestimmung war die Antidot-Gabe ebenfalls nicht erfolgt. Der Patient verstarb an den Folgen der MTX-induzierten Myelosuppression. Auf den Beratungsprotokollen wurde eine schwierige sprachliche Verständigung vermerkt.

Moisa et al. zeigten anhand einer Fallserie, dass das toxische Potential von MTX nicht von allen Ärzten erkannt wird und wiesen darauf hin, dass weiterhin ein Informationsbedarf hinsichtlich klinischer und labormedizinischer Untersuchungen besteht (2006). Die Betrachtung dieser zwei Fälle bestätigt dies und betont die Notwendigkeit einer umfassenden Beratung durch Giftinformationszentren.

4.6.3.7.3 Chloroquin-Serumspiegel

Chloroquin ist ein weltweit häufig angewandtes Mittel zur Therapie und Prophylaxe der Malaria. Nicht nur akzidentelle Intoxikationen durch breitere Verfügbarkeit bei erhöhter Fernreisefrequenz haben zugenommen. Aktivitäten der „Gesellschaft für humanes Sterben“ haben diesem neuro- und kardiotoxischen Medikament zu einem höheren Bekanntheitsgrad für die suizidale Anwendung verholfen. Seine lebensbedrohliche Potenz wird dem Medikament aufgrund seiner proarrhythmischen, negativ inotropen und chronotropen Wirkungen zugeschrie-

ben. Bei massiver, und somit meist suizidal intendierter Überdosierung wird Diazepam prophylaktisch als Antidot eingesetzt. Als Rezeptor-Konkurrent soll es die myokardiale Membranstabilisierung antagonisieren (Altrock et al. 1997).

Die Messung von Chloroquin-Serumspiegeln ist für das therapeutische Vorgehen bei Chloroquin-Intoxikationen besonders dann sinnvoll, wenn genaue Dosisangaben nicht vorliegen. Selbst wenn eine zeitnahe Verfügbarkeit dieser quantitativen Noxenbestimmung nicht immer gegeben ist, sollte sie dennoch durchgeführt werden. Die prophylaktische hochdosierte Diazepam-Gabe und die damit verbundene komplikationsbehaftete Intubation und maschinelle Beatmung können damit sowohl gerechtfertigt werden als auch bei niedrigen Serum-Konzentrationen in Verbindung mit blander klinischer Symptomatik beendet werden (Altrock et al. 1997; Reddy und Sinna 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Messung des Chloroquin-Serumsiegels in drei Fällen empfohlen und in zwei Fällen durchgeführt. In allen drei Fällen wurde dieses Medikament in suizidaler Absicht überdosiert eingenommen. In einem Fall wurden im Verlauf lediglich leichte, in einem Fall schwere Symptome beschrieben. Im dritten Fall verstarb der Patient laut Aussage des behandelnden Arztes an den Folgen einer Aspirationspneumonie. Der komplikationslose Verlauf unter Diazepam wurde als Grund für den Verzicht auf die empfohlene quantitative Noxenantalytik genannt.

Trotz begrenzter zeitnaher Verfügbarkeit dieser quantitativen Noxenbestimmung ist die Compliance hinsichtlich dieser Empfehlung bei begrenzter Fallzahl als relativ hoch anzusehen. Im Gegensatz zu einer Lithiumintoxikation spielen Chloroquin-Serumspiegel für relevante Therapieentscheidungen wie z. B. eine Hämodialyse eine untergeordnete Rolle.

4.6.3.7.4 Theophyllin-Serumspiegel

Theophyllin wird als Bronchodilatator seit den 1930er Jahren in der Therapie des Asthma bronchiale und der COPD eingesetzt. Seine atemwegserweiternde Wirkung wird auf eine Erhöhung des 1-5-Zylo-AMP, eine Phosphodiesterasehemmung, eine Antagonisierung von Adenosin und auch auf die Modulation der intrazellulären Calciumkonzentration zurückgeführt. Seine Stellung als meistverschriebenes Präparat zur Behandlung asthmatischer Erkrankungen hat Theophyllin seit einigen Jahren verloren, womit auch Intoxikationen seltener geworden sind. Akute Überdosierungen unterscheiden sich in ihrer klinischen Ausprägung von den chronischen Vergiftungen. Während bei einzeitiger Aufnahme häufig gastrointestinale Störungen und metabolische Entgleisungen (Azidose, Hypokaliämie) das klinische Bild dominieren, steht bei den chronischen Überdosierungen eine zentralnervöse und kardiale Symptomatik im Vordergrund. Der Theophyllin-Serumspiegel hat einen wichtigen Stellenwert in der Beurteilung des Schweregrades einer Intoxikation. Für die Beurteilung der Serumspiegel ist entscheidend, ob es sich um eine chronische oder akute Vergiftung handelt. Mehrfache Bestimmungen sind erforderlich, da auch ein signifikanter Anstieg auf niedrigem Niveau bei einer chronischen Intoxikation als Prädiktor für schwere Komplikationen zu werten ist. Ein Theophyllin-Serumspiegel über 40 mg/l wird wegen drohender zentralnervöser und kardialer Symptomatik als Indikation für eine Sedierung und maschinelle Beatmung angesehen (Worth et al. 2002; Zilker 2008).

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bestimmung eines Theophyllin-Spiegels in zwei Fällen empfohlen. In einem Fall handelte es sich um eine suizidal intendierte Einnahme, in dem anderen Fall um eine chronisch iatrogene Überdosierung. In beiden Fällen wurde diese Empfehlung auch durchgeführt. Die gute Verfügbarkeit in den meisten Kliniken begründet die hier in geringer Fallzahl gezeigte hohe Compliance.

4.6.3.7.5 Eisen-Serumspiegel

Eisenvergiftungen sind in Deutschland eher eine Seltenheit, wobei schwangere Patientinnen aufgrund der häufigen Verschreibung von Eisenpräparaten eine besondere Gruppe darstellen. Das für die Hämoglobinbildung und die oxidativen intrazellulären Prozesse notwendige Element wird bei einem Gesamteisengehalt von etwa 3,5 g zu zwei Dritteln als Hämoglobin, der Rest im RHS als Hämosiderin und an Ferritin gebunden gespeichert. Die Resorptionsquote beträgt ca. 5-15% aus der Nahrung und ca. 20-35% nach therapeutischen Dosen von Eisensalzen. Mukosaschädigungen, oftmals direkt durch Eisen bedingt, erhöhen dessen Resorption. Die vollständige Eisenresorption dauert ca. sechs Stunden, Serumspitzenkonzentrationen werden nach 2-3 Stunden gemessen. Die klinische Symptomatik bei Eisenintoxikationen zeigt nach einer ersten gastrointestinalen Phase von ca. vier bis zwölf Stunden pi eine trügerische Remission. Der hier beginnenden Minderdurchblutung folgt eine azidotische Entgleisung mit beginnender Koagulopathie, Schocksymptomatik und nachfolgender schwerer hepatischer Funktionseinschränkung.

Die Messung des Serum-Eisenspiegels ist ein wesentlicher diagnostischer Bestandteil bei Eisenintoxikationen. Frühzeitig bestimmt, hat das Ergebnis eine hohe prognostische Wertigkeit. Bei Serum-Eisenspiegeln über 500 µg/dl ist eine Chelatbildner-Therapie indiziert (Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in zwei Fällen die Bestimmung des Eisen-Serumspiegels empfohlen und in einem Fall durchgeführt. In beiden Fällen wurden Eisenpräparate in suizidaler Absicht eingenommen. In einem Fall wurde bei einem männlichen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstberatung eine leichte Symptomatik berichtet. Im zweiten Fall handelte es sich um eine junge Patientin, die bei unklarer Ingestionsdosis wenige Stunden pi keine Symptome zeigte. Im Fall dieser Patientin wurde die empfohlene quantitative Serum-Eisen-Bestimmung nicht durchgeführt. Auf Nachfrage wurde dies mit der blanden klinischen Symptomatik begründet. Auf dem Beratungsprotokoll war eine eingeschränkte sprachliche Verständigung vermerkt worden.

Trotz der geringen Fallzahl weist diese Untersuchung auf ein mögliches ärztliches Compliance-Problem hinsichtlich dieser leicht verfügbaren Diagnostik hin. Eisenpräparate werden vorwiegend schwangeren Frauen verschrieben und repräsentieren in dieser Patientengruppe die höchste Rate an Überdosierungen (Olenmark et al. 1987; Thao et al. 2000; Schümann et al. 2007). Parasuizidale Handlungen werden bei jungen Frauen häufiger als bei Männern beobachtet (Möller 2002), ebenso wie die Symptomdarstellung bei Frauen ausgeprägter ist (Ladwig et al. 2000; Hajiloueiian 2011). Dies wären mögliche Erklärungen für die Nicht-Durchführung dieser in den meisten Kliniken leicht verfügbaren Labordiagnostik.

Die gute Verfügbarkeit dieser dargestellten quantitativen Labordiagnostik bedingt nicht selbstverständlich eine hohe ärztliche Compliance.

Diskussion

Gerade im Fall der quantitativen Labordiagnostik bei Eisenintoxikationen können bei dem Patientenkollektiv junger Patientinnen Faktoren wie Somatisierungsstörungen oder gehäuft parasuizidale Handlungen Klinikärzte dazu verleiten, der somatischen Diagnostik weniger Beachtung zu zollen.

Aufgabe und Herausforderung der Giftinformationszentren sind es, ärztliche Kollegen auf diese gut verfügbare Diagnostik hinzuweisen, damit eine spezifische Therapie (wie im Fall von Eisen der Einsatz eines Chelatbildners) Organschäden verhindern kann.

4.6.3.7.6 Freies Schilddrüsenhormon-Serumspiegel

Schilddrüsenhormonbestimmungen gehören in Akutkliniken zu den Standard-Laboruntersuchungen insbesondere im Rahmen kardiologischer Krankheitsbilder. Ihr häufiger Einsatz bedingt die allgemein gute Verfügbarkeit. So kann die quantitative Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Verdachtsfall einer Intoxikation zeitnah für die Einleitung adäquater Überwachung und Therapie herangezogen werden (Cohen et al. 1989; Reschke und Lehnert 2003; Dietrich 2012).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die quantitative Serumuntersuchung der Schilddrüsenhormone in einem Fall empfohlen und durchgeführt. In diesem Fall handelte es sich um die suizidal intendierte Einnahme von Levothyroxin einer Frau im Alter zwischen 50 und 69 Jahren. Unter adäquater Therapie konnte die Patientin, die zum Zeitpunkt der Beratung mittelschwere Symptome zeigte, nach 24 Stunden in die weitere psychiatrische Behandlung entlassen werden.

4.6.3.7.7 Quantitative Amatoxin-Bestimmung

Unter den giftigen Pilzen ist der grüne Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) der weitaus Gefürchtetste. Seine Hepatotoxizität verbunden mit hoher Letalität wird dem Alpha-Amatoxin zugeschrieben, das auch bei den Gattungen *Galerina* und *Lepiota* enthalten ist. Diese stellen aber als Intoxikationen eine Seltenheit dar. Amatoxin ist ein stabiles bitykisches Octapeptid, das seine Toxizität weder durch Erhitzen noch durch Tiefkühlung oder lange Lagerung einbüßt. Bereits durch Verzehr eines einzigen Pilzes kann eine letale Dosis resorbiert werden. Nach einer typischen symptomlosen Latenzphase durchläuft der Patient nach etwa sechs Stunden eine gastrointestinale Phase mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und gastrointestinalen Schmerzen, ausgelöst durch die ebenfalls in diesem Pilz enthaltenen Phallotoxine. Nach einer weiteren ca. 24 stündigen Remissionsphase folgt die für den Patienten äußerst kritische hepatorenale Phase, in der das toxische Leber- und Nierenversagen nach 4-14 Tagen zum Exitus führen kann (Zilker2008).

Bei jedem potentiell intoxikierten Patienten ist eine Antidot-Therapie mit Silibinin durchzuführen. Silibinin, ein Extrakt aus den Mariendistelsamen (*Silybinum marianum*) bewirkt neben anderen zellprotektiven Eigenschaften vor allem eine Aufnahmehemmung des Amatoxins in die Leberzellen. Die maximal sechstägige Therapiedauer kann durch eine quantitative Bestimmung des Amatoxins im Urin verkürzt werden. Nach frühestens sechs Stunden kann α -Amatoxin im Urin quantitativ detektiert werden. Urin ist aufgrund der 100-150-fach höheren Amatoxin-Konzentration als im Serum das Untersuchungsmedium der Wahl. Im klinischen Alltag ist

diese quantitative Noxenbestimmung nicht verfügbar, so dass oftmals eine aufwändige und nicht immer zeitnah verfügbare Probenlogistik für die Behandlungsstrategie erschwerend hinzukommt (Santi et al. 2012). Eine genaue Anamnese, wenn möglich unter Einbeziehung eines Pilzsachverständigen (Münker und Agerer 2006) hat in Kombination mit der sehr spezifischen Toxindetektion im Urin einen hohen prognostischen Aussagewert (Hauffe et al. 2013).

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Fälle nachverfolgt, in denen bereits zum Zeitpunkt der Erstberatung von einer potentiellen Amatoxinvergiftung ausgegangen werden musste. In einem Fall stellte sich ein Patient nach Ingestion eines Riesenschirmlings mit einer verdächtigen gastrointestinalen Symptomkonstellation vor. In dem anderen Fall wurde ein Patient, der mutmaßlich den Knollenblätterpilz mit einem Speisepilz verwechselt hatte und nach mehreren Stunden gastrointestinale Beschwerden beklagte, in der Notfallambulanz vorgestellt. In beiden Fällen wurde bei bereits eingeleiteter Antidot-Therapie die Empfehlung einer quantitativen Noxenanalytik befolgt. In einem Fall bestätigte sich der Verdacht sowohl laboranalytisch als auch klinisch. Der Patient erlitt einen schweren hepatischen Funktionsausfall. Unter supportiver Therapie konnte er nach ca. 3 Wochen aus der Klinik entlassen werden.

Das Ergebnis dieser beiden Fälle zeigt den hohen prognostischen Wert dieser quantitativen Noxenanalytik. Die gute Compliance bei geringer Fallzahl erklärt sich auch damit, dass mit zeitnahe Probenversandt eine begonnene kostenintensive Antidot-Therapie mit Silibinin (Fachinformation 2015a) und der damit verbundene stationäre Aufenthalt im Falle eines negativen Laborergebnisses beendet werden können.

