

Aus dem Giftinformationszentrum Nord
der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen
und Schleswig-Holstein
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Intoxikationen durch Methotrexat

Eine retrospektive Analyse von 249 Fällen des
Giftinformationszentrums-Nord

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

vorgelegt von

Lina Schulte-Güstenberg

aus

Essen

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. A. Schaper

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. S. Blaschke-Steinbrecher

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. A. Schaper

Ko-Referent/in: Prof. Dr. S. Blaschke-Steinbrecher

Drittreferent/in: Prof. Dr. R. Mößner

Datum der mündlichen Prüfung: 27.06.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Intoxikationen durch Methotrexat
- Eine retrospektive Analyse von 249 Fällen des Giftinformationszentrums-Nord"
eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und
Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 04.07.2018

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Methotrexat	3
1.1.1 Struktur und Wirkmechanismus	3
1.1.2 Indikation	4
1.1.3 Dosierung.....	5
1.1.4 Pharmakokinetik, Toxikokinetik und Toxikodynamik.....	5
1.1.5 Symptomatik	6
1.1.6 Diagnostik.....	7
1.1.7 Therapie	7
1.2 Ziele und Fragen der Arbeit	9
2 Material und Methoden.....	10
2.1 Der GIZ-Index - Datenbank des GIZ-Nord.....	10
2.2 Das Beratungsprotokoll und seine datentechnische Erfassung	10
2.3 <i>Poisoning Severity Score</i>	12
2.4 Datenselektion- Einschlusskriterien	12
2.5 Datenselektion- Ausschlusskriterien	12
2.6 Akute und chronische Intoxikation	13
2.7 Datenauswertung	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Auswertung der gesamten Methotrexat-Fälle	15
3.1.1 Patientenalter und Geschlecht.....	15
3.1.2 Noxenaufnahme	16
3.1.3 Noxenanzahl	17
3.1.4 Vergiftungsort und Anrufer	17
3.1.5 Intoxikationsmodus.....	18
3.1.6 Dosierung.....	18
3.1.7 Akute und chronische Einnahme	18
3.1.8 Indikation	18

3.1.9	Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung	19
3.1.10	Symptomatik	20
3.1.11	Primäre Giftentfernung	22
3.1.12	Weiterführende therapeutische Maßnahmen	22
3.1.13	Antidot und Urinalkalisierung	23
3.2	Akute versehentliche Intoxikationen bei Kindern und Jugendlichen.....	24
3.3	Suizidale Intoxikationen.....	26
3.4	Chronische Intoxikationen	29
3.4.1	Letale Verläufe	33
3.5	Spezielle Fälle, n = 9	34
3.6	Methotrexat in therapeutischer Dosierung	35
3.7	Hochdosis-Therapie	36
4	Diskussion.....	37
4.1	Alle Intoxikationen.....	37
4.2	Demographische Daten	38
4.2.1	Noxenaufnahme und -anzahl.....	38
4.2.2	Vergiftungsort und Anrufer.....	38
4.2.3	Intoxikationsmodus	39
4.2.4	Dosierung	39
4.2.5	Akute und chronische Einnahme	40
4.2.6	Indikation	40
4.2.7	<i>Poisoning Severity Score</i> und <i>Estimated Risk</i>	41
4.2.8	Symptomatik	41
4.2.9	Primäre Giftentfernung	43
4.2.10	Weiterführende therapeutische Maßnahmen	44
4.2.11	Antidot	44
4.2.12	Urinalkalisierung	45
4.2.13	Folsäure-Substitution	45
4.2.14	Methotrexatplasmaspiegel	45
4.3	Akute versehentliche Intoxikationen bei Kindern und Jugendlichen.....	46
4.4	Suizidale Intoxikationen.....	48
4.5	Chronische Intoxikationen	50
4.6	Spezielle Fälle	54
4.7	Methotrexat in therapeutischer Dosierung	55
4.8	Hochdosis-Therapie	55

4.9	Allgemeines.....	56
4.10	Limitationen der Arbeit	57
5	Zusammenfassung	58
6	Anhang.....	60
6.1	Beratungsprotokoll WHO IPCS – INTOX – Project, Seite 1	60
6.2	Beratungsprotokoll WHO IPCS – INTOX – Project, Seite 2	61
6.3	Beratungsprotokoll GIZ-Nord, Vorderseite	62
6.4	Beratungsprotokoll GIZ-Nord, Rückseite	63
6.5	<i>Poisoning Severity Score</i>	64
7	Literaturverzeichnis	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Methotrexat (Yikrazuul 2008).....	3
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Methotrexat.....	4
Abbildung 3: In der Studie eingeschlossene Methotrexat-Intoxikationen (1996-2016) in Bezug zur <i>defined daily doses</i> (DDD), n = 249.....	15
Abbildung 4: Altersgruppen und Geschlecht, n = 249.....	15
Abbildung 5: Noxenaufnahme, n = 249.....	16
Abbildung 6: Ort der Vergiftung, n = 249.....	17
Abbildung 7: <i>Poisoning Severity Score</i> (PSS), n = 249.....	19
Abbildung 8: <i>Estimated Risk</i> , n = 249.....	20
Abbildung 9: Laborparameter.....	21
Abbildung 10: Primäre Giftentfernung mit Aktivkohle, n = 249.....	22
Abbildung 11: <i>Procedere</i> , n = 249.....	22
Abbildung 12: Antidot, n = 249.....	23
Abbildung 13: Noxenanzahl, n = 39.....	27
Abbildung 14: Chronische Intoxikation von 1996-2016, Bfarm Intervention 2009), n = 96.....	29
Abbildung 15: Altersgruppen und Geschlecht der chronischen Intoxikationen, n = 96.....	30
Abbildung 16: Anzahl der aufeinanderfolgenden Tage, über die Methotrexat eingenommen wurde.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auf dem Beratungsdokument dokumentierte Informationen.....	11
Tabelle 2: Symptome bei 133 Patienten, mehrere Symptome möglich	20
Tabelle 3: Einstufung der Symptomatik.....	25
Tabelle 4: Einstufung der Symptomatik.....	29
Tabelle 5: Symptome bei 81 Patienten, mehrere Symptome möglich	32
Tabelle 6: Einstufung der Symptomatik, n = 96.....	32
Tabelle 7: Übersicht der Todesfälle, n = 5	33
Tabelle 8: Symptomatik (Methotrexat in therapeutischer Dosierung), n = 13.....	35
Tabelle 9: Hochdosis-Therapie, n = 4.....	36

Abkürzungsverzeichnis

ak	akzidentell
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	<i>Defined Daily Doses</i> , definierte Tagesdosen
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Est. Risk	<i>Estimated Risk</i> (ESR)
GfKT	Gesellschaft für klinische Toxikologie
GIZ	Giftinformationszentrum
GGIZ Erfurt	Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen in Erfurt
GIZ-Nord	Giftinformationszentrum Nord in Göttingen
HWZ	Halbwertszeit
ia	iatrogen
LDH	Laktatdehydrogensase
MOV	Multiorganversagen
n. n. b.	nicht näher bezeichnet
PSS	<i>Poisoing severity score</i>
Σ	Summe
s.c.	subkutan
Tbl.	Tablette(n)
TD	Tagesdosis
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Seit Anfang der 80er Jahre wird Methotrexat zur Therapie von verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, insbesondere bei Krebserkrankungen und Autoimmun-erkrankungen (Moisa et al. 2006). Dabei variiert die Verabreichung von einmaligen hohen Dosen bei Chemotherapie bis zur wöchentlichen Gabe in niedriger Dosierung zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise rheumatoider Arthritis und Psoriasis (Josting et al. 1998).

Erstmalig wurde 1948 über den Folsäureantagonisten Aminopterin im *New England Journal of Medicine* berichtet. Hiermit konnte ein Erfolg bei der Therapie von akuten lymphatischen Leukämien bei Kindern verzeichnet werden (Farber et al. 1948). Das weniger toxische Amethopterin (Methotrexat) wurde ein Jahr später erstmalig eingesetzt und wird seitdem zur Therapie von malignen, immunologischen und rheumatologischen Erkrankungen verwendet. Im Jahre 1971 ließ die *Food and Drug Administration* (FDA) Methotrexat für die Behandlung der Psoriasis zu (Abel 2000). 1988 wurde Methotrexat als ein *disease-modifying-antirheumatic drug* (DMARDs) zur Therapie der aktiven rheumatoiden Arthritis und zur Therapie der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen (Kawai 2003).

Aufgrund der hohen Toxizität und der unterschiedlichen Dosierungen werden häufig unerwünschte Nebenwirkungen und Vergiftungserscheinungen beobachtet (Moisa et al. 2006).

Im Giftinformationszentrum Göttingen (GIZ-Nord) wird seit Jahren eine Zunahme der Methotrexat-Intoxikationen verzeichnet, insbesondere aufgrund der großen und zunehmenden Indikationsbreite. Ein weiterer Grund ist die fehlerhafte Anwendung durch die ungewohnte wöchentliche Gabe bei Autoimmunerkrankungen. Die häufigsten Fehler geschehen bei versehentlicher täglicher Einnahme statt der empfohlenen niedrig dosierten wöchentlichen Gabe. Todesfälle durch Methotrexat-Überdosierungen sind in der Literatur beschrieben (Moisa et al. 2006). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) reagierte 2009 mit zusätzlichen Arzneimittelinformationen, um auf „die große Bedeutung einer korrekten indikationsabhängigen Dosierung und Anwendung von

Methotrexat“ (BfArM 2009) hinzuweisen. Bei älteren Patienten¹ traten gehäuft tödliche Verläufe durch eine Überdosierung auf. In einem Fall wurde bereits bei einer Gabe von 2 mg pro Tag über 6 Tage ein letaler Verlauf beschrieben (BfArM 2009).

Im Rahmen von Chemotherapien neoplastischer Erkrankungen wurden Überdosierungen durch fehlerhafte Berechnungen der Dosis auf der Basis der Körperoberfläche durch Beschäftigte im Gesundheitswesen beschrieben (BfArM 2009).

Trotz der Warnungen des BfArM aus dem Jahr 2009 und weiteren speziellen Informationen und Hinweisen, die seit dem 13.07.2012 auf Verpackungen, Beipackzetteln und Fachinformationen vor allem vor einer täglichen Einnahme warnen, stiegen die Vergiftungen mit Methotrexat weiter an (BfArM 2012).

Die Anfragen im GIZ-Nord betreffen fehlerhafte Einnahmen von Methotrexat, versehentliche Einnahmen von Kindern sowie Intoxikationen in suizidaler Absicht. Insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren besteht eine erhöhte Gefahr für eine Intoxikation mit Methotrexat.

Jährlich werden von den deutschen Giftinformationszentren ausführliche Jahresberichte erstellt, die einen Gesamtüberblick über die ärztlichen Beratungen bei Vergiftungen und Vergiftungsverdachtsfällen geben. Insbesondere Informationen über das Vergiftungsgeschehen, die Noxengruppen, den Expositionsmodus, das Patientenalter und das Geschlecht sowie Informationen über den Schweregrad der Vergiftung zum Zeitpunkt der Anfrage (*Poisoning Severity Score* [PSS]) und das zu erwartete gesundheitliche Risiko (*Estimated Risk* [ESR]) werden aufgeführt. Laut Jahresbericht 2015 des GIZ-Nord gingen 12.532 Anfragen zu Intoxikationen durch Medikamente ein. In den Jahresberichten der Giftinformationszentren (GGIZ Erfurt 2015, Giftnotruf der Charité 2015, GIZ-Nord 2015) zeigte sich insgesamt eine steigende Anzahl von Anfragen zu Vergiftungen. Ein Ziel der Jahresberichte ist eine Darstellung und Vergleichbarkeit der Daten, um mögliche epidemiologische Trends im Sinne der Toxikovigilanz frühzeitig erkennen und vorbeugende Maßnahmen einleiten zu können. Die Giftinformationszentren registrieren die Vergiftungen, werten diese aus und sind nach dem Chemikaliengesetz (ChemG9 § 16e Absatz 3) gesetzlich

¹ Hinweis zur Sprachregelung: Im nachfolgenden Text sind stets die weiblichen und männlichen Personen gemeint.

verpflichtet dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das Vergiftungsgeschehen und neue Erkenntnisse über Vergiftungen zu melden (Begemann et al. 2010).

Moisa et al. zeigten 2006 anhand von vier Fällen mit schweren Intoxikationen durch Methotrexat, dass das toxische Potential dieses Medikaments vielen Ärzten nicht bewusst ist. Sie machen darauf aufmerksam, dass weiterhin Bedarf an Informationen über die Verabreichung, Dosierung und Toxizität von Methotrexat besteht. Die meisten Fallberichte über Intoxikationen mit Methotrexat betreffen die tägliche orale Einnahme und die parenteralen Expositionen. Über die versehentlichen akuten oralen Überdosierungen mit Methotrexat gibt es wenige Fallberichte und Informationen (Moisa et al. 2006; LoVecchio et al. 2008).

1.1 Methotrexat

1.1.1 Struktur und Wirkmechanismus

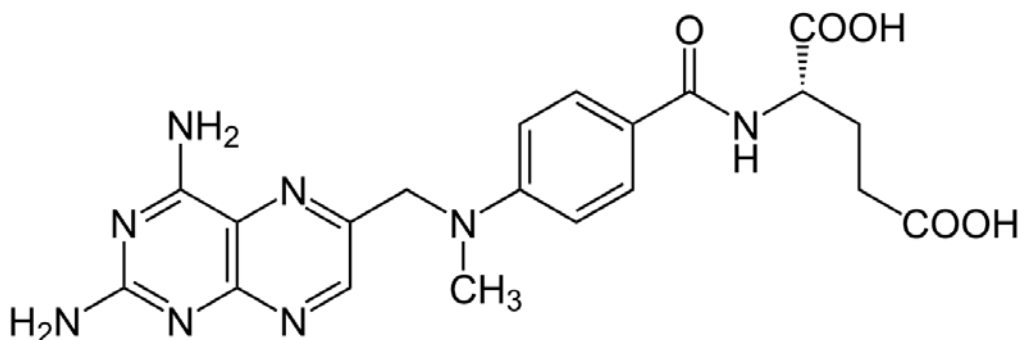


Abbildung 1: Strukturformel von Methotrexat (Yikrazuul 2008)