4.6.3.8 *Serumspiegel toxischer Alkohole*

4.6.3.8.1 Ethylenglykol-Serumspiegel

Das in vielen Frostschutzmitteln und auch in Druckertinten und Kühlkompressen enthaltene Ethylenglykol kann in größeren Mengen, meist suizidal oder im Rahmen einer Alkoholerkrankung ingestiert, unbehandelt zu schweren Organschädigungen führen. Nach einer 4-12 stündigen Phase, geprägt von ZNS-Depression bewirkt die Anhäufung von toxischen Metaboliten eine schwere azidotische Stoffwechsellage. Nach 24 Stunden erleidet der Patient ein Nierenversagen. Die frühzeitige Therapie mit dem Antidot 4-Methylpyrazol (siehe Abschnitt 4.4.3.5) und bei schweren Vergiftungen eine sekundäre Giftelimination mittels Dialyse (siehe Abschnitt 4.3.2.5) kann diese schweren Organschäden verhindern.

Ethylenglykol kann im Serum mittels Gaschromatographie quantitativ nachgewiesen werden. Diese Analytik steht allerdings nur in Speziallaboratorien zu Verfügung und bedarf daher einer aufwändigen Probenlogistik. Die Bestimmung der Anionen- und Osmolalität kann und muss in solchen Fällen, in denen eine zeitnahe quantitative Noxenanalytik nicht zur Verfügung steht, diagnostisch eingesetzt werden. Die Bestimmung des Ethylenglykol-Serumspiegels dient nicht nur zur Identifizierung der Noxe, sondern stellt einen wichtigen Entscheidungsparameter dar, ob eine Dialysebehandlung fortgeführt oder beendet werden kann (Fraser 2002; Kosch und Schaefer 2005; Zilker 2008; Jammalamadaka und Raissi 2010).

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bestimmung des Serum-Ethylenglykolspiegels in vier Fällen empfohlen und in drei Fällen durchgeführt. In drei Fällen handelte es sich um akzidentelle Ingestionen bei Kleinkindern. In einem Fall um einen erwachsenen Patienten mit suizidal intendierter Ingestion. Zwei der Patienten zeigten Symptome, der erwachsene Patient erlitt eine dauerhafte Niereninsuffizienz. In einem Fall der Ingestion einer unklaren Menge Druckertinte durch ein Kleinkind wurde diese Empfehlung unterlassen. Als Begründung wurde angegeben, die Toxizität von Druckertinte nicht nachvollziehen zu können. Auch die Bestimmung einer Anionenlücke wurde in diesem Fall nicht durchgeführt. Auf dem Beratungsprotokoll war eine sprachliche Verständigungsproblematik vermerkt worden.

Die Betrachtung dieser geringen Fallzahl weist auf eine relativ hohe Compliance in Anbetracht der häufig nicht zeitnah verfügbaren und recht aufwändigen Probenlogistik hin.

4.6.3.8.2 Isopropanol-Serumspiegel

Isopropanol wird in Pflegeeinrichtungen in Form von Händedesinfektionsmitteln insbesondere von alkoholkranken Bewohnern unter großem Suchtdruck konsumiert. Die Toxizität übersteigt die von Ethanol um das zwei bis dreifache. Sein zentralnervöser Wirkungseintritt ist aufgrund der höheren Lipophilie rascher und kann zu plötzlichen komatösen Zuständen verbunden mit deutlichen Blutdruckabfällen führen. Die Bestimmung eines Serumspiegels, der osmotischen Lücke und der semiquantitative Aceton-Nachweis im Urin können sinnvolle Entscheidungskriterien für eine intensivmedizinische Überwachung sein. In schweren Fällen rechtfertigen sie den Einsatz einer extrakorporalen Giftelimination (Zilker 2008; Wild et al. 2013). Die Verfügbarkeit dieser quantitativen Noxenanalytik ist nur in wenigen Kliniken gegeben.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Isopropanol-Serumspiegel in zwei Fällen empfohlen. In beiden Fällen wurde Isopropanol in missbräuchlicher Absicht ingestiert. In einem Fall wurde diese Empfehlung nicht durchgeführt. Es unterblieben ebenfalls die Bestimmung einer osmotischen Lücke sowie der semiquantitative Aceton-Nachweis im Urin. In beiden Fällen wurden die Patienten, die keine schwerwiegenden Symptome zeigten, intensivmedizinisch überwacht.

Aufgabe der Giftinformationszentren ist es, ärztlichen Kollegen den Einsatz spezifischer Laboanalytik zu verdeutlichen, um kosten- und personalintensive Intensiv-Überwachung im Fall unauffälliger Laborergebnisse zu vermeiden (Desel 2013b).

4.6.3.8.3 Methanol-Serumspiegel

Methanol-Vergiftungen verlaufen häufig schwer, werden aber aufgrund ihrer Seltenheit oft nicht adäquat behandelt. Im Körper wird Methanol zu Ameisensäure vergiftet und kann zu komatösen Zuständen und ausgeprägten Azidosen (siehe Abschnitt 4.4.3.5) führen. Noch unklar ist der Pathomechanismus, der die Schädigung des Nervus opticus, des Putamens und der Basalganglien bewirkt. Durch frühzeitige Behandlung mit dem Antidot 4-Methylpyrazol können Organschäden vermieden werden, anderenfalls kann zusätzlich eine Hämodialyse indiziert sein.

Diskussion

Gaschromatographisch ist ein Methanol-Serumspiegel einfach zu bestimmen. Da diese Methode in den meisten Kliniklaboratorien nicht verfügbar ist, kann die Berechnung der Anionen- und Osmolücke in der Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik wie Koma und Sehstörungen hilfreich sein (Zilker 2008).

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einem Fall einer suizidal intendierten Methanol-Ingestion die Bestimmung eines Serumspiegels empfohlen. Diese Empfehlung wurde nicht durchgeführt. Der Patient wurde bei fehlender Symptomatik dialysiert und nach 24 Stunden in die psychiatrische Klinik verlegt.

Diese Fallbetrachtung zeigt, dass die mangelnde zeitnahe Verfügbarkeit quantitativer Analytik bedingen kann, dass invasive therapeutische Verfahren auch bei fehlender oder geringer klinischer Symptomatik durchgeführt werden und dafür therapiebehaftete Risiken und personeller Aufwand in Kauf genommen werden (Desel 2013b; Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie 2015).

4.6.3.8.4 Blutalkoholkonzentration

Jährlich sterben in Deutschland mindestens 74000 Menschen an den Folgen ihres Alkoholmissbrauchs bzw. an dem kombinierten Missbrauch von Alkohol und Tabak.

2012 wurden 26673 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit einer Alkoholvergiftung stationär eingeliefert. Davon hat sich die Anzahl der 15-20-Jährigen männlichen Patienten seit dem Jahr 2000 bis 2012 mehr als verdreifacht (Mortler 2014).

Das wasserlösliche Ethanol wird im Körper in nahezu alle Kompartimente aufgenommen und zum überwiegenden Teil über die drei bekannten Enzymsysteme, die Alkoholdehydrogenase, das mikrosomale ethanoxidierende System (MEOS) und die Katalase über Azetaldehyd und Azetat zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut. Der Alkoholdehydrogenase kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Eine Induktion dieses Enzymsystems erklärt die gesteigerte Alkoholtoleranz bei chronischem Alkoholabusus.

Die mannigfachen zentralnervösen Alkohol-Effekte sind in erster Linie von der Blutalkoholkonzentration abhängig, unterliegen aber in ihrer Ausprägung durch interindividuelle Toleranzentwicklung deutlichen Unterschieden. Im Rahmen einer Alkoholintoxikation werden insbesondere bei Jugendlichen die Stadien der Exzitation, der Hypnose und das narkotische Stadium, rasch durchlaufen. Ab einer Blutalkoholkonzentration von 3‰ muss mit einem asphyktischen Stadium gerechnet werden. Zum diagnostischen Standard bei einer Alkoholintoxikation gehören neben einer körperlichen und orientierenden neurologischen Untersuchung die Bestimmung der Blutalkoholkonzentration und laborchemischen Tests wie z. B. Blutzucker, Blutbild, Leber- und Nieren- und Gerinnungsparameter, um andere Ursachen einer Bewusstseinsstörung differentialdiagnostisch mit zu erfassen. Neben einem kontinuierlichen Monitoring der Vitalparameter und einer symptomatischen Behandlung sind spezielle Therapieverfahren in den seltensten Fällen indiziert. Die Indikation für eine Hämodialyse stellt bei Blutalkoholkonzentrationen über 5 ‰ in Verbindung mit hämodynamischer Instabilität eine Rarität dar. Telefonische Anfragen zu Alkoholintoxikationen spielen in den Giftinformationszentren nur eine untergeordnete Rolle, da das therapeutische Vorgehen für Klinikärzte in den allermeisten Fällen eine Routine darstellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bestimmung einer Alkoholkonzentration in drei Fällen empfohlen und wurde in zwei Fällen durchgeführt. Der Fall, in dem die empfohlene BAK nicht durchgeführt wurde, betraf einen 15-Jährigen aggressiv-agitierten Patienten mit mutmaßlich zusätzlichem Drogen-Konsum. Seitens des behandelnden Arztes wurde kein Grund genannt, diese quantitative Noxen-Bestimmung nicht durchgeführt zu haben. Es unterblieb ebenso das empfohlene Drogenscreening. Auf dem Beratungsprotokoll wurden sprachliche Verständigungsschwierigkeiten vermerkt.

Wenn auch in geringer Fallzahl, so deckt sich die Betrachtung dieser Fälle mit der Darstellung von J. Grüttner et al., die einen gewissen Nihilismus des medizinischen Personals in der Notfallversorgung gegenüber alkoholisierten Patienten als Fehleinschätzungsrisiko beschreiben (2010). Umso mehr sind die Giftinformationszentren gefordert, ihren emotionalen Abstand zu nutzen, um ärztliche Kollegen auf die Notwendigkeit hinzuweisen, Alkoholintoxikationen durch sinnvollen Einsatz diagnostischer Möglichkeiten zu erkennen und einer adäquaten Therapie zuzuführen.

4.6.4 Zusammenfassung: Compliance hinsichtlich quantitativer Noxen-Analytik

Zusammenfassend ist die 82%ige Compliance hinsichtlich der Empfehlung quantitativer Noxenbestimmung als sehr hoch zu bewerten. Die Verfügbarkeit dieser Labor-Diagnostik scheint dafür nicht der ausschlaggebende Faktor zu sein, betrachtet man Fälle wie Amatoxin- und Chloroquin-Vergiftungen, die einer oft aufwändigen Probenlogistik bedürfen. Der geringe ärztliche Aufwand dieser diagnostischen Maßnahme und der zu erwartende Nutzen bedingt hier die hohe ärztliche Compliance. Ärzte erwarten von dem Ergebnis dieser speziellen Labor-diagnostik eine Entscheidungshilfe, bezüglich der Indikation invasiver, risiko- und kostenbehafteter Therapien.

Dieses Ergebnis sollte dennoch kritisch gesehen werden. Eine risikoarme aber dennoch oft kostenintensive Diagnostik sollte eine sinnvolle therapeutische Konsequenz nach sich ziehen (Beyermann et al. 1992; Chioloro et al. 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurde in drei Fällen (Chloralhydrat, Lithium, Phenobarbital) trotz durchgeführter quantitativer Noxen-Analytik auf eine sekundäre Giftentfernung verzichtet, obwohl die Zusammenschau aus diesem Ergebnis und der klinischen Symptomatik eine solche gefordert hätte.

Aufgabe von Giftinformationszentren ist es, ärztliche Kollegen auf die korrekte Interpretation quantitativer Noxenbestimmungen und ihre adäquaten therapeutischen Konsequenzen hinzuweisen.

Eine enge Einbindung der Giftinformationszentren in die Interpretation und den therapeutischen Entscheidungsprozess ist sinnvoll und bedarf einer intensiven Zusammenarbeit des klinisch toxikologischen und laboranalytisch tätigen ärztlichen Fachpersonals (Selzer 1985; Desel et al. 2004).

4.6.5 Compliance bezüglich weiterer Diagnostik

Die Diagnostik bei Intoxikationen beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Maßnahmen. Diese umfassen neben der in den Abschnitten 4.6.1 -4.6.4 dargestellten Labor-Analytik auch

eine endoskopische Diagnostik zur Beurteilung von Schleimhautschäden nach Ingestion potentiell ätzender Substanzen, eine radiologische Bildgebung zur Detektion röntgendichter Noxen sowie nephrologische oder hepatologische Diagnostik zur Abschätzung vergiftungsbedingter Organschäden (Eyer und Zilker 2009; Christ et al. 2010).

Die Aufgabe der Giftinformationszentren besteht neben der Empfehlung gezielter Diagnostik und Therapie von Vergiftungen auch darin, Klinikärzte im Rahmen einer individuellen telefonischen Fallbesprechung auf lebensrettende differentialdiagnostische Aspekte hinzuweisen. Beispielsweise können starke epigastrische Schmerzen, die der Patient selbst auf eine mutmaßliche Fischvergiftung zurückführt, Korrelat eines Hinterwand-Myokardinfarktes sein (Blum 2001).

Differentialdiagnostisch kann bei mutmaßlicher Vergiftung im Einzelfall eine gezielte Diagnostik Krankheitsbilder aufdecken, die nicht intoxikationsbedingt sind. Eine derartige Diagnostik kann im Einzelfall aufwändig und fachübergreifend sein.

In der vorliegenden Untersuchung wurden in 20 Fällen diagnostische Maßnahmen empfohlen, die den zuvor genannten Gruppen nicht zugeordnet wurden. Eingeschlossen wurden hier die endoskopische Diagnostik, eine bildgebende radiologische und sonographische Diagnostik, kardiale Diagnostik wie Echokardiographie und EKG und weitergehende fachübergreifende Diagnostik wie neurologische oder nephrologische Konsiliaruntersuchungen.

In siebzehn Fällen wurden diese Empfehlungen durchgeführt. In den drei Fällen, in denen die empfohlene Diagnostik nicht durchgeführt wurde, handelte es sich um eine radiologische Bildgebung. Diese war in einem Fall aufgrund einer pulmonalen Symptomatik nach Ingestion eines flüssigen Grillanzünders und in zwei Fällen zur Detektion von röntgendichten Tabletten im Magen (Chloralhydrat, Eisenpräparat) empfohlen worden. In zwei Fällen wurde die Nicht-Durchführung dieser Empfehlungen begründet. Im Fall des Eisenpräparates wurde das weibliche Patienten-Geschlecht als Hinderungsgrund für die radiologische Untersuchung angegeben, im Fall der Vergiftung mit Chloralhydrat die zunehmende Beschwerdefreiheit des Patienten. In zwei dieser drei Fälle wurde von den ärztlichen Beratern eine sprachliche Verständigungsproblematik vermerkt.

Alle Empfehlungen hinsichtlich differentialdiagnostischer Maßnahmen wurden durchgeführt. In einem Fall konnte im Rahmen einer schweren azidotischen Stoffwechsellentgleisung nach suizidal intendierter Ibuprofen-Überdosierung ein Diabetes mellitus erstdiagnostiziert werden. In zwei Fällen kardialer Symptomatik nach Kokain-Konsum konnte ein ischämisches myokardiales Ereignis mittels der empfohlenen Infarkt Diagnostik ausgeschlossen werden.

Die Betrachtung dieser begrenzten Fallzahl zeigt eine sehr hohe Compliance hinsichtlich der endoskopischen Diagnostik. In allen sieben Fällen wurden die Empfehlungen durchgeführt. Dagegen scheinen Empfehlungen hinsichtlich einer radiologischen Diagnostik mit einer Compliance-Problematik vergesellschaftet zu sein. Von fünf Empfehlungen wurden zwei durchgeführt.

Eine radiologische Diagnostik bei Vergiftungen wird zur Detektion und Abschätzung der eingenommenen Mengen einer Noxe eingesetzt. Voraussetzung hierfür ist, dass die Noxe zum größten Teil noch nicht resorbiert und somit im Magen noch darstellbar ist und zum anderen,

dass die Substanz selbst radiologisch kontrastgebend ist. Dies ist bei Eisenpräparaten und Chloralhydrat gegeben (Thao et al. 2000; Zilker 2008). Sie dient aber auch dazu, Auswirkungen auf die Atmungsorgane nach Ingestion potentiell direkt oder indirekt pulmonal schädigender Noxen zu erkennen wie beispielsweise nach Benziningestion oder Einnahme von Amiodaron (von Oettingen 1942; Tormoehlen et al. 2014; Meinertz 2015).

Das Ergebnis dieser Untersuchung weist auf ein potentielles ärztliches Unverständnis bezüglich radiologischer Diagnostik im Vergiftungsfall hin. Auf näheres Nachfragen wurde nur in einem Fall (Eisen-Präparat in suizidaler Absicht eingenommen) die Unterlassung dieser Diagnostik mit dem weiblichen Patientengeschlecht begründet. Eine radiologische Diagnostik kann selbst bei bestehender Schwangerschaft im Notfall indiziert sein (Thao et al. 2000; Weisser et al. 2013).

Berater in Giftinformationszentren sollten sich einer möglichen ärztlichen Inakzeptanz oder einem Unverständnis hinsichtlich radiologischer Diagnostik in Vergiftungsfällen bewusst sein und dies als Hintergrundwissen in zukünftige telefonische Beratungen integrieren, um einer risikobehafteten Unterlassung ihrer Empfehlungen bezüglich radiologischer Diagnostik vorzubeugen.

4.7 Zusammenfassende Betrachtung ärztlicher Compliance bezüglich unterschiedlicher therapeutischer und diagnostischer Verfahren

Bei einer Fallanzahl von 206 wurden insgesamt 469 Empfehlungen telefonisch übermittelt, die in die Kategorien der primären oder sekundären Giftentfernung, der Antidot-Gabe, den spezifischen therapeutischen Maßnahmen oder den diagnostischen Maßnahmen zuzuordnen sind. Durchschnittlich wurden die Empfehlungen zu diesen eingruppierten Maßnahmen in 74% der Fälle befolgt, wobei Empfehlungen zur sekundären Giftentfernung am geringsten mit 61% und Empfehlungen zu diagnostischen Maßnahmen mit 86% am häufigsten befolgt wurden.

Die primäre Giftentfernung beinhaltet die Magenspülung, die Aktivkohlegabe, in seltenen Fällen die endoskopische Entfernung, die Darmspülung sowie das Abziehen einer flüssigen Noxe mittels nasogastraler Sonde. In 66 Fällen wurde eine primäre Giftentfernung empfohlen und in 74% dieser Fälle gemäß der Empfehlung ausgeführt. Die Aktivkohlegabe wurde im Vergleich zur Magenspülung mehr als doppelt so häufig empfohlen (56 Fälle versus 27 Fälle) und zeigte eine höhere Compliance (86% versus 74%). Zu begründen ist dies mit der komplikationsloseren und einfacheren Durchführung der Aktivkohlegabe. Auch nimmt durch die mittlerweile strenge Indikationsstellung zur Magenspülung (potentiell letale Dosis einer toxischen Substanz) die Erfahrung der behandelnden Ärzte mit dieser Giftentfernungsmaßnahme ab (Desel 2007). Eine geringere Compliance konnte in einer sehr geringen Fallzahl (n=7) bei den selten angewandten Giftentfernungsmaßnahmen wie dem Abziehen einer flüssigen Noxe mittels nasogastraler Sonde, der endoskopischen Entfernung und der Darmspülung gesehen werden. Diese Maßnahmen wurden gemäß Empfehlung in vier Fällen durchgeführt.

Maßnahmen der sekundären Giftentfernung wurden in 36 Fällen empfohlen. Es handelte sich in elf Fällen um eine extrakorporale Giftelimination mittels Hämodialyse, die in acht Fällen wie empfohlen durchgeführt worden war. Eine Hämoperfusion wurde in zwei Fällen empfohlen

und in einem Fall durchgeführt. Die in 22 Fällen empfohlene sekundäre Giftentfernung durch wiederholte Aktivkohlegaben wurde in 73% durchgeführt. Eine Urinalkalisierung zur Steigerung der Eliminationshalbwertszeit wurde in zehn Fällen empfohlen und in der Hälfte der Fälle durchgeführt. Insgesamt zeigte sich eine Compliance gegenüber Maßnahmen der sekundären Giftentfernung von 61%. Die geringere Compliance hinsichtlich dieser Maßnahmen erklärt sich vor allem mit der Komplexität dieser häufig schweren Vergiftungsfälle und damit umfangreicheren Therapieempfehlungen. Von vierzehn Fällen, die eine Compliance-Problematik diesbezüglich aufwiesen, wurden in acht Fällen zwei dieser Maßnahmen empfohlen. In fünf Fällen wurde eine dieser Maßnahmen auch durchgeführt. Eine sekundäre Giftentfernung bedarf eines höheren personellen, apparativen und zeitlichen Aufwandes und kann mit einem geringen Risiko/Nutzen-Verhältnis vergesellschaftet sein. Beispielsweise kann ein langer Transport zur nächstgelegenen Dialyse-Einheit für einen klinisch instabilen Patienten ein gesundheitliches Risiko darstellen. In keinem Fall konnte ein direkter Zusammenhang einer nicht durchgeführten sekundären Giftentfernung mit einem letalen Vergiftungsausgang in dieser Untersuchung gesehen werden. Die Maßnahmen einer sekundären Giftentfernung sind insgesamt als relativ aufwändig und risikobelastet einzustufen. Die Risiko-Nutzen-Abwägung ist daher immer der individuellen klinischen Situation anzupassen. Ihre Einschätzung obliegt den behandelnden Ärzten, die so die Empfehlungen eines Giftinformationszentrums in ihre Therapieplanung integrieren können.

Hinsichtlich den Empfehlungen, spezifisch wirksame Antidota zu verabreichen, konnte insgesamt eine Compliance von 74% gezeigt werden. Eine hohe Compliance wiesen die häufig im Klinikalltag verwendeten Antidota wie ACC und Vitamin K auf. Die Therapie von Paracetamol-Vergiftungen mit dem spezifischen Antidot ACC ist Klinikärzten in der Regel geläufig, einfach in der Anwendung und birgt bei hohen Heilungsaussichten geringe Risiken. Damit kann die hundertprozentige Compliance in 18 Fällen begründet werden. Ähnlich verhält es sich bei dem Einsatz von Vitamin K bei Überdosierungen mit Warfarinen. Bei geringerer Fallzahl (n=3) zeigte sich auch hier eine hundertprozentige Compliance. Antidota, die in der Anwendung kompliziert, risikobehaftet oder schwierig zu beschaffen sind, bergen diesbezüglich in sich ein Compliance-Risiko. Antidota wie 4-Methylpyrazol und Digitalis-Antidot bedürfen häufig aufwändiger und kostenintensiver Transportlogistik. Die Anwendung von Atropin als Antidot bei Organophosphat-Vergiftungen ist beispielsweise vielen Klinikärzten aufgrund des seltenen Einsatzes wenig vertraut. Sie benötigen daher seitens eines Giftinformationszentrums eine intensiveren Beratung, teilweise auch in schriftlicher Form. Bei einer Compliance von 74% bezüglich den Empfehlungen, spezifische Antidota einzusetzen, sollten sich die beratenden Giftinformationszentren einer möglichen Compliance-Problematik bei seltener angewandten oder schwer zu beschaffenden Antidota bewusst sein, diese im Einzelfall ansprechen oder schriftliches Informationsmaterial beispielsweise per Fax oder E-Mail den Klinikärzten bereitstellen.

Als spezifische therapeutische Maßnahmen wurden in der vorliegenden Untersuchung Therapien zusammengefasst, die in den Abschnitten 4.1- 4.5.3 nicht eingeordnet werden konnten. Sie umfassen die medikamentöse Therapie von bereits eingetretenen Symptomen oder werden prophylaktisch eingesetzt. Als Beispiel ist die Gabe von Natriumhydrogencarbonat im Fall von Herzrhythmusstörungen bei schweren Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva, als Azidoseausgleich oder als nephroprotektive Maßnahme bei einer Rhabdomyolyse zu nennen.

In 104 Fällen wurden spezifische therapeutische Maßnahmen empfohlen und in 66% durchgeführt. Zahlenmäßig mit 64 Fällen am häufigsten vertreten war die Empfehlung, Natriumhydrogencarbonat bei den in Abschnitt 4.5.1 genannten Indikationen zu verabreichen. Die Compliance zeigte mit 63% ein ähnliches Ergebnis wie die sekundäre Giftentfernung. Das Ergebnis erklärt sich damit, dass in einer Großzahl der Fälle zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches Anamnese und klinische Befunde seitens der behandelnden Ärzte noch nicht ausreichend erhoben worden waren oder später revidiert wurden.

Auch eine abweichende klinische Einschätzung der behandelnden Ärzte kann Unverständnis insbesondere hinsichtlich den Empfehlungen dieser fallspezifischen therapeutischen Maßnahmen bedingen und eine Non-Compliance nach sich ziehen. Dies zeigte sich in einer schwer agitierten Patientin mit einer Valproinsäure-Intoxikation. Die behandelnde Ärztin war in wiederholten Beratungsgesprächen nicht von der Notwendigkeit zu überzeugen, mit einem Benzodiazepin zu sedieren. Mechanische Manipulationen und Fixierungsmaßnahmen führten zu einer schweren abszedierenden Infektion des zentralen Venenkatheters, die in einer Spezialklinik chirurgisch saniert werden musste (siehe Abschnitt 4.5.3).

Den Empfehlungen zu diagnostischen Maßnahmen wurden in 89% der Fälle gefolgt. Eine hohe Compliance zeigte sich nicht nur bei einfachen labordiagnostischen Maßnahmen wie Blutgas- oder Gerinnungsanalysen (siehe Abschnitte 4.6.1, 4.6.2) sondern auch bei den aufwändigeren quantitativen Noxenbestimmungen, deren Verfügbarkeit bereits in vielen Kliniken gewährleistet ist. Die hohe Compliance bezüglich diagnostischer Maßnahmen kann in der Mehrzahl der Fälle mit der zunehmenden Verfügbarkeit der labordiagnostischen Möglichkeiten begründet werden. Weiterhin stellen diese diagnostischen Maßnahmen für den Patienten kein zusätzliches Risiko dar und verlangen den behandelnden Ärzten in der Regel wenig zeitlichen Aufwand ab. Da eine endoskopische Diagnostik nach Ingestion von schleimhautschädigenden Substanzen in der Regel nicht als Notfalldiagnostik empfohlen wird, wird der Arzt in der Notfallaufnahme auch durch diese Maßnahmen nicht zusätzlich belastet, so dass die hohe Compliance auch damit erklärbar ist.

Anhand der vorliegenden Untersuchung wird insgesamt deutlich, dass Klinikärzte in einem hohen Prozentsatz Vergiftungen entsprechend den Empfehlungen eines Giftinformationszentrums behandeln. Unterschiede in dem Maß der Umsetzung können dem Aufwand der empfohlenen Maßnahmen, der jeweiligen Verfügbarkeit therapeutischer bzw. diagnostischer Möglichkeiten oder der fehlenden Expertise der behandelnden Ärzte bei seltenen Vergiftungsfällen zuzuschreiben sein.

4.8 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance hinsichtlich der Empfehlungen des GIZ-Nord.

Um mögliche Einflussfaktoren auf Ärzte-Compliance hinsichtlich den Empfehlungen des GIZ-Nord zu untersuchen, wurde ärztliche Compliance bezogen auf einen Fall nur auf die Begriffe compliant und non-compliant reduziert. Wurde eine von mehreren Empfehlungen nicht durchgeführt, so wurde das Verhalten dieses Arztes als non-compliant eingestuft. Diese rigide Eingruppierung ermöglichte es, potentielle Einflussfaktoren auf die so definierte Arzt-Compliance

ance zu untersuchen. Die Art der empfohlenen Maßnahmen, z. B. eine primäre oder sekundäre Giftpflichtungsmaßnahme spielte für diese Untersuchung keine Rolle. In den folgenden Abschnitten werden diese Ergebnisse vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Literatur diskutiert.

Ärzte werden in ihrer Entscheidungsfindung von vielfältigen Faktoren beeinflusst. Alter, Geschlecht, vorbestehende Erkrankungen und soziales Umfeld des Patienten finden im Umfang von Diagnostik und Therapie ihre Entsprechung. Medizinische Fachgesellschaften sind bemüht, geschlechts- alters- und sozioökonomische Umstände in ihre Empfehlungen zu integrieren, um der Individualität des Patienten gerecht zu werden. Inwieweit diese Leitlinienempfehlungen der aktuellen Realität entsprechen, zeigt sich in der Leitlinien-Treue der praktizierenden Ärzte. Gegenstand von Studien ist es, bestimmte Faktoren wie z. B. Alter, und Geschlecht des Patienten im Hinblick auf ihre Einflussnahme auf ärztliche Entscheidungen entgegen Leitlinienempfehlungen zu untersuchen (Williams et al. 2003). Wird zusätzlich das Patienten-Outcome mit in die Studien einbezogen, so schafft dies die Möglichkeit, Leitlinienempfehlungen zu modifizieren oder zu bestätigen. Ihre Ergebnisse geben praktizierenden Ärzten die Möglichkeit, ihre Patientenwahrnehmung und Therapieentscheidungen immer wieder zu überdenken.

Besondere Beachtung hat der Einfluss des Patientenalters auf ärztliche Entscheidungen und Leitlinien-Compliance in der Kardiologie gewonnen. Robert P. Giugliano et al. zeigten in einer 1998 veröffentlichten Studie, dass ältere Patienten mit instabiler Angina pectoris nicht in dem Ausmaß entsprechend den von der AHCP 1994 verfassten Leitlinienempfehlungen behandelt wurden wie junge Patienten (Giugliano et al. 1998).