Methotrexat (s. Abbildung 1) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika und Immunsuppressiva. Es ist ein Folsäureantagonist, der aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zur Folsäure die Dihydrofolatreduktase (DHFR) kompetitiv hemmt. Das Enzym wandelt Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure um. Diese aktive Form der Folsäure ist ein wichtiger Co-Faktor für die Purin- und Pyrimidinsynthese und somit bedeutend für die Ribonukleinsäure (RNA)- und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese. Das Enzym Polyglutamatsynthetase metabolisiert Methotrexat intrazellulär zu seinen aktiven Metaboliten, die Methotrexat-Polyglutamate (Josting et al. 1998). Die DHFR ist der

Hauptwirkort von Methotrexat, obwohl auch Enzyme, wie beispielsweise die Thymidylatsynthase, inhibiert werden, welche im intrazellulären Folsäuremetabolismus eine wichtige Rolle spielen und somit zum Zelltod führen (Allegra et al. 1985). Die folgende Abbildung 2 zeigt den Wirkmechanismus von Methotrexat:

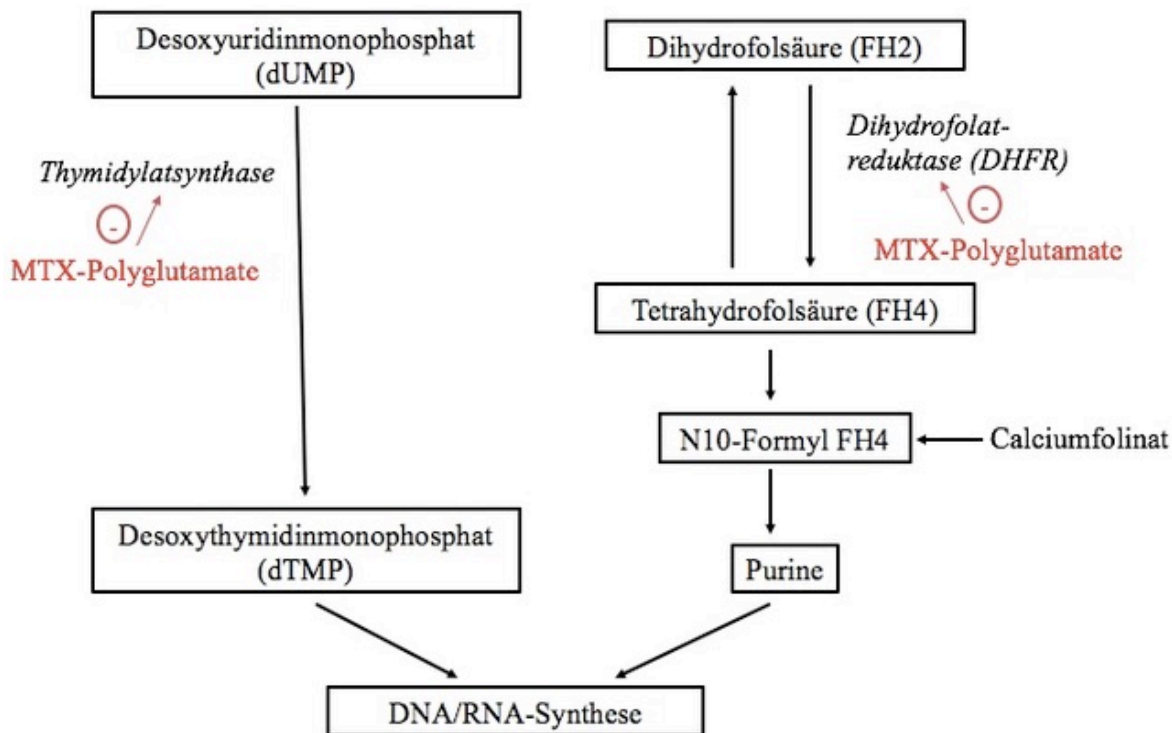


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Methotrexat

1.1.2 Indikation

Methotrexat wird als Chemotherapeutikum zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt. Dazu gehören beispielsweise Leukämien, verschiedene solide Tumoren, wie das Chorionkarzinom und das Mammakarzinom. Weitere Anwendungsgebiete sind Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Morbus Crohn und schwere Psoriasis (Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung 2015; Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016). Oftmals wird es mit weiteren Medikamenten kombiniert eingesetzt. Zudem wird es gelegentlich zum Schwangerschaftsabbruch bei einer ektopen Schwangerschaft eingesetzt (Wood et al. 2000) und gegen *Graft-versus-Host* Reaktionen bei Organtransplantationen (Smith und Nelson 2008).

1.1.3 Dosierung

Grundsätzlich kann Methotrexat peroral (p.o.), intravenös (i.v.), subkutan (s.c.), intramuskulär (i.m.) und intrathekal verabreicht werden. Abhängig von der Indikation variiert die Dosierung von Methotrexat sehr stark. Eine Dosisanpassung sollte bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie nach dem Alter (Kinder, Erwachsene) erfolgen (Micromedex Poisindex 2016).

Als Chemotherapeutikum variiert die Dosierung von Methotrexat und kann in die drei Kategorien eingeteilt werden: niedrige Dosierung (40 mg/m^2), mittlere Dosierung ($40\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$) und hohe Dosierung (1000 mg/m^2). Da Dosierungen über 1000 mg/m^2 potentiell letal sind, wird Calciumfolinat (ausführlicher s. Kapitel 1.1.7) verabreicht, um einer lebensbedrohlichen Intoxikation vorzubeugen („Leucovorin rescue“) (Holmboe et al. 2012; Smith 2015).

Bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Psoriasis werden 5-25 mg Methotrexat einmal wöchentlich oral verabreicht (Josting et al. 1998). Der Wirkmechanismus ist hierbei nicht vollständig geklärt (Chabner und Young 1973; Lopez-Olivo et al. 2014). Es verringert unter anderem die Aktivität von Immunzellen im Entzündungsgebiet und hemmt bestimmte Entzündungsmediatoren. Dabei wird vermutet, dass die Hemmung der DNA-Synthese, die Inhibierung der T-Zellproliferation, die erhöhte extrazelluläre Adenosinkonzentrationen sowie Transmethylierungsreaktionen eine wichtige Rolle spielen (Cronstein 2005).

1.1.4 Pharmakokinetik, Toxikokinetik und Toxikodynamik

Oral wird Methotrexat in Dosierungen bis ca. 30 mg/m^2 zu 60 - 90% resorbiert. Bei höheren Dosierungen (über 80 mg/m^2) werden nur noch 10-20% resorbiert. Somit ist bei einer Hochdosis-Therapie eine intravenöse Gabe erforderlich, da die gastrointestinale Aufnahme dann gesättigt ist (Bleyer 1978; LoVecchio et al. 2008). Methotrexat weist eine triphasische Halbwertszeit (HWZ) auf. Die initiale Serum-Halbwertszeit von Methotrexat liegt bei 0,75 Stunden, die zweite Halbwertszeit (renale Clearance) bei 2-3 Stunden und die dritte Halbwertszeit (Umverteilung vom Gewebe ins Plasma) bei 8-10 Stunden. Persistierende zytotoxische Schädigungen können durch intrazelluläre Methotrexat-Polyglutamate entstehen, die nur langsam aus der Zelle eliminiert werden (Micromedex Poisindex 2016). Unabhängig von der Serumkonzentration liegt zu 50 Prozent eine Plasmaproteinbindung vor (Treon und Chabner 1996). Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,4-0,8 l/kg. In therapeutischer

Dosierung passiert Methotrexat nach oraler oder parenteraler Gabe nicht die Blut-Hirn-Schranke (Jiranantakan 2012).