Alter und Geschlecht des Patienten sollten als Einflussfaktoren auf ärztliche Entscheidungsprozesse wahrgenommen werden. Sie führen nicht selten zu Unter- oder Übertherapie oder sind mitverantwortlich für Fehldiagnosen (Mejhert et al. 1999; Schulman et al. 1999; Eichler et al. 2000; Giannitsis und Katus 2002; Dieplinger 2007; Möller-Leimkühler 2008; Wehr 2008; Dieplinger 2010). Sich das Ausmaß des Einflusses von Alter und Geschlecht auf Entscheidungsprozesse bewusst zu machen, kann zu einer deutlichen Objektivierung ärztlicher Entscheidung beitragen.

4.8.1.1 Einfluss des Patientenalters auf ärztliche Compliance

In der vorliegenden Untersuchung wurden fünf Patienten-Altersgruppen, 1-4 Jahre, 15-19 Jahre, 20-49 Jahre, 50-69 Jahre, über 70 Jahre hinsichtlich der Ärzte-Compliance gegenüber den Empfehlungen des GIZ-Nord verglichen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=1) wurden Kinder zwischen fünf und vierzehn Jahren nicht berücksichtigt.

Auffällig war eine überdurchschnittlich hohe Compliance von 80-90% bei annähernd gleicher Fallzahl (Altersgruppe 1-4 Jahre: n=14, Altersgruppe über 70 Jahre: n=16) in den Altersgruppen der Kleinkinder und der Senioren über 70 Jahre. Patienten der Altersgruppe zwischen 20 und 49 Jahren repräsentierten mit 100 Fällen den Hauptanteil und zeigten mit 63% ein im Vergleich zur Gesamt-Compliance von 64% nahezu identisches Ergebnis.

Am wenigsten wurden die Empfehlungen des GIZ-Nord innerhalb der Gruppe der 15-19-Jährigen (n=22) mit einer Ärzte-Compliance von 41% durchgeführt, gefolgt von der Gruppe der 50-69-Jährigen (n= 39) mit einer Compliance von 59%.

Es zeigte sich, dass das Alter des Patienten einen möglichen Einflussfaktor darstellen könnte. 15-19-Jährige stellen die Patientengruppe dar, in der die Empfehlungen des GIZ-Nord am wenigsten umgesetzt wurden. 90% der Patienten (20 von 22 Patienten) aus dieser Altersgruppe wurden als suizidal eingestuft. In zwei Fällen (in einem Fall Alkohol, in einem Fall Metamphetamin) war die Substanzeinnahme in missbräuchlicher Absicht erfolgt. Die Hälfte dieser suizidal intendierten Fälle zeigte mittelschwere bis schwere klinische Symptome (drei Fälle keine Symptome, sieben Fälle leichte Symptome, sechs Fälle mittelschwer, vier Fälle schwer).

Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Suizid im Alter zwischen 15 und 19 Jahren die dritthäufigste und bei jungen Frauen sogar die häufigste Todesursache darstellt (Patton et al. 2009). Dazu kommt, dass ein selbstverletzendes Verhalten bei Jugendlichen insbesondere weiblichen Geschlechtes, überhäufig vertreten ist, wobei nur einer von acht Fällen in der Klinik vorstellig wird. Medizinisches Personal neigt häufig dazu, Suizidalität besonders in dieser Altersgruppe zu verkennen und Vergiftungen bei Jugendlichen als manipulativ oder appellativ einzustufen. Diese Auffassung birgt das Risiko, Vergiftungen zu verharmlosen und diese Patienten in Kliniken nicht suffizient zu versorgen. Jugendliche „Wiederholungstäter“ stellen in besonderem Maße eine Risikogruppe dar. So konnte gezeigt werden, dass ein frühes selbstverletzendes Verhalten mit letalen Vergiftungen im jungen Erwachsenenalter assoziiert war. Dieses Risiko zeigte sich entgegen der allgemeinen Auffassung insbesondere bei Jugendlichen, die wiederholt nach selbst beigefügten Schnittverletzungen in der Klinik vorstellig wurden (Ramon et al. 1975; Hawton et al. 1982; Bron 2000; Gould 2001; Fleischhaker et al. 2005; Patton et al. 2009; Bojack 2010; Hawton et al. 2012a; Hawton et al. 2012b).

Das Ergebnis dieser Untersuchung sollte vor dem Hintergrund vorausgegangener Studienergebnisse ärztliche Berater in Giftinformationszentren sensibilisieren, um Klinikärzte auf die Gefahr einer risikobehafteten Verharmlosung von Vergiftungen bei Jugendlichen hinzuweisen und damit einer vermeidbaren medizinischen Unterversorgung entgegenzuwirken.

4.8.1.2 Einfluss des Patientengeschlechts auf ärztliche Compliance

Die ärztliche Compliance bezogen auf das Geschlecht des Patienten fällt in dieser Untersuchung nahezu identisch aus. Bei 81 männlichen Patienten wurden die Empfehlungen des GIZ-Nord in 63% und bei 125 weiblichen Patienten in 64% komplett durchgeführt.

Studien, die sich mit dem Einfluss des Patientengeschlechts auf ärztliche Empfehlungen zu Herzkatheterinterventionen befasst hatten, konnten das Patientengeschlecht als einen Einflussfaktor darlegen (Schulman et al. 1999). Die medizinische Unterversorgung von Frauen konnte auch hinsichtlich sekundärpräventiver medikamentöser Maßnahmen nach myokardischämischen Ereignissen beobachtet werden (Williams et al. 2003). In dieser Untersuchung konnte ein möglicher Einfluss des Patientengeschlechtes auf ärztliche Compliance nicht gesehen werden.

4.8.1.3 Einfluss der Noxen-Gruppe auf ärztliche Compliance

Es ist vorstellbar, dass eine bestimmte Stoffgruppe oder gar ein einzelner Arzneistoff das Risiko in sich bergen, Empfehlungen eines Giftinformationszentrums nicht ausreichend umzusetzen.

Vergiftungen mit bestimmten Substanzen sind mit einem hohen ärztlichen Aufwand verbunden. Beispielsweise ist bei einer Organophosphat-Vergiftung neben der Gabe von Atropin unter bestimmten Bedingungen ebenfalls die Gabe von Obidoxim und zusätzlich eine spezifische Labordiagnostik, die Bestimmung der CHE-Aktivität, erforderlich (de Kort et al. 1988; Benson et al. 1992). Bei Intoxikationen mit Carbamazepin und Phenobarbital ist aufgrund ihrer Kinetik die mehrfache Aktivkohlegabe zu erwägen ist, die mitunter einen Aspirationsschutz durch Intubation und maschinelle Beatmung erfordert. Zusätzliche mehrfache, teils in engen zeitlichen Abständen erforderliche quantitative Noxenbestimmungen verlangen den behandelnden Klinikärzten einen erheblichen Aufwand ab (Spiller et al. 1990). Umfangreiche Therapiemaßnahmen bei bestimmten Noxen könnten eine unvollständige Umsetzung der Empfehlungen von Giftinformationszentren zur Folge haben.

In der vorliegenden Untersuchung wurden, wie im Abschnitt 2.3.2 beschrieben, alle Fälle in Noxengruppen entsprechend des EVA-Codes eingruppiert (Hahn 1994). Sämtliche Fälle jeder Noxengruppe wurden auf Ärzte-Compliance untersucht.

Die im Abschnitt 3.7.3 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass quantitativ die Noxenhauptgruppe der Arzneimittel mit 178 Fällen überwiegt. Bis auf die chemischen Produkte mit 14 Fällen waren andere Noxengruppen mit weniger als 10 Fällen zahlenmäßig wenig repräsentativ. Somit wurde die Noxenhauptgruppe der Arzneimittel im Hinblick auf die Durchführung der Empfehlungen des GIZ-Nord näher untersucht.

Die am häufigsten in dieser Untersuchung vertretenen Arzneimittelgruppen waren die Medikamente mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem (22 Fälle), mit Wirkung auf die Atmungsorgane (16 Fälle) und mit Wirkung auf das Nervensystem (102 Fälle). Die höchste Compliance mit 75% war bei den 16 Intoxikationsfällen mit Medikamenten der Gruppe ATC-R (Wirkung auf den Respirationstrakt), siehe Abschnitt 3.7.4, die geringste mit 59% in der Gruppe der 102 Intoxikationen mit Medikamenten, die auf das Nervensystem wirken. In der Gruppe der 22 Intoxikationen mit Arzneimitteln mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem wurden die Empfehlungen des Giftinformationszentrums in 68% der Fälle komplett befolgt, ein Ergebnis, das der Gesamt-Compliance von 64% am nächsten ist.

Genauer untersucht wurde die mit 102 Fällen größte Gruppe der Intoxikationen durch Medikamente mit Wirkung auf das Nervensystem. Eine hohe Compliance mit 77% zeigte die Gruppe der Analgetika. Eine Begründung liegt darin, dass den größten Anteil das Analgetikum Paracetamol einnimmt. Die einfach und risikoarm durchzuführende und zugleich hochwirksame Behandlung mit dem Antidot Acetylcystein erklärt, dass in 13 von 16 Vergiftungsfällen mit Paracetamol alle Empfehlungen befolgt wurden.

Vergiftungen mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Psycholeptika, die eine vorwiegend psychisch dämpfend Wirkung aufweisen (Laux und Dietmaier 2013), waren in dieser Untersuchung mit einer 61%igen Compliance vergesellschaftet, gefolgt von der Gruppe der Psychoanaleptika mit psychisch anregender Wirkung (Laux und Dietmaier 2013). Diese Gruppe war

Hauptnoxe in 37 Vergiftungsfällen mit einer Compliance von 54%. Eine mit Abstand deutlich niedrigere Compliance (33%) wiesen zwölf Intoxikationsfälle mit Antiepileptika auf. Es handelte sich hierbei um folgende Arzneistoffe: Carbamazepin (n=8), Phenobarbital (n=2), Lamotrigen (n=1), Valproinsäure (n=1). In vier dieser zwölf Fälle wurden alle Empfehlungen befolgt. Bei jedem zweiten Carbamazepin-Fall wurde den Empfehlungen zur primären und sekundären Giftentfernung nicht komplett gefolgt.

Insgesamt lässt die Betrachtung dieser zwölf Fälle keine Aussage zu, dass Antiepileptika ein ärztliches Non-Compliance-Potential bei Intoxikationsfällen in sich tragen. Die Tatsache aber, dass in der Hälfte dieser zwölf Fälle Maßnahmen der primären bzw. sekundären Giftentfernung mittels oraler Gabe von Aktivkohle nicht wie empfohlen durchgeführt wurden, kann Giftinformationszentren sensibilisieren, mögliche Schwierigkeiten in der Durchführung dieser Maßnahmen zu antizipieren und Alternativen gezielt mit den ärztlichen Kollegen zu diskutieren.

4.8.2 Einfluss von Vergiftungsumständen auf ärztliche Compliance

In der vorliegenden Untersuchung betrug der Anteil an Beratungen suizidal intendierter Vergiftungsfälle 77%. Dieser hohe Anteil wurde bedingt durch die Einschlusskriterien, die vor allem auf Vergiftungsfälle in suizidaler Absicht zutrafen.

In der angloamerikanischen Literatur haben sich einige Arbeiten den affektiven Spannungen zwischen Helfern und Suizidpatienten gewidmet. Patel beschreibt 1975 eine ablehnende Haltung von Ärzten und Schwestern gegenüber Suizidpatienten in der Notaufnahme und eine der Suizidproblematik nicht gerecht werdende zu kurze stationäre Behandlungsdauer (Patel 1975). Reimer greift 2003 diese Problematik mit einer Fallbeschreibung auf, anhand derer er sich mit häufig beobachteten ärztlichen Empathiestörungen gegenüber suizidalen Patienten befasst. Als Erklärungsansätze führt er unter anderem Haltungen innerhalb des medizinischen Personals auf, die das akute Krankheitsbild des Suizidpatienten als selbstverschuldet einstufen oder selbstschädigendes Verhalten nicht als Krankheit anerkennen (Reimer 2003).

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Untersuchung die Daten auf einen möglichen Einfluss von Suizidalität auf ärztliche Compliance untersucht.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt eine nahezu gleiche ärztliche Compliance (160 suizidale Vergiftungsfälle mit 59%iger Compliance, 56 nicht suizidale Vergiftungsfälle mit 62%iger Compliance) bei suizidal und nicht suizidal bedingten Vergiftungen.

Somit kann anhand der in dieser Untersuchung erhobenen Daten kein nennenswerter Einfluss von Suizidalität auf ärztliche Compliance in der akuten Therapie vergifteter Patienten gesehen werden.

Die enge und mittlerweile routinierte Zusammenarbeit von Akutkliniken und Giftinformationszentralen erleichtert Ärzten in der Akutbehandlung von Intoxikationen den Umgang mit oft schwierigen Suizidpatienten. Empfehlungen von Giftinformationszentren entlasten klinisch tätigen Kollegen, indem sie sich in Rechtfertigungsfragen hinsichtlich längerer Monitor-Überwachungszeiten und kostenintensiven Therapien auf diese berufen können.

Ein aggressiver intoxikierter Suizid-Patient wird nicht selten vom pflegerischen Personal als unliebsam und sogar teilweise als gefährdend für Personal und Mitpatienten wahrgenommen. Diese Tatsache bedingt für den aufnehmenden Arzt eine Konfliktsituation, die ihn in seiner Entscheidung für eine angemessene Überwachung und Therapie beeinflussen kann. Er muss seine Entscheidung, den Patienten aufgrund möglicher schwerer Komplikationen auf einer internistischen Intensivstation überwachen zu lassen, vor dem Pflegepersonal und anderen ärztlichen Kollegen rechtfertigen. Tägliche Engpässe in der Überwachungs-kapazität in deutschen Krankenhäusern erschweren seine Situation (Isfort 2013). Giftinformationszentren stehen Klinikärzten der Akutversorgung gerade in diesen Situationen beratend zur Seite, so dass Suizidpatienten eine Gleichbehandlung gewährleistet werden kann.

4.8.3 Einfluss sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten im telefonischen Beratungsgespräch auf ärztliche Compliance

Sprachliche Kommunikationsschwierigkeiten in der Arzt-Patienten-Interaktion sind ein häufiges Thema wissenschaftlicher Abhandlungen, insbesondere im Hinblick auf Patienten mit Migrationshintergrund. Die Arzt-Patienten-Beziehung kann durch sprachlich bedingte Missverständnisse stark belastet werden (Wilson et al. 2005; Jacobs et al. 2006). Verständigungsschwierigkeiten aufgrund sprachlicher Barrieren werden als Ursachen mangelnder Compliance oft sekundär betrachtet. Auf Patientenebene führt ungenügende verbale Verständigung oft zu Ängsten und Befürchtungen, die aufgrund der sprachlichen Schwierigkeiten und aus Scham dem Arzt nicht mitgeteilt werden. Bestimmte Modelle wie die Verwendung mehrsprachiger Aufklärungsbögen oder die Inanspruchnahme von Dolmetscherdiensten werden bereits in einigen Arztpraxen und Kliniken durchgeführt und haben zu einer deutlichen Compliance-Verbesserung geführt (Spiess und Kilcher 2003; Razum et al. 2004; Razum 2008).

Sprachliche Verständigungsprobleme auf Seiten der Ärzte werden seit einigen Jahren zunehmend erörtert. Der Fachkräftemangel im humanmedizinischen Bereich hat zu einer enormen Akquise von ausländischen Ärzten geführt. So konnten die entstandenen Vakanz- und drohenden Versorgungsengpässe insbesondere in Kliniken ländlicher Bereiche ausgeglichen werden. Zeitgleich häuften sich Medienberichte und Patientenbeschwerden über Ärzte mit unzulänglichen Sprachkenntnissen (Flintrop 2009; Kamp 2012; Matzat 2012; Protschka 2012; Hibbeler 2013a). Seit Januar 2014 existieren bezüglich der medizinischen Qualifikation ausländischer Ärzte bundesweit einheitliche Vorgaben. Die Überprüfung der Sprachkenntnisse ist dagegen noch Aufgabe der Bundesländer (Hibbeler 2013b), eine bundesweite Vereinheitlichung ist Juni 2014 durch die Landesgesundheitsminister beschlossen worden (Protschka und Hillienhof 2014).

Sprachliche Verständigungsschwierigkeiten in der telefonischen Notfallberatung sind in den USA bereits seit Jahren Grundlage vielfältiger Erörterungen. Ausführungsverordnungen sind erlassen worden, um diese Problematik bestmöglich zu bewältigen (Meischke et al. 2010; St. Germaine-McDaniel 2010). Eine eingeschränkte sprachliche Verständigung ist besonders auf dem Gebiet der toxikologischen Beratung von Ärzten durch Giftinformationszentren eine mögliche Problematik, die sich in einer lückenhaften Durchführung der telefonisch übermittelten Empfehlungen zeigen kann.

In der vorliegenden Untersuchung wurde untersucht, ob sprachliche Verständigungsschwierigkeiten seitens der anrufenden Ärzte einen potentiellen Einfluss auf Compliance bezüglich der vom GIZ-Nord telefonisch übermittelten Empfehlungen haben könnten.

Von insgesamt 206 telefonischen Beratungen vermerkten die ärztlichen Berater des GIZ-Nord in 11% der Fälle (n=23) auf dem Beratungsprotokoll eine sprachliche Verständigungsproblematik. Während sich in der Gruppe ohne dokumentierte Sprachschwierigkeiten eine 70%ige Compliance zeigte, wiesen diese elf Prozent eine Compliance von dreizehn Prozent auf. Diese 23 Fälle mit dokumentierter sprachlicher Verständigungsproblematik wurden aufgrund der auffällig geringen Compliance näher untersucht. In der Mehrzahl der Fälle wurden Empfehlungen zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen nicht befolgt (acht von zwölf Empfehlungen), Empfehlungen zu Maßnahmen der primären und sekundären Giftentfernung wurden in über der Hälfte der Fälle nicht befolgt (8 von 14 Empfehlungen).

Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt eine potentielle ärztliche Compliance-Problematik gegenüber Empfehlungen des GIZ-Nord in Fällen dokumentierter sprachlicher Verständigungsprobleme. Wenn auch die geringe Fallzahl (n=23) konkretere Schlussfolgerungen nicht zulässt, so sollte allein das Ergebnis einer deutlich geringen Compliance verbunden mit sprachlicher Verständigungsproblematik zu einer Sensibilisierung der Giftzentralen führen. Lösungsansätze seitens Giftinformationszentralen wären, die Inhalte der telefonischen Beratung per FAX oder per E-Mail den anrufenden Ärzten zu übermitteln oder die Rückrufmöglichkeit bei Unklarheiten im Beratungs-Telefonat hervorzuheben. Das Erkennen und die Auseinandersetzung mit sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten unter Medizinern schafft die Möglichkeit, konkrete Lösungsansätze zu erarbeiten, um ärztliche Compliance zu optimieren.

4.9 Zusammenfassende Betrachtung möglicher Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance

Einflussfaktoren auf ärztliche Compliance können vielfältig sein. So ist es denkbar, dass die Umsetzung der Empfehlungen eines Giftinformationszentrums nicht allein von der Art der Therapiemaßnahmen selbst, sondern auch von weiteren Faktoren abhängig sein kann, derer sich der beratende Arzt primär nicht bewusst ist. Als in Betracht kommende Faktoren wurden in dieser Untersuchung das Alter und das Geschlecht des Patienten, Art der Vergiftungssubstanz (Noxengruppe), die Vergiftungsumstände (z. B. suizidal) und sprachliche Verständigungsschwierigkeiten mit den behandelnden Klinikärzten näher betrachtet. Fallbezogen wurde die komplette Umsetzung der Empfehlungen als compliant definiert.

Zwei Beispiele hierzu zeigen, dass auch in anderen medizinischen Fachrichtungen Faktoren wie Alter und Geschlecht des Patienten auf ärztliche Leitlinien-Compliance einen Einfluss haben. Bezogen auf das Patientengeschlecht ist insbesondere in der kardiologischen Fachrichtung eine mangelnde Umsetzung von Leitlinien bei weiblichen Patienten diskutiert worden (Mejhert et al. 1999; Schulman et al. 1999; Williams et al. 2003), wohingegen männliche Patienten mit depressiven Erkrankungen medizinisch unterversorgt zu sein scheinen (Möller-Leimkühler 2008). Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Untersuchung ein möglicher Einfluss des Patientengeschlechts betrachtet. Das Ergebnis konnte keinen Einfluss des Patientengeschlechts auf ärztliche Compliance gegenüber dem GIZ-Nord zeigen.

Das Patientenalter war in der Medizin immer schon mitentscheidend, was das Ausmaß an Diagnostik und Therapie und die Abwägung der damit verbundenen Risiken und dem zu erwartenden Nutzen anbelangte. Medizinische Fachgesellschaften versuchen, in der Erstellung von Leitlinien, altersabhängigen Lebensumständen und gesundheitlichen Risiken in ihren Empfehlungen Rechnung zu tragen. Vor dem Hintergrund von Studienergebnissen, die Abweichungen von Therapiestandards auf das Patientenalter zurückführen konnten (Giugliano et al. 1998) wurde hier auch das Patientenalter in Beziehung zur Compliance hinsichtlich Empfehlungen des GIZ-Nord untersucht. Hier zeigte sich bei der Altersgruppe von 15-19 Jahren eine mit 41% deutlich geringere Ärzte-Compliance als bei den restlichen Patienten-Altersgruppen. Dies könnte damit erklärbar sein, dass in dieser Altersgruppe gehäufte selbstverletzende bzw. parasuizidale Handlungen (Hawton et al. 2012a) zu einer möglichen Mindereinschätzung einer Vergiftung führen könnten und Empfehlungen eines Giftinformationszentrums als unangemessen aufwändig eingeschätzt werden. Ein Zusammenhang zwischen Vergiftungsumständen, insbesondere Suizidalität, und ärztlicher Compliance war in dieser Untersuchung nicht festzustellen.

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Arzneimittelgruppen fiel eine hohe Compliance in der Gruppe der Analgetika (n=22, Compliance 77%) auf, eine niedrige in der Gruppe der Antiepileptika (n=12, Compliance 33%). Begründbar ist die hohe Compliance mit der risikoarmen und einfach durchzuführenden Antidot-Therapie bei Paracetamol-Vergiftungen, die mit 16 Fällen den Hauptanteil bildeten. Antiepileptika wie Phenobarbital und Carbamazepin sind hingegen schwieriger zu therapieren. Oft werden in diesen Fällen mehrere Maßnahmen zur primären und zur sekundären Giftentfernung (Magenspülung unter endoskopischer Sicht und repetitive Aktivkohlegaben) empfohlen, die sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte überfordern können, wie in einer 2007 veröffentlichten Untersuchung beschrieben wurde (Mohamed et al. 2007).

Sprachliche Verständigungsschwierigkeiten gelten als Risikofaktor für eine funktionierende Arzt-Patienten-Interaktion und Patienten-Compliance (Eberding 1996; Spiess und Kilcher 2003; Razum 2008). Sprachliche Defizite bei ausländischen Ärzten sind seit einigen Jahren ebenfalls gesundheitspolitische Diskussionsgrundlage (Protschka 2012). In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 23 Fällen mit sprachlichen Verständigungsproblemen eine geringe Compliance von 13% gesehen werden. Damit können sprachliche Defizite als Risikofaktor für ärztliche Compliance bezüglich Empfehlungen von Giftinformationszentren betrachtet werden. Unterstützende Maßnahmen wie z. B. schriftliche Informationsübermittlung stellen Möglichkeiten dar, sprachlich bedingte Informationsverluste bei einer telefonischen Beratung zu minimieren.

Um Klinikärzte in Vergiftungsfällen telefonisch effektiv und situativ adäquat zu beraten, ist es für Giftinformationszentren hilfreich, Einflussfaktoren auf die ärztliche Compliance zu erkennen, um so mögliche Schwierigkeiten in der Umsetzung von Empfehlungen im Beratungsgespräch zu antizipieren. Ein direktes Ansprechen potentieller Compliance-Risiken ermöglicht dem beratenden Arzt, Klinikärzte auf Schwierigkeiten bezüglich der Empfehlungsumsetzung vorzubereiten und Ihnen im Bedarfsfall zusätzliche Hilfestellungen zu geben (Arnet und Hershberger 2010). Bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten wäre dies beispielsweise die Übersendung schriftlicher Information.

4.10 Zufriedenheit der anrufenden Ärzte mit den Beratungen durch das GIZ-Nord.

In Abschnitt 3.7.8 wird dargestellt, dass 97% der Anrufer ohne Einschränkungen mit der Beratung durch das GIZ-Nord zufrieden waren, was für die Institution ein sehr erfreuliches Ergebnis darstellt. Ein zu schnelles Sprechen wurde in drei Fällen als Kritik angeführt. In zwei Fällen wurde generell das Zusenden schriftlicher Dokumente gewünscht.

Zur Steigerung der Beratungsqualität ist die Zusendung von Dokumenten zur Beratungsunterstützung sinnvoll und wird bereits seit Jahren, insbesondere bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten, durchgeführt. Der Ausbau automatisierter Verfahren für die Zusendung von Beratungsdokumenten oder die Bereitstellung durch Internetdokumente kann sowohl der Steigerung ärztlicher Compliance als auch der Anruferzufriedenheit dienlich sein. Darüber hinaus hat das GIZ-Nord verschiedene Instrumente zur kontinuierlichen und nachhaltigen Qualitätsverbesserung wie regelmäßige ärztliche Fortbildungen und Teamtreffen und eine strukturierte Erfassung der Anruferzufriedenheit in die Arbeitsroutine integriert.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit Einrichtung der Giftinformationszentren in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts konnten Ärzte erstmalig auf der Basis einer evidenzbasierten klinischen Toxikologie beraten werden. Parallel zu anderen medizinischen Fachgesellschaften wurden von den europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften Empfehlungen bezüglich verschiedener Therapieformen der klinischen Toxikologie erarbeitet. Als Beispiele sind die Maßnahmen der primären und sekundären Giftentfernung und der Einsatz von Antidota zu nennen. Ob Ärzte den Empfehlungen der Giftinformationszentren folgen, ist bisher wenig untersucht worden. In einer prospektiven Untersuchung anhand von 206 Fällen wurde analysiert, ob und in welchem Ausmaß den Empfehlungen des GIZ-Nord gefolgt wurde. Darüber hinaus wurden Daten zu Alter und Geschlecht der Patienten, zum Vergiftungsmodus und zu den eingenommenen Noxen erhoben. Es wurden folgende Fragestellungen formuliert: 1. In welchem Ausmaß wird den Empfehlungen des GIZ-Nord gefolgt? 2. Gibt es Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht der Patienten, Vergiftungsmodus, die Noxengruppe sowie sprachliche Verständigungsschwierigkeiten der anrufenden Ärzte? 3. Wie hoch ist die Zufriedenheit der Ärzte mit der Beratung des GIZ-Nord? Die Fragen ließen sich folgendermaßen beantworten: 1. Empfehlungen zu diagnostischen Maßnahmen wurden in 89% der Fälle befolgt, therapeutische Maßnahmen zur primären Giftentfernung und den Einsatz eines Antidots betreffend in 74%, Maßnahmen zur sekundären Giftentfernung in 61% und spezifische therapeutische Maßnahmen in 66% der Fälle. Insgesamt wurde den Empfehlungen des GIZ-Nord in 64% der Fälle vollständig gefolgt. 2. Während das Patientengeschlecht und der Vergiftungsmodus „suizidal“ keinen Einfluss auf ärztliche Compliance gegenüber den Empfehlungen des GIZ-Nord aufwiesen, waren Compliance-Unterschiede bezüglich des Patientenalters und der eingenommenen Noxen zu erkennen. Im Vergleich zu anderen Altersgruppen wies die Altersgruppe der 15-19-Jährigen eine mit 41% vergleichsweise niedrige Compliance auf. Ebenfalls wiesen sich Antiepileptika wie Carbamazepin und Barbiturate, die bei Vergiftungen einer komplexeren Behandlung bedürfen, als Noxengruppe mit geringerer ärztlicher Compliance aus. Eine auffällige Compliance-Differenz konnte bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten ärztlicher Anrufer gesehen werden. Eine lückenlose Befolgung konnte in 70% der Fälle bei uneingeschränkter sprachlicher Kommunikation und in 13% bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten aufgezeigt werden. 3. Eine hohe Zufriedenheit mit der Beratung durch das GIZ-Nord konnte in 97% der Fälle verzeichnet werden.

6.2 Beratungsprotokoll GIZ-Nord Rückseite

Giftinformationszentrum-Nord
der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein

Datex: H-gift@programmmedizinsport.fz-z.de

bei Anfragen ohne konkreten Vergiftungsfall, sowie bei Vergiftungen von Tieren sollte eine der folgenden Spalten zusätzlich angekreuzt werden.