Eliminiert wird Methotrexat renal durch passive glomeruläre Filtration und tubuläre Reabsorption und Sekretion (Joerger et al. 2006). Methotrexat-Polyglutamate können dagegen über Wochen (Nieren) und Monate (Leber) in den Zellen verbleiben (Tian und Cronstein 2007). Methotrexat akkumuliert in Dritträumen (z. B. Ascites, Pleuraerguss) und kann somit die terminale HWZ verlängern und damit die Toxizität erhöhen (Jiranantakan 2012). Dabei ist die terminale Phase entscheidend für die Toxizität, da die Exposition über einen längeren Zeitraum von Methotrexat entscheidend für die Toxizität ist (Bleyer 1978). Bei toxischen Serumkonzentrationen ist der Schweregrad der Toxizität abhängig von der Dauer der Methotrexateinwirkung oberhalb einer bestimmten Zeitschwelle (Chabner und Young 1973). Insbesondere Organsysteme mit einer schnellen Proliferationsrate sind durch persistierend hohe Serumkonzentrationen anfällig (Smith und Nelson 2008).

Methotrexat und seine Metabolite können in der Niere präzipitieren und durch Schädigung der Nierentubuli zu einer Niereninsuffizienz führen, sodass auf eine ausreichende Hydrierung und eine Alkalisierung des Urins zur besseren Löslichkeit geachtet werden sollte (Holmboe et al. 2012).

Genetische Variationen beim Menschen beeinflussen bei Patienten mit Krebserkrankungen und rheumatoider Arthritis die Wirksamkeit und können vermehrt schwere Nebenwirkungen durch Methotrexat hervorrufen (Speletas 2005).

1.1.5 Symptomatik

Selbst in therapeutischer Dosierung können schwere Nebenwirkungen auftreten. Werden die Nebenwirkungen frühzeitig erkannt und entsprechend therapiert, sind sie reversibel. Die klinische Symptomatik einer Methotrexat-Intoxikation ist ein fließender Übergang von Nebenwirkungen zu Intoxikationssymptomen. Toxische Nebenwirkungen betreffen vorwiegend das hämatopoetische System sowie gastrointestinale und epidermale Schleimhautepithelien aufgrund der hier vorliegenden hohen Proliferationsraten (Souza et al. 2016). Zu den hämatopoetischen Symptomen gehören beispielsweise die Knochenmarksdepression mit Panzytopenie und Agranulozytose. Durch die Knochenmarksschädigung mit folgender Neutropenie und der daraus folgenden Immunsuppression werden gehäuft septische Verläufe beobachtet (Moisa et al. 2006). Die hämatologischen Symptome beginnen ca. 6 bis 9 Tage nach Exposition und halten für ca. 2

Wochen an (Micromedex Poisindex 2016). Nicht hämatologische Symptome sind vor allem Stomatitis, Mucositis, Diarrhoen, Dermatitis, Nephro- und Hepatotoxizität (Bleyer 1978). Methotrexat ist zudem neurotoxisch, lungenschädigend und teratogen (Jiranantakan 2012). Um Nebenwirkungen frühzeitig zu detektieren, sind unter einer Therapie mit Methotrexat regelmäßige körperliche und Laboruntersuchungen durchzuführen.

1.1.6 Diagnostik

An eine Methotrexat-Intoxikation sollte bei Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, abdominalen Beschwerden, Schleimhautschäden, erhöhten Transaminasen oder bei Knochenmarkdepression gedacht werden. Bei einem Plasmaspiegel über einem Wert von $0,01\mu\text{mol/l}$ sind toxische Nebenwirkungen beschrieben worden (Micromedex Poisindex 2016). Bei einem potentiell toxischen Wert sollte bei Überdosierung der Methotrexat-Plasmaspiegel alle 24 Stunden kontrolliert werden (Jiranantakan 2012).

Die therapeutische Plasmakonzentration unter Chemotherapie sollte $< 1\mu\text{mol/l}$ 48 Stunden und $< 0,1\mu\text{mol/l}$ 72 Stunden nach Infusion von Methotrexat liegen (Baselt 2004). Nach einer Dosis $> 100\text{ mg/m}^2$ ist eine Messung des Methotrexat-Spiegels obligat und sollte nach Ende der Infusion, 24, 48 und 72 Stunden nach Behandlungsbeginn erfolgen (Smith und Nelson 2008).

Nach subakuter und chronischer Überdosierung ist der Methotrexat-Spiegel wenig aussagekräftig, da der Plasmaspiegel keine Aussage über die Menge des intrazellulär gespeicherten Methotrexat gibt und auch ein Spiegel unter der Nachweisgrenze eine lebensbedrohliche Intoxikation nicht ausschließt (TOXINZ 2016).

1.1.7 Therapie

Innerhalb der ersten Stunde nach oraler Ingestion einer potentiell toxischen Dosis ist die Gabe von Aktivkohle zur primären Giftentfernung indiziert (Jiranantakan 2012). Nach einer akuten einmaligen oralen Intoxikation von $< 1\text{ mg/kg KG}$ ist eine häusliche Beobachtung ausreichend. Ab 1 mg/kg KG wird eine primäre Giftentfernung innerhalb der ersten Stunde und eine stationäre Überwachung empfohlen. Ab einer Menge von 2 mg/kg KG sollte zudem schnellstmöglich das Antidot Calciumfolinat verabreicht werden. Chronische Überdosierungen sollten immer stationär überwacht werden (TOXINZ 2016). Bei intravenöser Gabe sollte bereits $> 0,5\text{ mg/kg KG}$ eine stationäre Überwachung durchgeführt werden und ab 1 mg/kg KG i.v. ist Calciumfolinat indiziert.

Calciumfolinat (Folinsäure [Leucovorin]) ist die biologisch aktive Form der Folsäure, die in ihrer Funktion nicht durch Methotrexat beeinträchtigt wird und somit als Coenzym für die Purin- und Pyrimidinsynthese fungieren kann. Zudem ist Calciumfolinat ein kompetitiver Antagonist an dem Membran-Carrierprotein, das Methotrexat in die Zelle transportiert. Deshalb kann es die Aufnahme von Methotrexat in die Zelle reduzieren. Um toxische Effekte zu verhindern, sollte die Calciumfolinatkonzentration mindestens der der Methotrexatkonzentration entsprechen. Da das Calciumfolinat bereits die aktivierte Form der Folsäure darstellt, kann es trotz Anwesenheit von Methotrexat in der Zelle den Pool an reduzierten Folaten auffüllen. Folsäure hingegen würde in dieser Situation als inaktive Form in der Zelle kumulieren, die Purin- und Pyrimidinsynthese wäre weiterhin gestört. Als „Leucovorin-Rescuetherapie“ wird die Gabe von Leucovorin bei der Hochdosis-Methotrexattherapie in der Onkologie bezeichnet, um die toxischen Nebenwirkungen zu limitieren. Um die gesunden Zellen vor irreversiblen Schäden zu bewahren, sollte die Leucovorin-Rescuetherapie nach Methotrexatgabe spätestens 42-48 Stunden beginnen (Josting et al. 1998; Fachinformation Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion). Bei Intoxikationen mit Methotrexat ist Leucovorin das Antidot der ersten Wahl, da es die normalen Zellen vor der toxischen Wirkungen durch Methotrexat „rettet“ (Howland 2015).

Die empfohlene Dosis als Antidot richtet sich nach der Methotrexat Dosis und dem Plasmaspiegel. Bei unbekannter Dosis werden 100 mg/m² i.v. alle 3-6 Stunden bis der Methotrexat-Spiegel unter 0,01 µmol/l gesunken ist gegeben (Micromedex Poisindex 2016).