Allgemeine tox./med. Anfrage

Grund der Anfrage

- (R) Identifizierung eines unbekanntem Tieres
- (P) Identifizierung eines unb. pharmazeutischen Produkts
- (Z) Zusammensetzung eines Produkts
- (L) Anfragen zu Lebensmittelzusätzen
- (U) Beratung zu Umwelthigh/Umweltbelastungen
- (N) pflanzliche o. natürliche, nicht-pharmazeutische Produkte
- (A) toxikologische Analysen
- (D) Anfragen zu Drogen
- (X) allg. toxikologische Anfragen
- (V) nicht-toxikol. Anfrage zu einem Vertragsfirmen-Produkt
- (S) sonstiges:

- (Q) Beratung zur Toxizität spezifischer Noxen
- (M) Medikation bei Schwangerschaft / Stillend
- (W) Wirkung Medikamenten, Nahrungs-, Genussmittel
- (E) Epidemiologische Anfragen zu spezifischen Noxen

Intoxikation eines Tieres	Besondere Übermittlung	
Species	Anfrage	Antwort
<input type="radio"/> (V) Vogel	<input type="radio"/> (t) telefonisch	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> (Z) Katze	<input type="radio"/> (e) E-Mail	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> (R) Kuh/Rind	<input type="radio"/> (f) Fax	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> (H) Hund	<input type="radio"/> (b) Brief	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> (P) Pferd	<input type="radio"/> (p) persönlich	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> (A) andere Tiere:		

554.347.5

Tierärztliche Kurztabelle enthält vollständige Auflistung der Spezies, s. v. Ober- u. v. Untereinheit, Person u. B. siehe Merkblätter mögl. Gefährdung. **ATTENTION!** Tierärztliche Konsultation & Einzelberatung. Bitte zu Hause. Auch bei 24h-Notdienst. Falls erforderlich.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Acquarone-Greiwe, Hoffmann-Walbeck, Roesler (2010): Abstracts of the 2010 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 11-14 May 2010, Bordeaux, France: Is Digitalis Antidote Life-saving in Case of Intoxications with *Taxus baccata*? *Clinical Toxicol* 48, 240–241

Altrock G, Lange A, Münster P (1997): Akute Chloroquin-Intoxikation. *Dtsch Med Wochenschr* 122, 225–228

American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres (1997): Position Statement: Gastric Lavage. *Clin Toxicol* 35, 711–719

American Academy of Clinical Toxicology (1997): Position Statement: Single-Dose Activated Charcoal. *Clin Toxicol* 35, 721–741

American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (1999): Position Statement and Practice Guidelines on the Use of Multi-Dose Activated Charcoal in the Treatment of Acute Poisoning. *Clin Toxicol* 37, 731–751

American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers (2004): Position Paper: Gastric Lavage. *Clin Toxicol* 42, 933–943

Arnet I, Hersberger KE (2010): Verbesserungen der Compliance durch die Apotheke. *Ther Umsch* 67, 293–301

Arntz HR, Klatt S, Stern R, Willich S, Benecker J (1997): Sind Notarztdiagnosen zuverlässig? *Notfall* 9, 12–19

Bagley WH, Yang H, Shah KH (2007): Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2, 210–218

Bailey B (2003): Glucagon in β -Blocker and Calcium Channel Blocker Overdoses: A Systematic Review. *Clin Toxicol* 41, 595–602

Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn I (2007): Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 14, 105–111

Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, William W (1999): American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. *Clin Toxicol* 37, 537–560

Bauer A (1983): Was ist „Compliance“? *DÄ* 1983: 80, 60–64

Bauer AW (1986): Bauer, Leitlinien des hippokratischen Arztes. *ÄBW* 41, 676–686

Bauer, MS (2002): A Review of Quantitative Studies of Adherence to Mental Health Clinical Practice Guidelines. *Harvard Rev Psychiat* 10, 138–153

Bebarta VS, Hensley MD, Borys DJ (2014): Acute methotrexate ingestions in adults: a report of serious clinical effects and treatments. *J Toxicol* 2014, 1–5

Literaturverzeichnis

- Beckett GJ, Donovan JW, Hussey AJ, Proudfoot AT, Prescott LF (1990): Intravenous N-Acetylcysteine, Hepatotoxicity and Plasma Glutathione S-Transferase in Patients with Paracetamol Overdosage. *Hum Exp Toxicol* 9, 183–186
- Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie (German Edition), 5. Auflage; Springer, Heidelberg 2005
- Benson BJ, Tolo D, McIntire M (1992): Is the Intermediate Syndrome in Organophosphate Poisoning the Result of Insufficient Oxime Therapy? *Clin Toxicol* 30, 347–349
- Beyermann K, Stinner B, Hasselmann U, Rothmund M (1992): Konsequenzen der routinemäßigen Gastroskopie vor Cholezystektomie. *Langenbecks Arch Surg* 377, 314–316
- Blum N: Die subjektive Wahrnehmung der Prodromalsymptomatik bei akutem Myokardinfarkt: Eine klinische Untersuchung zum Zusammenhang von somatischen und psychologischen Parametern. Med. Dissertation Justus-Liebig-Universität 2001
- Bodmer M (2008): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Quetiapine in a Patient with a Massive Overdose. *Ther Drug Monit* 30, 553–556
- Bodmer M, Rentsch KM (2013): Sinn und Unsinn toxikologischer Laboranalytik im klinischen Alltag. *Ther Umsch* 70, 491–497
- Boemke W, Krebs MO, Rossaint R (2004): Blutgasanalyse. *Anaesthesist* 53, 471–494
- Böhmer D, Wenz F, Martin T, Sedlmayr F, Hinkelbein W, Wiegel T (2010): Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in der neuen S3-Leitlinie. Teil 1: Lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. *Urologe* 49, 211–215
- Bojack B (2010): Der Suizid im Kinder- und Jugendalter: Wismarer Diskussionspapiere, No. 02/2010. <http://www.econstor.eu/bitstream/10419/39189/1/621635014.pdf>, abgerufen am 01.03.2015
- Bond GR (2002): The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: A state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 39, 273–286
- Bosch X, Poch E, Grau JM (2009): Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New Engl J Med* 361, 62–72
- Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc J, Thomsen PEB, Gert van Dijk J, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J et al. (2004): Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J* 25, 2054–2072
- Bron B (2000): Vergiftung und Suizid: Wo und wie sollten Suizidpatienten behandelt werden? *DÄ* 97, 3028–3029
- Caravati EM, Heilesen HL, Jones M (2004): Treatment of Severe Pediatric Ethylene Glycol Intoxication Without Hemodialysis. *Clin Toxicol* 42, 255–259
- Carlsten A, Waern M, Allebeck P (1999): Suicides by drug poisoning among the elderly in Sweden 1969-1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34, 609–614

Literaturverzeichnis

- Cave G, Harvey M, Graudins A (2011): Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 23, 123–141
- Chan BSH, Buckley NA (2014): Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 52, 824–836
- Chiolero A, Paccauda F, Aujeskyb D, Santschia V, Rodondib N (2013): Ursachen und Verhütung der Überdiagnostik. *Schweiz Med Forum* 13, 566–570
- Christ M, Popp S, Erbguth E (2010): Algorithmen zur Abklärung von Bewusstseinsstörungen in der Notaufnahme. *Intensivmed* 47, 83–93
- Clark RF, Vance MV (1992): Massive diphenhydramine poisoning resulting in a wide-complex tachycardia: Successful treatment with sodium bicarbonate. *Ann Emerg Med* 21, 318–321
- Clemessy J, Angel G, Borron S (1996): Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. *Intensive Care Med* 22, 1400–1405
- Cohen JH, Ingbar SH, Braverman LE (1989): Thyrotoxicosis due to Ingestion of Excess Thyroid Hormone. *Endocr Rev* 10, 113–124
- Cook R, Render M, Woods DD (2000): Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. *BMJ* 320, 791–794
- De Garbino JP, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T (1997): Evaluation of Antidotes: Activities of the International Programme on Chemical Safety. *Clin Toxicol* 35, 333–343
- de Kort VL, Kiestra SH, Sangster B (1988): The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *Clin Toxicol* 26, 199–208
- de Pont AJ (2007): Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 13, 668–673
- De Zeeuw RA, Westenberg HGM (1979): An Unusual Case of Carbamazepine Poisoning with a Near-Fatal Relapse after Two Days. *Clin Toxicol* 14, 263–269
- Degrandi C, von Dechend M, Rauber-Lüthy C (2012): Therapieoptionen bei Intoxikationen mit Calciumkanal- und Beta-Blockern. http://www.toxi.ch/upload/pdf/Calciumkanal_Betablocker.pdf, abgerufen am 14.01.2015
- Desel H (2007): Indikation zur Giftentfernung nach oraler Exposition. <http://www.giz-nord.de/cms/index.php/informationen-zur-therapie-von-vergiftungen-/288-indikation-zur-giftentfernung-nach-oraler-exposition.html>, abgerufen am 14.01.2015
- Desel H (2013a): Giftnotrufe (ausführliche Liste). <http://www.giz-nord.de/cms/index.php/giftnotrufliste-lang.html>, abgerufen am 14.01.2015
- Desel H (2013b): Toxikologische Analytik. Methodik, Indikation und Bewertung. *Medizinische Klinik, Intensivmed* 108, 471–475
- Desel H (2013c): wichtige Antidota und Notfallmedikamente (Auswahl GIZ-Nord). <http://www.giz-nord.de/cms/index.php/informationen-zur-therapie-von-vergiftungen-/282-wichtige-antidota-und-notfallmedikamente-auswahl-giz-nord.html>, abgerufen am 14.01.2015

Literaturverzeichnis

- Desel H (2015): Lehrveranstaltungen des GIZ-Nord. <http://www.giz-nord.de/cms/index.php/lehrveranstaltungen.html>, abgerufen am 02.05.2015
- Desel H, Kahl R (2004): Toxikologische Informationen im Netz. Adressen, Dateien und Datenbanken von öffentlichen Einrichtungen in Deutschland, die toxikologische Fragestellungen bearbeiten. Bundesgesundheitsbl 47, 291–295
- Desel H, Neurath H, Behrens A (2004): Toxikologische Labordiagnostik und Bedside-Tests bei Vergiftungen. Monatsschr Kinderh 152, 1062–1068
- Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2012): S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen: Langversion 1.0. https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_media/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-bipolar.pdf, abgerufen am 14.01.2015
- Dieplinger AM: Fehldiagnose: Frau: Wie Krankheiten und Symptome sich bei Frauen anders zeigen. Böhlau, Wien 2007
- Dieplinger AM (2008): Fehldiagnose Frau: wie Krankheiten und Symptome sich bei Frauen anders zeigen ... http://www.buechereien.wien.at/media/file/410_Fehldiagnose_Frau_Wien_PDF_2010_VA_Phila.pdf
- Dietrich JW (2012): Thyreotoxische Krise. Med Klin Intensivmed Notfmed 107, 448–453
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J (2008): The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 133, 299S-339S
- Eberding A (1996): Kommunikationsprobleme, Mißverständnisse, mangelnde Compliance? systema 10, 15–26
- Eckert K, Eyer P, Zilker T (1999): Aktivkohle - Sofortmaßnahme bei oralen Vergiftungen. DÄ 96, 2826–2830
- Egli G (2013): Digitalis-spezifische Fab-Antikörper. http://toxinfo.ch/files/32/Monographie-Digitalis-Antidot_Version_2013_02_01_d_neues-Logo.pdf, abgerufen am 13.05.2015
- Eichler M, Fuchs J, Maschewsky-Schneider U (2000): Richtlinien zur Vermeidung von Gender Bias in der Gesundheitsforschung. Z. f. Gesundheitswiss 8, 293–310
- Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C (2002): Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis. Clin Toxicol 40, 715–757
- Eyer F, Zilker T (2009): Expositionen mit Ätzstoffen. Ther Umsch 66, 379–386
- Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Lutz J, Heemann U, Steimer W, Zondler S, Fichtl B, Zilker T (2006): Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. J Clin Psychopharm 26, 325–330
- Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T (2011): Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. Clin Toxicol 49, 846–853

Literaturverzeichnis

Faber K, Rauber-Lüthy C (2011): Ganzdarmspülung. http://toxinfo.ch/files/32/GANZDARM_SPUELUNG_D_2011_neues-Logo.pdf, abgerufen am 02.05.2015

Fachinformation (2011): FOMEPIZOLE, EUSA Pharma 5 mg/ml. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009632>, abgerufen am 02.07.2015

Fachinformation (2014a): Lipofundin® MCT 20 %, Braun. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020636>, abgerufen am 05.07.2015

Fachinformation (2014b): Seroquel Prolong® Retardtabletten, AstraZeneca. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010829>, abgerufen am 14.01.2015

Fachinformation (2015a): Legalon® SIL 528,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Meda Pharm GmbH & Co. KG. <http://www.fachinfo.de/pdf/002481>, abgerufen am 17.06.2015

Fachinformation (2015b): Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion Pfizer. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003571>, abgerufen am 17.06.2015

Finn SDH, Uncles DR, Willers J, Sable N (2009): Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 64, 191–194

Fleischhaker C, Böhme R, Sixt B, Schulz E (2005): Suizidalität, Parasuizidalität und selbstverletzende Verhaltensweisen von Patientinnen mit Symptomen einer Borderline-Störung. *Kindheit und Entwicklung* 14, 112–127

Flintrop J (2009): INTEGRATION AUSLÄNDISCHER ÄRZTE: Neben sprachlichen gibt es auch kulturelle Hürden. *DÄ* 106, 438–439

Fraser AD (2002): Clinical Toxicologic Implications of Ethylene Glycol and Glycolic Acid Poisoning. *Ther Drug Monit* 24, 232–238

Fricke U, Günther J, Zawinell A: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: ATC-Index mit DDD-Angaben, Bonn 2008. http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-index0408.pdf, abgerufen am 06.07.2015

Gau X, Nau D, Rosenbluth S, Scott V, Woodward C (2000): The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *Aids Care* 12, 387–398

Gerlach F, Beyer M, Szecsenyi J, Fischer G (1998): Leitlinien in Klinik und Praxis: Welche Anforderungen sollten moderne Leitlinien erfüllen? Welche Strategien zur Entwicklung, Verbreitung und Implementierung haben sich bewährt? Welchen Beitrag können Leitlinien zur Qualitätsförderung in der Medizin leisten? *DÄ* 95, 1014-1021

Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (2015): GTFCh-Laborparameter-Datenbank. <http://www.gtfch.org/cms/index.php/klinische-toxikologie>, abgerufen am 20.02.2015

Giannitsis E, Katus HA (2002): Der akute posteriore Myokardinfarkt Eine typische Fehldiagnose. *Internist* 43, 618–623

Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (GIZ-Nord) (2014): Jahresbericht 2013. <http://www.giz-nord.de/cms/images/JaBe/2013/jabe13d.pdf>, abgerufen am 14.01.2015

Giugliano RP, Camargo CA, Lloyd-Jones DM, Zagrodzky JD, Alexis JD, Eagle KM, Fuster V, O'Donnell CJ (1998): Elderly Patient Receive Less Aggressive Medical and Invasive Management of Unstable Angina. *Arch Intern Med* 158, 1113–1120

Good A, Bhati R, Bateman D (2002): Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXII International Congress: Do Scotland's Hospitals Have Sufficient Antidotes Readily Available For An Emergency? *Clin Toxicol* 40, 369

Gould MS (2001): Youth Suicide Prevention. *Suicide Life Threat Behav* 31, 6–31

Grüttner J, Reichert M, Saur J, Borggreffe M, Singer MV, Haas S (2010): Akute Alkoholintoxikation. *Intensivmed* 47, 513–519

Haase D, König H (2012): Volksdroge Analgetika – Sind sie wirklich so harmlos, wie sie verkauft werden? *Toxichem Krimtech* 79, 23–31

Hadji P, Ziller V, Kalder M (2007): Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms: Teil 1: Ursachen und Hintergründe eines unterschätzten Problems in der gynäkologischen Praxis. *Geburtsh Frauenheilk* 67, 493

Hahn A: Erfassung der Vergiftungsfälle und Auswertungen in den Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungen in der Bundesrepublik Deutschland: gemeinsame Studie und Kooperation von vier deutschen Giftinformationszentren mit dem Bundesgesundheitsamt zur nationalen und internationalen Harmonisierung und Standardisierung der Dokumentation von Vergiftungsfällen. Max-von-Pettenkofer-Inst. des Bundesgesundheitsamtes, Berlin 1994

Hahn A, Michalak H, Preußner K, Engler A, Heinemeyer G, Gundert-Remy U (2000): Erfassung von gesundheitlichen Störungen und Einschätzung toxischer Risiken durch chemische Produkte beim Menschen: Die ärztlichen Mitteilungen bei Vergiftungen (§ 16e Chemikaliengesetz) als etabliertes gesetzliches Monitorsystem. *Bundesgesundheitsbl* 43, 351–359

Hahn A, Begemann K, Stürer A (2014): Vergiftungen in Deutschland. Krankheitsbegriff, Dokumentation und Einblicke in das Geschehen. *Bundesgesundheitsbl* 57, 638–649

Hajilouei E: Inanspruchnahme von Notfallambulanzen in Berlin in den Jahren 2006/2007: Einfluss von Geschlecht, Alter, Bildungsgrad und ethnischer Herkunft. *Med. Diss.* Berlin 2011

Hauffe T, Mayer F, Kupferschmidt H (2013): Vergiftungen mit Knollenblätterpilzen. *Praxis* 102, 1507–1515

Hawton K, Fagg J, Marsack P (1980): Association between epilepsy and attempted suicide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43, 168–170

Hawton K, Cole D, O'Grady J, Osborne M (1982): Motivational Aspects of Deliberate Self-Poisoning in Adolescents. *Brit J Psychiat* 141, 286–291

Literaturverzeichnis

- Hawton K, Bergen H, Kapur N, Cooper J, Steeg S, Ness J, Waters K (2012a): Repetition of self-harm and suicide following self-harm in children and adolescents: findings from the Multicentre Study of Self-harm in England. *J Child Psychol Psyc* 53, 1212–1219
- Hawton K, Saunders K E A, O'Connor RC (2012b): Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet* 379, 2373–2382
- Haynes R, Dantes R (1987): Patient compliance and the conduct and interpretation of therapeutic trials. *Control Clin Trial* 8, 12–19
- Heard KJ (2008): Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *New Engl J Med* 359, 285–292
- Hibbeler B (2013a): Ausländische Ärzte schließen die Lücke. *DÄ* 110, 172–175
- Hibbeler B (2013b): Prüfungen für ausländische Ärzte. Erstmals konkrete Vorgaben. *DÄ* 110
- Hojer J, Malmlund H, Berg A (1993): Clinical Features in 28 Consecutive Cases of Laboratory Confirmed Massive Poisoning with Carbamazepine Alone. *Clin Toxicol* 31, 449–458
- Holt EH, Holz PH (1963): The black bottle: A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children. *J Pediatr* 63, 306–314
- Isfort M (2013): Einfluss der Personalausstattung auf Pflege und Patientenversorgung in deutschen Intensivstationen. Deskriptive Studie zu Aspekten der Patientensicherheit und Belastungsindikatoren der Pflege. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108, 71–77
- Jacobs E, Chen AHM, Karliner LS, Agger-Gupta N, Mutha S (2006): The need for more research on language barriers in health care: a proposed research agenda. *Milbank Q* 84, 111–133
- Jacobs F, Brivet FG (2004): Conventional haemodialysis significantly lowers toxic levels of phenobarbital. *Nephrol Dial Transplant* 19, 1663–1664
- Jacobsen D (1987): Lithium Intoxication: Pharmacokinetics During and After Terminated Hemodialysis in Acute Intoxications. *Clin Toxicol* 25, 81–94
- Jaeger A (2004): Changes in the Approaches to Drug Elimination in Poisoning over the Last 40 Years. *Clin Toxicol* 42, 412–413
- Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F (1993): When Should Dialysis be Performed in Lithium Poisoning? A Kinetic Study in 14 Cases of Lithium Poisoning. *Clin Toxicol* 31, 429–447
- Jakkala-Saibaba R, Morgan PG, Morton GL (2011): Treatment of cocaine overdose with lipid emulsion. *Anaesthesia* 66, 1168–1170
- Jammalamadaka D, Raissi S (2010): Ethylene Glycol, Methanol and Isopropyl Alcohol Intoxication. *Am J Med Sci* 339, 276–281
- Jayasinghe S, Fernando A (2012): Research Articles.cdr. *Galle Medical Journal* 17, 37–42
- Jayasinghe S, Fernando A (2013): Adherence to the current guidelines in the management of paraquat poisoning: ann audit. *Galle Medical Journal* 18, 13-16

Literaturverzeichnis

Jones AL (1998): Mechanism of Action and Value of N-Acetylcysteine in the Treatment of Early and Late Acetaminophen Poisoning: A Critical Review. *Clin Toxicol* 36, 277–285

Josting A, Diehl V, Engert A (1998): Methotrexat: Pharmakologie, Toxizität und Rescue-maßnahmen bei hochdosierter Behandlung. *Der Onkologe* 4, 974–985

Kamp J (2012): Falsch verstandene Kollegialität: Leserbrief zur Thematik: ausländische Ärzte. *DÄ* 109, 2527

Kannemeier C: Zelluläre Funktionen der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) und die Rolle von extrazellulärer RNA als ein neuer Cofaktor der Enzymaktivierung. *Med. Diss. Gießen* 2003

Kardos P, Cegla U, Gillissen A, Kirsten D, Mitfessel H, Morr H, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Vogelmeier C, Voshaar T (2004): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 58, 570–602

Kazemi A, Harvey M, Cave G, Lahner D (2011): The effect of lipid emulsion on depth of anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia* 66, 373–378

Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, Williams R (1991): Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 303, 1026–1029

Kelly RA, Smith TW (1992): Recognition and management of digitalis toxicity. *Am. J. Cardiol* 69, 108–119

Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, Chan B, Trudinger B (2005): The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 45, 402–408

Kierdorf H (2000): Aktuelle Aspekte der extrakorporalen Nierenersatztherapie. *Internist* 41, 1062–1070

Kosch M, Schaefer R (2005): Störungen des Säure-Basen-Haushalts. *DÄ* 102, 1896–1899

Kraus F: Sparsame, sachgemäße Krankenbehandlung. 2. Auflage; Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1927

Kraut JA, Kurtz I (2008): Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 3, 208–225

Kupferschmidt H (2004): Natriumhydrogencarbonat: Anwendung zur Alkalinisierung des Urins als 2° Dekontaminationsmassnahme. http://toxinfo.ch/files/32/Bikarbonat-B-Urin_d_neues-Logo.pdf, abgerufen am 14.01.2015

Kupferschmidt H, Züst A, Rauber-Lüthy C (2009): Dekontamination und Antidote bei akuten Vergiftungen. *Ther Umsch* 66, 331–334

Kupper J, Reichert C (2009): Vergiftungen mit Pflanzen. *Ther Umsch* 66, 343–348

Lackner CK, Ruppert M, Lazarovici M, Stolpe E (2002): Anwenderperformanz und -variabilität der Glasgow-Koma-Skala. *Notfall Rettungsmed* 5, 173–185

Literaturverzeichnis

- Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G (2000): Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 16, 511–518
- Lancé M, Stessel B, Hamulyák K, Marcus MA (2010): Alte und neue Gerinnungshemmer. Antidota und Massnahmen bei akuter Blutung sowie dringenden Eingriffen. *Der Anaesthesist* 59, 64-68
- Lannemyr L, Knudsen K (2012): Severe overdose of quetiapine treated successfully with extracorporeal life support. *Clin Toxicol (Phila)* 50, 258–261
- Laux G, Dietmaier O: *Psychopharmaka*. Springer Verlag, Heidelberg 2013
- Lehmann P, Hartung W, Fleck M (2013): Rhabdomyolyse und Erhöhung der Kreatinkinase. *Z Rheumatol* 72, 236–241
- Levi M (2009): Emergency reversal of antithrombotic treatment. *Intern Emerg Med* 4, 137–145
- Litovitz TL, Elshami JE (1982): Poison Center Operations: The Necessity of Follow-up. *ANN EMERG MED* 11, 348–352
- Lo VM, Ching C, Chan AY, Mak TW (2008): Bromadiolone toxicokinetics: Diagnosis and treatment implications. *Clin Toxicol* 46, 703–710
- Love J, Sachdeva D, Bessman E, Curtis L, Howell J (1998): A Potential Role for Glucagon in the Treatment of Drug-Induced Symptomatic Bradycardia. *Chest* 1, 323-326.
- Ludwigs U, Divino JC, Magnusson A, Berg A (1996): Suicidal Chloral Hydrate Poisoning. *Clin Toxicol* 34, 97–99
- Martin T, Wenz F, Böhmer D, Sedlmayer F, Hinkelbein W, Henkel TO, Miller K, Wiegel T (2010): Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in der neuen S3-Leitlinie. Teil 2: Postoperative Strahlentherapie und Brachytherapie. *Der Urologe* 49, 216–220
- Matzat J (2012): Wo Sprachkenntnisse entscheidend sind: Leserbrief zur Thematik: ausländische Ärzte. *DÄ* 109, 2526
- McCabe JL, Coughlin DJ, Menegazzi JJ, Fata J (1998): Experimental Tricyclic Antidepressant Toxicity: A Randomized, Controlled Comparison of Hypertonic Saline Solution, Sodium Bicarbonate, and Hyperventilation. *Ann Emerg Med* 32, 329–333
- Meinertz T (2015): Amiodaron: Unersetzliches Rhythmusmittel oder "Teufelszeug"? *Journal für Kardiologie* 22, 4–7
- Meischke H, Chavez D, Bradley S, Rea T, Eisenberg M (2010): Emergency communications with limited-English-proficiency populations. *Prehosp Emerg Care* 14, 265–271
- Mehjert M, Holmgren B, Wandell P, Persson H, Edner M (1999): Diagnostic tests, treatment and followup in heart failure patients is there a gender bias in the coherence to guidelines. *Eur J Heart Fail* 1, 407–410

Mittleman Ma, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE (1999): Triggering of Myocardial Infarction by Cocaine. *Circulation* 99, 2737–2741

Moestue S, Akervik O, Svendsen J, Jacobsen D (2002): Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXII International Congress: FOMEPIZOLE TREATMENT PREVENTS RENAL FAILURE IN SEVERE ETHYLENE GLYCOL POISONING: REPORT OF TWO CASES. *Clin Toxicol* 40, 269–270

Mohamed F, Sooriyarachchi MR, Senarathna L, Azhar S, Sheriff, M H Rezvi, Buckley NA, Eddleston M (2007): Compliance for single and multiple dose regimens of superactivated charcoal: a prospective study of patients in a clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)* 45, 132–135

Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner H (2006): Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 156, 154–157

Möller HJ (2002): Suizidalität erkennen und behandeln: eine Herausforderung für den Allgemeinarzt: zertifizierte Fortbildung. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/download/inhalt/aktuelles/0240_i.pdf

Möller-Leimkühler AM (2008): Depression – überdiagnostiziert bei Frauen, unterdiagnostiziert bei Männern? *Der Gynäkologe* 41, 381–388

Mortler M (2014): Drogen- und Suchtbericht. http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Presse/Downloads/Drogen-_und_Suchtbericht_2014_Gesamt_WEB_07.pdf, abgerufen am 24.02.2015

Mühlendahl KH von, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M: Vergiftungen im Kindesalter. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007

Müller R, Planck J, Heveling T (2009): Athylenglykointoxikation. Wichtige Differenzialdiagnose beim komatösen Patienten mit metabolischer Acidose. *Der Anaesthetist* 58, 35–38

Münker C, Agerer R: Pilzsachverständige/Pilzberater: PSV DGfM: 650 ehrenamtliche Sachverständige in ganz Deutschland 2006. http://www.dgfm-ev.de/sites/default/files/psv_2006.pdf, abgerufen am 14.06.2015

Mycyk MB, DesLauriers C, Metz J, Wills B, Mazor SS (2006): Compliance with poison center fomepizole recommendations is suboptimal in cases of toxic alcohol poisoning. *Am J Ther* 13, 485–489

Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL (2010): ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Region Anesth Pain M* 35, 152–161

Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9. Auflage; McGraw Hill Professional, New York 2010

Nisse P, Mathieu-Nolf M, Deveaux M, Forceville X, Combes A (2003): A Fatal Case of Metformin Poisoning. *Clin Toxicol* 41, 1035–1036

Oeckinghaus R, Cuneo A, Brockmeier J, Oeckinghaus GS, Drewek-Platena S, Hochreuther S, Götz J, Tebbe U (2012): Akutes Leberversagen nach Pilzingestion. *Internist* 53, 619–624

Literaturverzeichnis

Ojetti V, Migneco A, Bononi F, de Lorenzo A, Gentiloni Silveri N (2005): Calcium channel blockers, beta-blockers and digitalis poisoning: management in the emergency room. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 9, 241–246

Olenmark M, Biber B, Dottori O, Rybo G (1987): Fatal Iron Intoxication in Late Pregnancy. *Clin Toxicol* 25, 347–359

Ollenschläger G, Kirchner H, Fiene M (2001): Leitlinien in der Medizin – scheitern sie an der praktischen Umsetzung? *Internist* 42, 473–483

Olson KR: Poisoning & drug overdose, 6th ed; McGraw Hill Medical, New York 2012

Park G, Spector R, Roberts J, Goldberg J, Weismann D, Stillerman A, Flanigan M (1983): Use of Hemoperfusion for Treatment of Theophylline Intoxication. *Am J Med* 74, 961–966

Patel AR (1975): Attitudes towards Self-poisoning. *BMJ* 24, 426–430

Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Bose K, Vos T, Ferguson J, Mathers CD (2009): Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet* 374, 881–892