Glucarpidase (Carboxypeptidase G₂, CPDG₂) wird in Kombination mit Leucovorin eingesetzt und wirkt, indem es Methotrexat enzymatisch in eine inaktive Form abbaut. Es ist indiziert bei Serumkonzentrationen > 1 µmol/l mit eingeschränkter Nierenfunktion (Smith 2015).

Zur Behandlung von Methotrexat-Intoxikationen wurden in einzelnen Fällen eine *high-flux*-Hämodialyse und Hämoperfusion erfolgreich angewandt (Wu et al. 2015).

Zudem verbessert eine Alkalisierung des Urins und eine adäquate Hydrierung die renale Methotrexat Ausscheidung (Proudfoot et al. 2004).

1.2 Ziele und Fragen der Arbeit

Methotrexat ist ein Medikament, das vielseitig und zunehmend eingesetzt wird. Ziel dieser Dissertation ist, die Anfragen zu Intoxikationen mit Methotrexat strukturiert statistisch auszuwerten und einen Überblick über die Patientengruppen, Vergiftungsumstände und Auswirkungen zu bekommen. Durch die Auswertung der Daten sollen mögliche Risikoprofile und Strategien zur Vermeidung von Intoxikationen mit Methotrexat erstellt werden.

Eine Auswertung der Methotrexat-Intoxikationen ist von besonderer Relevanz, da viele Informationen über Vergiftungen mit Methotrexat nur auf tierexperimentellen Studien, auf pharmakologisch-toxikologischen Wirkmechanismen und auf Einzelfallberichten basieren. Als größtes Giftinformationszentrum sammelt das GIZ-Nord entsprechend hohe Fallzahlen, die sich für eine Analyse in besonderem Maße eignen.

Folgende Fragen werden in der vorliegenden Promotion gestellt:

1. Sind bestimmte Patientengruppen durch eine Intoxikation mit Methotrexat besonders gefährdet?
2. Stellt die versehentliche einmalige Ingestion durch Kinder eine Gefahr dar?
3. Führt die versehentliche tägliche Einnahme von der in der Regel niedrigen Methotrexat-Wochendosis zu schwerwiegenden Symptomen?

2 Material und Methoden

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Methotrexat-Vergiftungen des GIZ-Nord vom 01.01.1996 bis einschließlich 31.12.2016 (21 Jahre). Dazu wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert (s. Kapitel 2.4 und 2.5). Es wurden insbesondere Daten über die demographische Verteilung (Alter, Geschlecht), den Modus (Verwechselung, iatrogen, suizidal, akzidentell) und die Dosierung (Niedrigdosis, Hochdosis) verwendet.

Alle Daten wurden der Datenbank GIZ-Index des GIZ-Nord entnommen. Im Folgenden werden die Datenbank des GIZ-Nord und das Klassifikationsschema *Poisoning Severity Score* (PSS) dargestellt.

2.1 Der GIZ-Index - Datenbank des GIZ-Nord

Als GIZ-Index wird die fortwährend aktualisierte institutsinterne Datenbank bezeichnet, die bevorzugt zur Beratung verwendet wird. Sie wurde mit der Gründung der Institution 01.01.1996 eingeführt und wurde teilweise nach *den World Health Organization (WHO) International Programme on Chemical Safety – Guidelines for poison control* aufgebaut (WHO IPCS 1997). Im GIZ-Index kann auf Daten zu verschiedenen vergiftungsrelevanten Informationen zugegriffen werden. Das Datenverwaltungssystem besteht aus zwei Teilbereichen. Ein Teilbereich besteht aus nicht-fallbezogenen Informationen. Dazu gehören beispielsweise medizinische Fachinformationen, Informationen aus der Roten Liste und ABDA für Medikamente und Informationen zu Pflanzen, Pilzen, Kosmetika, Pestiziden und Nahrungs- und Genussmittel.

Im zweiten Teilbereich werden alle Daten, die auf dem Beratungsprotokoll dokumentiert wurden elektronisch hinterlegt. Die Informationen werden im GIZ-Index nach bestimmten Kriterien (s. Tabelle 1) strukturiert und gespeichert, sodass jederzeit ein einfacher Zugang auf die Beratungsdokumente möglich ist und vergleichbare Daten erstellt werden können. Am 31.12.2016 waren 594.010 Beratungsprotokolle hinterlegt.

2.2 Das Beratungsprotokoll und seine datentechnische Erfassung

Jeder telefonischen Beratung ist ein Beratungsprotokoll (s. Anhang 6.3 und 6.4) mit institutionsinterner fortlaufender Anfragenummer zugeordnet und beinhaltet unter anderem anonymisierte Patientendaten, Informationen über die Noxen, Schweregrade, Symptomatik und Therapieempfehlungen. Die Erfassung der Patientendaten erfolgt anonymisiert oder

anhand von Initialen und Geburtsdatum. Diese Informationen werden benötigt, um im Rahmen eines *Follow up* (Fallnachverfolgung) den Patienten zuordnen zu können. Grundlage für das Beratungsformular war das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entworfene IPCS-INTOX-Data *Management System communication record format* (WHO IPCS – INTOX Projekt 2011, s. Anhang 6.1 und 6.2). In Anlehnung an das WHO-IPCS-INTOX Project 2011 wurden die Noxengruppen, die klinischen Symptome, der Expositionsmodus, der Aufnahmeweg, der Schweregrad der Vergiftung nach PSS in das Beratungsprotokoll eingepasst. Eingeführt wurde das Beratungsprotokoll zu Zwecken der Toxikovigilanz durch einen weltweiten Zusammenschluss von mehr als 100 Giftinformationszentren aus 60 Ländern.

Tabelle 1: Auf dem Beratungsdokument dokumentierte Informationen (s. Anhang 6.3)

Allgemeine Informationen	Informationen zum Patienten	Noxe, Schweregrad und Therapie	Hintergrundinformationen
1. Anfragenummer	1. Alter	1. Noxe (Arzneimittel, chemische Produkte, etc.)	1. Berater
2. Datum und Uhrzeit des Anrufs	2. Patientenanzahl	2. Therapie (primäre Giftentfernung, Antidot, etc.)	2. Zentrum
3. Art der Anfrage (Exposition oder prophylaktische Anfrage)	3. Geschlecht	3. <i>Poisoning Severity Score</i> (PSS): Einteilung und Schweregrad der klinischen Symptome	3. Spezies (Mensch, Tier, etc.)
4. Postleitzahl	4. Gewicht	4. <i>Estimated Risk</i> (ESR): maximales Risiko der Intoxikation ohne adäquate Therapie, nach Kriterien der GfKT (Gesellschaft für klinische Toxikologie) (Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: ESR 2017)	4. Dosis
5. Ort	5. Vorerkrankungen		5. Latenzzeit
6. Telefonnummer	6. Modus (suizidal, akzidentell, Abusus, etc.)		6. Kausalität
7. Institutionstyp (Laie, Praxis, Apotheke, Rettungsdienst, Krankenhaus, etc.)	7. Intoxikationsart (akut, chronisch, etc.)		7. Procedere
	8. Pforte (Ingestion, Intravenös, dermale Exposition, etc.)		8. <i>Follow up</i>
	9. Expositionsort: (privat, Arbeitsplatz, Heim, etc.)		
	10. Einteilung der Symptome		

2.3 Poisoning Severity Score

Der *Poisoning Severity Score* (s. Anhang 6.5) ist ein Klassifikationsschema welches weltweit für die Bewertung der Schwere akuter Intoxikationen verwendet wird. Hiermit können eine qualitative Beurteilung der Morbidität, eine Risikoeinteilung und ein internationaler Datenvergleich von akuten Vergiftungen erfolgen. Er gilt für Kinder und Erwachsene gleichermaßen. Die Einteilung erfolgt in 5 verschiedene Schweregrade: *None* (0), *Minor* (1), *Moderate* (2), *Severe* (3), *Fatal* (4). Für jedes vergiftungsrelevante Organ oder Organsystem (Magen-Darm-Trakt, Respirationssystem, Nervensystem, Herz-Kreislaufsystem, Leber, Nieren, Blut, Muskulatur, Haut und Augen) sowie für Stoffwechsel und Biss-/Stichverletzungen werden leichte, mittelschwere und schwere Symptome und klinische Zeichen aufgelistet (Persson et al. 1998).

2.4 Datenselektion- Einschlusskriterien

Es wurden alle Anfragen zu potentiellen Methotrexat-Intoxikationen beim Menschen in der Datenanalyse verwendet, die den Kausalitätskriterien der Gesellschaft für klinische Toxikologie (Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: Kausalität 2017) entsprachen. Das bedeutet, dass die zugrundeliegende Noxe, der Expositionsmodus, die Dosis, der zeitliche Verlauf und die Symptome plausibel und in einem kausalen Zusammenhang stehen. Definiert werden die Kausalitätskriterien bei Vergiftungsfällen von der Gesellschaft für klinische Toxikologie. Dazu gehören die Kausalitäten: gesichert, wahrscheinlich, möglich, allfällig, zweifelhaft, nicht beurteilbar und keine Kausalität.

Zudem wurden Fälle eingeschlossen bei denen Methotrexat als Mononoxe (eine Noxe), und als Hauptnoxe (relevanteste unter mehreren Noxen) eingestuft wurde.

2.5 Datenselektion- Ausschlusskriterien

Aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden Beratungsfälle mit fehlender Kausalität und Fälle ohne konkreten Expositionsverdacht. Zudem wurden Tierexpositionen, allgemeine toxikologische und medizinische Anfragen sowie Beratungsdokumente mit unzureichenden Informationsdaten nicht berücksichtigt.

2.6 Akute und chronische Intoxikation

Die Beratungsdokumente wurden in akute und chronische Intoxikationen eingeteilt. Definiert wird die akute Intoxikation hier als eine einmalige oder kurzzeitige (bis zu 2 Tagen) Überdosierung. In der Studie wurde die chronische Einnahme von Methotrexat durch den Patienten über mehr als zwei aufeinanderfolgende Tage definiert.

2.7 Datenauswertung

- mehrfache Anfragen (z. B. von Laien, Rettungsdienst, Krankenhaus, etc.) und Folgeberatungen wurden zu einem einzigen Fall zusammengefügt
- bei unklaren Dosierungsangaben wurde von der Menge ausgegangen, die maximal eingenommen worden sein konnte
- bei fehlender Gewichtsangabe der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1-19 Jahren wurde das entsprechende Gewicht nach der Perzentilenkurve ergänzt

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2011.

Systematisch ausgewertet wurden folgende Daten:

- Daten zum Patienten: Auf dem Beratungsdokument wurden das Geschlecht und das Alter in folgenden Altersgruppen in Anlehnung an die Alterseinteilung aus dem Jahresbericht des GIZ-Nord dokumentiert: Kind (0-17 Jahre), Erwachsener (18-69 Jahre), Senior (über 70 Jahre). Wenn möglich, wurden das Geburtsdatum und die Initialen dokumentiert, um Daten für ein *Follow up* (Fallnachverfolgung) sammeln zu können und um genauere Alterseinteilungen machen zu können.
- Expositionsmodus: Auf Grundlage der Ätiologie-Modus-Kriterien der GfKT (Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: Ätiologie-Modus einer Intoxikation 2017) erfolgte eine Einteilung nach folgenden Modi: akzidentell, suizidal, gewerblich, iatrogen, Verwechslung, Exposition nicht näher bezeichnet (n.n.b.), Abusus, Fremdbeibringung, Nebenwirkung und chronische Exposition.

3 Ergebnisse

Die folgenden Daten stammen aus der ärztlichen Beratungstätigkeit des GIZ-Nord und wurden den Beratungsdokumenten der letzten 21 Jahre entnommen. Auf die Daten wurde in anonymisierter Form aus der institutseigenen Datenbank zugegriffen. Der 31.12.2016 wurde als der Stichtag der Datenerfassung festgelegt. Untersucht wurde in dem Zeitraum vom 01.01.1996 bis einschließlich 31.12.2016. Insgesamt wurden in diesem Zeitfenster 594.011 Fälle beraten. Anteilmäßig waren davon 92% (547.011) humane Expositionen, 6% (36.955) toxikologisch-medizinische (prophylaktische Anfragen ohne akuten Expositionsverdacht) und 2% (10.372) Tierexpositionen. Im Jahr 2016 wurden 12.532 von insgesamt 34.548 Anfragen zu Intoxikationen durch Arzneimittel gestellt. Von den insgesamt 353 Anfragen zu Methotrexat entsprachen 249 den bereits geschilderten Einschlusskriterien. Es folgt eine retrospektive Auswertung der Methotrexat-Intoxikationen mit gesicherter, wahrscheinlicher oder möglicher Kausalität. Die Vergiftungen durch Methotrexat machten einen durchschnittlichen Anteil von 0,2% aller Intoxikationen durch Arzneimittel (225.189 Fälle) aus. Im Folgenden wird die zeitliche Entwicklung der Methotrexat-Intoxikationen dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Gesamtanzahl der Beratungsfälle von 15.833 Beratungen (1996) auf 34.548 Beratungen (2016) seit Gründung der Institution stetig gestiegen ist. Das GIZ-Nord in Göttingen versorgt als Giftinformationszentrum die Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein und hat in dem Zeitraum vom 1996 bis 2016 insgesamt 594.011 Vergiftungen und Vergiftungsverdachtsfälle beraten.