Pentel P, Benowitz N (1984): Efficacy and Mechanism of Action of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Desipramine Toxicity in Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 230, 12–19

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Gabino JP (1998): Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *Clin Toxicol* 36, 205–213

Pierog, J (2009): Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: A case report in treatment efficacy. *J MED TOXICOL* 5, 84–89

Prendergast B, George CF (1993): Drug-induced rhabdomyolysis - mechanisms and management. *Postgraduate Medical Journal* 69, 333–336

Prescott LF, Balali-Mood M, Johnstone AF, Proudfoot AT (1982): Diuresis or urinary alkalisation for salicylate poisoning? *BMJ* 285, 1383–1386

Protschka J (2012): Wie viel Deutsch braucht ein Arzt?: Die Landesinitiative NRW zur berufsbezogenen Deutsch-Förderung will die Kommunikationskompetenz ausländischer Ärzte verbessern. Das Interesse daran ist groß. *DÄ* 109, 2077

Protschka J, Hillienhof A (2014): FACHSPRACHPRÜFUNG Einheitliche Sprachtests beschlossen. *DÄ* 111, 1229

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004): Position Paper on Urine Alkalinization. *Clin Toxicol* 42, 1–26

Pruchnicki S, Good T, Walson P (1996): Poster Session A: SEVERE HYDROXYCHLOROQUINE POISONING REVERSED WITH DIAZEPAM. *Clin Toxicol* 34, 582

Ramon S, Bancroft JHJ, Skrimshire AM (1975): Attitudes towards Self-Poisoning among Physicians and Nurses in a General Hospital. *Brit J Psychiat* 127, 257–264

Literaturverzeichnis

- Rauber-Lüthy C, Hofer KE, Bodmer M, Kullak-Ublick GA, Kupferschmidt H, Ceschi A (2013): Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 51, 937–940
- Razum O, Ingrid I, Zeeb H, Ronellenfisch U (2004): Gesundheitsversorgung von Migranten. *DÄ* 101, 2884–2887. http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-index0408.pdf, abgerufen am 14.06. 2015
- Razum O, Zeeb H, Meesmann U, Schenk, L, Bredehorst B, Brzoska, P, Dercks T, Glodny S, Menkhauß B, Salman R et al. (2008): Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Migration und Gesundheit: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <https://www.gbe-bund.de/pdf/migration.pdf>, abgerufen am 07.03.2015
- Readera T, Flin R, Cuthbertson B (2007): Communication skills and error in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 13, 732–736
- Reblin T, Wolf G, de Weerth A, Kühnelt P, Schrenck T, Kreymann G (1998): Extrakorporale Giftelimination bei schwerer Salizylatintoxikation. *Intensivmed* 35, 132–136
- Reddy VG, Sinna S (2000): Chloroquine poisoning: report of two cases. *Acta Anaesth Scand* 44, 1017–1020
- Reich K, Domm S, Mrowietz U (2011): Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie: Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinie/013-0781_S1_Methotrexat_in_der_Dermatologie_2011-07-19.pdf, abgerufen am 14.01.2015
- Reichert C, Rauber-Lüthy C (2013): Intravenöse Lipidemulsion (ILE) als Antidot. http://toxinfo.ch/files/32/Lipidemulsion-2013-November_d_Neues-Logo.pdf, abgerufen am 05.07.2015
- Reimer C (2003): Suizidale Patienten: Einstellungen und Affekte gegenüber suizidalen Patienten als Therapiehindernis. *Psychotherapeut* 48, 129–131
- Rentsch KM (2009): Analytik bei akuten Vergiftungen—was macht Sinn? *Ther Umsch* 66, 365–371
- Reschke K, Lehnert H (2003): Die thyreotoxische Krise. *Internist* 44, 1221–1230
- Riessen R, Haap M (2013): Managementkonzepte in der Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date* 09, 13–25
- Roberts DM, Buckley NA (2011): Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning - a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 49, 2–12
- Rumack BH (2002): Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *Clin Toxicol* 40, 3–20
- Saliba F (2006): The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Critical care* 10, 118
- Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P (2012): Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol* 2012, 487-480

Literaturverzeichnis

- Sayk F, Krapalis A, Iwen KA (2010): Metabolische Ursachen von Bewusstseinsstörungen. *Intensivmed* 47, 94–100
- Schaper A: Bedeutung der Toxikovigilanz bei vergiftungsbedingten Todesfällen und bei Intoxikationen durch exotische Gifttiere. Med. Habil.-Schrift Göttingen 2010
- Schenk K, Reichert C (2010): Vergiftungen mit Knollenblätterpilzen (*Amanita phalloides*) und anderen Amatoxin-haltigen Pilzen (*Lepiota*-, *Galerina*- und *Amanita*-Arten). http://www.toxi.ch/upload/pdf/Merkblatt_Amatoxinhaltige_Pilze.pdf, abgerufen am 14.01.2015
- Schubert I, Lelgemann M, Kirchner H, von Ferber C, von Ferber L, Ollenschläger G: Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien, 1. Auflage; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin 2006
- Schulman KA, Berlin JA, Harless W, Kerner JF, Sistrunk S, Gersh BJ, Dubé R, Taleghani CK, Burke J, Williams S et al. (1999): The Effect of Race and Sex on Physicians' Recommendations for Cardiac Catheterization. *New Engl J Med* 340, 618–626
- Schulte T (1975): Tödliche Vergiftung mit Eibennadeln (*Taxus baccata*). *Arch Toxicol* 34, 153–158
- Schümann K, Ettle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW (2007): On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol* 21, 147–168
- Schütz H, Verhoff MA, Risse M, Auch J, Weiler G (2004): Risiken beim Drogenscreening mit Immunoassays. *Deut Med Wochenschr* 129, 1931–1934
- Schwartz S (2008): Glucarpidase for Methotrexate Poisoning. *Clin Toxicol* 46, 375
- Schwerk N, Desel H, Schulz M, Schwerk C, Kiess W, Siekmeyer W (2007): Successful therapy of paediatric ethylene glycol poisoning: a case report and annual survey by a regional poison centre. *Acta paediatr* 96, 461–463
- Selzer A (1985): Role of serum digoxin assay in patient management. *JACC* 5, 106–110
- Silas W, Smith, Nelson LS (2008): Case files of the New York City Poison Control Center: Antidotal strategies for the management of methotrexate toxicity. *J MED TOXICOL* 4, 133–140
- Simon GE, VonKorff M, Rutter C, Wagner E (2000): Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* 320, 550–554
- Sing K, Erickson T, Amitai Y, Hryhorczuk D (1996): Chloral Hydrate Toxicity from Oral and Intravenous Administration. *Clin Toxicol* 34, 101–106
- Smith S, Nelson LS (2008): Case files of the New York City Poison Control Center: Antidotal strategies for the management of methotrexate toxicity. *J MED TOXICOL* 4, 132–140
- Soyka D, Pfaffenrath V, Steude U, Zenz Z (1998): Therapie und Prophylaxe von Gesichtsneuralgien und chronischen Schmerzen anderer Provenienz: Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 12, 419–427

- Soyka M, Horak M, Morhart V, Möller HJ (2001): Modellprojekt „Qualifizierte ambulante Entgiftung“. *Nervenarzt* 72, 565–569
- Spieß R, Kilcher A (2003): Arzt-Patienten-Interaktion im Migrationskontext. *Praxis* 2003 92, 697–705
- Spiller HA, Krenzelok EP, Cookson E (1990): CARBAMAZEPINE OVERDOSE: A PROSPECTIVE STUDY OF SERUM LEVELS AND TOXICITY. *Clin Toxicol* 28, 445–458
- Spiller HA, Krenzelok EP (1993): Carbamazepine Overdose: Serum Concentration Less Predictive in Children. *Clin Toxicol* 31, 459–460
- St. Germaine-McDaniel N (2010): Technical Communication in the Health Fields: Executive Order 13166 and Its Impact on Translation and Localization. *Tech Commun* 57, 251–265
- Steiger HJ, Horstmann G, Freyhagen R (2007): Therapiemöglichkeiten der Trigeminalneuralgie – Chirurgische Verfahren im Fokus. *DÄ* 104, 2655–2662
- Stone J, Soldin SJ (1989): An Update on Digoxin. *Clin Chem* 35, 1326–1331
- St-Onge M, Archambault P, Lesage N, Guimont C, Poitras J, Blais R (2012): Adherence to calcium channel blocker poisoning treatment recommendations in two Canadian cities. *Clin Toxicol (Phila)* 50, 424–430
- Telstad W, Sørensen Ø, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R (1984): Treatment of the restless legs syndrome with bi dbl blid carbamazepine: a double blind study. *BMJ* 288, 444–446
- Thao T, Wax JR, Philput C, Steinfeld JD, Ingardia CJ (2000): INTENTIONAL IRON OVERDOSE IN PREGNANCY—MANAGEMENT AND OUTCOME. *Emerg Med* 18, 225–228
- Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T (1999): Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* 107, 233–239
- Tonn P, Reuter S, Gerlach N, Dahmen N, Pajonk F (2008): Psychiatrische Patienten in der Notaufnahme. *Notfall + Rettungsmedizin* 11, 537–546
- Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA (2014): Hydrocarbon toxicity: A review. *Clin Toxicol (Phila)* 52, 479–489
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352, 854–865
- Ulsenheimer K (1998): „Leitlinien, Richtlinien Standards“. *Anästhesist* 47, 88–92
- Valentin A, Bion J (2007): How safe is my intensive care unit? An overview of error causation and prevention. *Curr Opin Crit Care* 13, 1697–1702
- Velez L, Lynton R, Shepherd G, Keyes D, Benitez F (2002): Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXII International Congress: Massive Ethylene Glycol Ingestion Treated Without Hemodialysis. *Clin Toxicol* 40, 333–334

Literaturverzeichnis

von Oettingen WF (1942): The Toxicity And Potential Dangers Of Aliphatic And Aromatic Hydrocarbons. *Yale J Biol Med* 15, 167–184

Wakabayashi Y, Maruyama S, Hachimura K, Ohwada T (1994): Activated Charcoal Interrupts Enteroenteric Circulation of Phenobarbital. *Clin Toxicol* 32, 419–424

Watts M, Fountain JS, Reith D, Schep L (2004): Compliance with Poisons Center Referral Advice and Implications for Toxicovigilance. *Clin Toxicol* 42, 603–610

Wehr MH (2008): Das akute Koronarsyndrom im höheren Lebensalter. Optimale Revaskularisationsstrategien. *Internist* 49, 1061–1067

Weilemann L (2000): Primäre und sekundäre Giftelimination. *Internist* 41, 2071

Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro Mf (1998): Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystolie in Rats. *Anesthesiology* 88, 1071–1075

Weinberg GL (2012): Resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 117, 180–187

Weisser G, Steil V, Neff KW, Büsing KA (2013): Radiologie und Schwangerschaft: Teil 2: Klinische Empfehlungen. *Radiologe* 53, 75-82

Westergaard B, Hoegberg, Lotte Christine Groth, Groenlykke TB (2012): Adherence to international recommendations for gastric lavage in medical drug poisonings in Denmark 2007-2010. *Clin Toxicol (Phila)* 50, 129–135

Wezorek CM, Dean BS, Krenzelok EP (1992): Factors influencing non-compliance with poison center recommendations. *Vet Hum Toxicol* 34, 151–153

Wild U, Trautmann J, Wappler F, Sakka SG (2013): Differentialdiagnostik der Serumhyperosmolalität. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 54, 274–283

Willaert W, Claessens P, Vankelecom B, Vanderheyden M (2002): Intoxication with *Taxus Baccata*: Cardiac Arrhythmias Following Yew Leaves Ingestion. *Pacing Clin Electrophysiol* 25, 511–512

Williams D, Bennett K, Feely J (2003): Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care. *Clin Pharmacol* 55, 604–608

Wilson E, Chen, Alice H M, Grumbach K, Wang F, Fernandez A (2005): Effects of limited English proficiency and physician language on health care comprehension. *J Gen Intern Med* 20, 800–806

Wilting I, Egberts A, Heerding E, Ververs T, Meulenbelt J, Nolen W (2009): Evaluation of Available Treatment Guidelines for the Management of Lithium Intoxication. *Ther Drug Monit* 31, 247–260

Withering W: *An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses*; Cambridge University Press, Cambridge 1785

Literaturverzeichnis

Wong O, Lam T, Fung H (2009): Two cases of chloral hydrate overdose. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 16, 161–166

Woolf SH, Grol, R, Hutchinson, A, Eccles, M, Grimshaw G (1999): Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 318, 527–530

World Health Organization (1999): INTOX tools for harmonized data collection. <http://www.who.int/ipcs/poisons/harmonization/en/>, abgerufen am 14.01.2015

World Health Organization. Programme for the Promotion of Chemical Safety (2015): INTOX tools for harmonized data collection. <http://www.who.int/ipcs/poisons/harmonization/en/>, abgerufen am 14.01.2015

Worth H, Buhl R, Cegla U, Criée CP, Gillissen A, Kardos D, Köhler D, Magnussen H, Meister R, Nowak D et al. (2002): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 56, 704–738

Wu A (2003): National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem* 49, 357–379

Yamada J, McGuigan M (2001): Parent and Caregiver Compliance with Poison Center Advice. *Clin Toxicol* 39, 201–203

Zakharov S, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Diblik P, Kuthan P, Hubacek JA, Miovisky M, Klempir J, Vaneckova M (2014): Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila)* 52, 1013–1024

Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (1997): Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. *DÄ* 94, 66–97

Zilker T: *Klinische Toxikologie für die Notfall- und Intensivmedizin*. UNI-MED-Verl., Bremen 2008

Zilker T (2010): Intoxikationen als Ursachen von Bewusstseinsstörungen. *Intensivmed* 47, 101–108

DANKSAGUNG

Ein großer Dank geht an PD Dr. med. Andreas Schaper für die Ermöglichung dieser Dissertation. Seine umfangreichen Kenntnisse und Expertise in der Materie der klinischen Toxikologie war mir stets eine verlässliche Hilfe.

Ohne die Hilfe von Dr. rer. nat. Rafael Wagner wäre diese Dissertation nicht realisierbar gewesen. Seine Kompetenz in der Aufbereitung komplexer Daten hat diese Untersuchung erst ermöglicht.

Allen meinen Kollegen des GIZ-Nord danke ich für die kontinuierliche Unterstützung, sowohl bei der Erfassung der Daten als auch bei der differenzierten Diskussion der Einzelfälle.

Ich bedanke mich bei Herrn Dipl.-Ing. (FH) Jürgen Gräber für die kontinuierliche Überprüfung der Datenqualität und seine verlässliche Hilfe bei der Formgebung dieser Arbeit.

Meiner Mutter danke ich für Ihre stete und liebevolle Unterstützung.