3.1 Auswertung der gesamten Methotrexat-Fälle

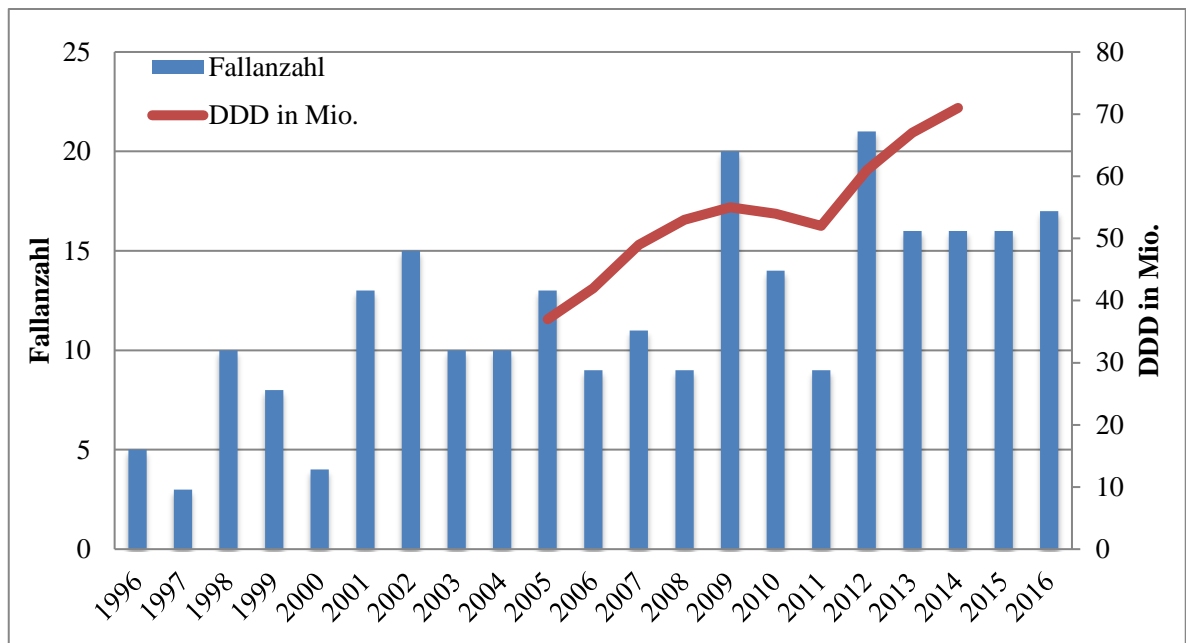


Abbildung 3: In der Studie eingeschlossene Methotrexat-Intoxikationen (1996-2016) in Bezug zur *defined daily doses* (DDD), n = 249

Die Abbildung 3 zeigt die insgesamt 249 Anfragen zu Methotrexat jährlich von 1996 bis 2016 in Bezug zur Anzahl der Verschreibungen in Deutschland von 2005 - 2015 (*defined daily doses* [DDD]).

3.1.1 Patientenalter und Geschlecht

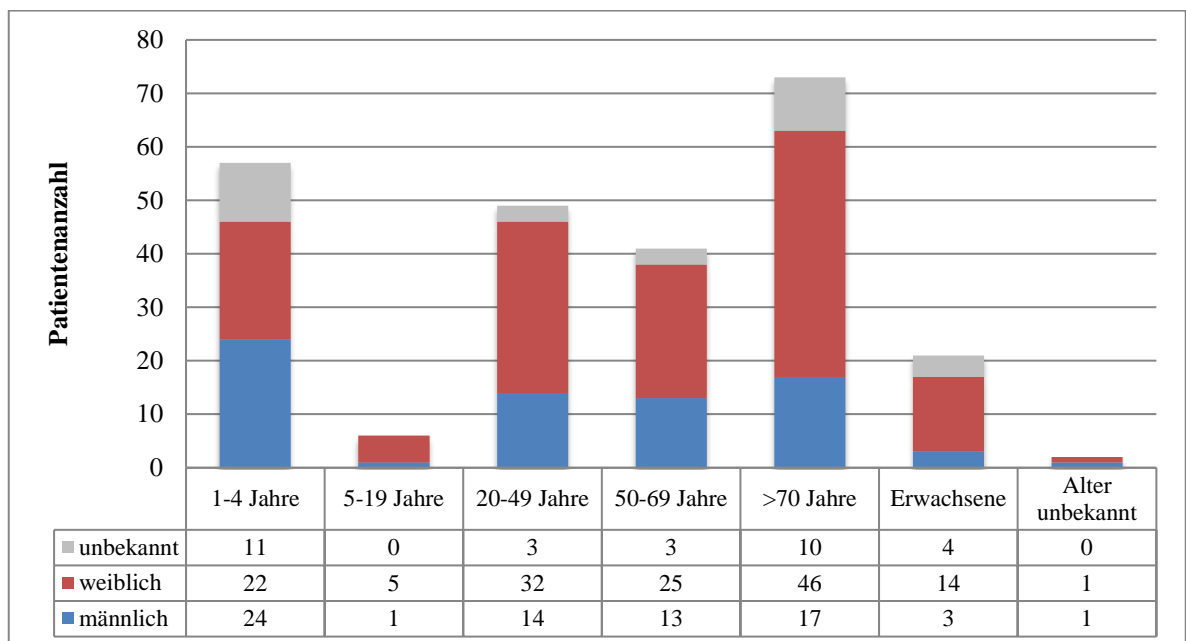


Abbildung 4: Altersgruppen und Geschlecht, n = 249

Die Hauptaltersgruppe der Methotrexat-Intoxikationen bildeten die Senioren über 70 Jahre (73 Patienten, 29%) gefolgt von den 1-4 Jahre alten Kindern (57 Patienten, 23%) und den 20-49 Jährigen (49 Patienten, 20%). 16 Prozent (41 Patienten) betrafen Erwachsene zwischen 50-59 Jahre und 8 Prozent (21 Patienten) Erwachsene ohne genaue Altersangabe. In zwei Fällen blieb das Alter unbekannt und 6 Patienten (2%) lagen in der Altersgruppe 5-19 Jahre.

Von den 249 Patienten waren 145 (59%) weiblichen Geschlechts und 73 (29%) männlichen Geschlechts. Bei 31 Patienten (12%) war das Geschlecht nicht bekannt oder nicht dokumentiert. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 46 Jahre (1 bis 97 Jahre). Bei Männern lag das Durchschnittsalter bei 49 Jahren (1 bis 90 Jahre) und bei Frauen bei 50 Jahren (1 bis 97 Jahre). Zur besseren Übersicht wurden die verschiedenen Altersgruppen in Anlehnung an die Einteilung im GIZ-Jahresbericht gebildet (s. Abbildung 4).

3.1.2 Noxenaufnahme

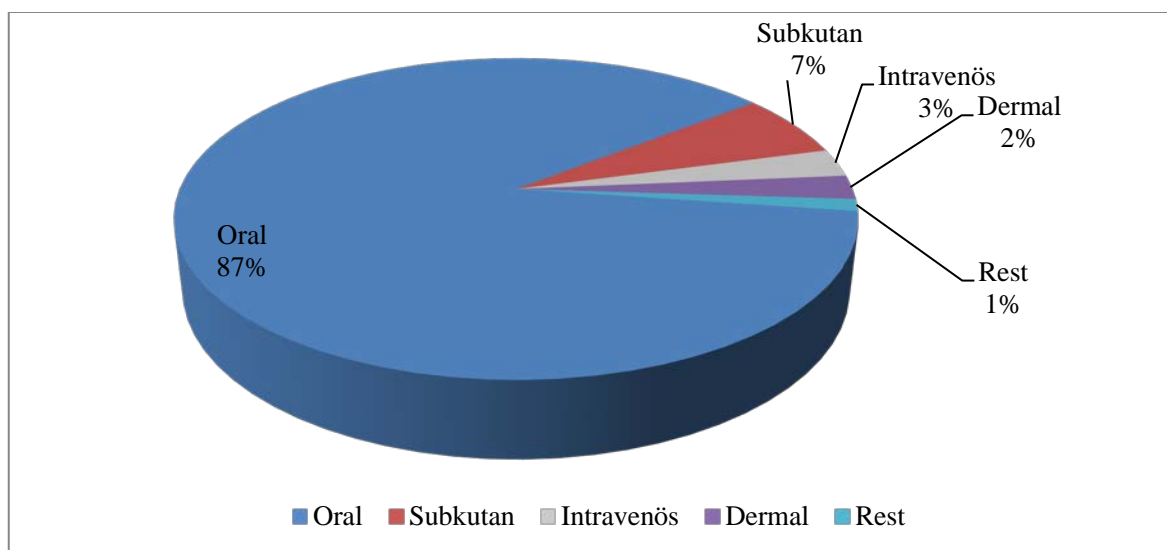


Abbildung 5: Noxenaufnahme, n = 249

Die Abbildung 5 zeigt die Noxenaufnahme von Methotrexat. Die vorwiegende Aufnahme von Methotrexat erfolgte bei 217 Fällen peroral, entsprechend 87%. In 16 Fällen (6%) erfolgte die Exposition subkutan, in 7 Fällen (3%) intravenös und in 2 Fällen (1%) intramuskulär. Des weiteren traten dermale Expositionen (6 Fälle) sowie Expositionen an den Augen (1 Fall) auf.

3.1.3 Noxenanzahl

In 217 Fällen (87%) wurde Methotrexat als einzige Noxe (Mononoxe) angegeben. Als Hauptnoxe neben anderen Noxen wurde Methotrexat in 30 Fällen (12%) dokumentiert. In 2 Fällen (1%) wurde es als Nebennoxe eingestuft, das heißt, es wurde zusammen mit einer Noxe eingenommen, die als Hauptnoxe eingestuft wurde.

3.1.4 Vergiftungsort und Anrufer

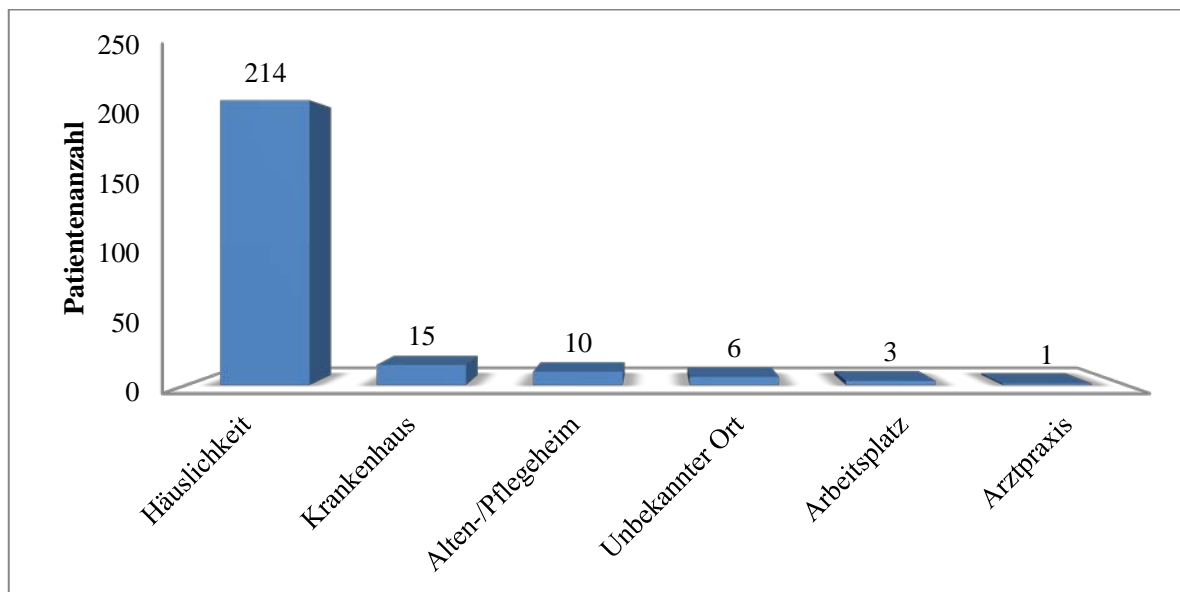


Abbildung 6: Ort der Vergiftung, n = 249

Die Abbildung 6 veranschaulicht den Ort der Vergiftung. Hauptsächlich wurde in 214 Fällen (86%) die Häuslichkeit als Vergiftungsort angegeben. Im Krankenhaus traten 15 Fälle (6%) und im Alten- und Pflegeheim 10 Fälle (4%) auf. Unbekannt blieb der Vergiftungsort in 6 Fällen (2%). 3 Fälle (1%) ereigneten sich am Arbeitsplatz. Ein Fall wurde aus einer Arztpraxis berichtet.

Die telefonischen Anfragen erfolgten in 183 Fällen (73%) durch medizinisches Personal aus dem Krankenhaus. An zweiter Stelle standen die Laienanrufe mit 44 Fällen (18%). In 19 Fällen (8%) stellte medizinisches Personal aus ambulanten Praxen den Kontakt zum GIZ-Nord her. Zwei Anfragen zu Methotrexat kamen aus einer Apotheke und ein Anruf aus einem Pflegeheim.

Die Latenzzeiten zwischen dem Zeitpunkt der Exposition gegenüber Methotrexat und dem Anruf bei der Giftinformation betragen durchschnittlich 9 Stunden und 58 Minuten (Minimum: 5 Minuten, Maximum: 72 Stunden)

3.1.5 Intoxikationsmodus

In der Hälfte der untersuchten Fälle war die Methotrexat-Intoxikation akzidentell bedingt (125 Fälle, 50%). An zweiter Stelle standen mit je 39 Fällen (16%) Verwechslungen und suizidale Expositionen. Iatrogen bedingt waren 30 Fälle (12%). Nebenwirkungen wurden in 13 Fällen (5%) angegeben. In 3 Fällen (1%) konnte der Expositionsmodus nicht angegeben werden.

3.1.6 Dosierung

Die Exposition gegenüber Methotrexat erfolgte zu 96 % (240 Fälle) im Niedrigdosisbereich, in 4 % (9 Fälle) bei hoher Dosierung, wie sie bei Chemotherapie üblicherweise eingesetzt wird. Im Niedrigdosisbereich lag die durchschnittliche Dosis, wie bei Autoimmunerkrankungen üblich, bei 105 mg. Dabei wurde die niedrigste Dosierung bei einem Kind mit 2,5 mg und die höchste Dosis mit insgesamt 1050 mg dokumentiert. Im Hochdosis-bereich lag die durchschnittliche Dosierung bei 1585 mg (3 Fälle). In 21 Fällen (8%) waren die genaue Dosierung oder Einnahmedauer nicht bekannt. Insgesamt am häufigsten wurden Tabletten zu 10 mg eingenommen.

3.1.7 Akute und chronische Einnahme

Entsprechend der Definition aus Kapitel 2.6 handelt es sich in 149 Fällen (60%) um akute und in 100 Fällen (40%) um chronische Intoxikationen. Bei chronischer Einnahme lag die Einnahmedauer einer wöchentlichen Dosis über mehrere aufeinanderfolgende Tage (täglich) durchschnittlich bei 12 aufeinanderfolgenden Tagen. In 5 Fällen war eine tägliche Einnahme ohne genaue Dauer angegeben worden. Die längste Einnahmedauer wurde bei einer 74 Jahre alten Frau, die versehentlich über 4,5 Monate täglich ihre Methotrexat Tabletten (5 mg) eingenommen hatte, dokumentiert.

3.1.8 Indikation

Die genaue Indikation für die Therapie mit Methotrexat war in vielen Fällen unbekannt. Bei 81 Patienten (33%) bestand eine Dauertherapie mit Methotrexat ohne Angabe einer spezifischen Grunderkrankung. In 33 Fällen (13%) war die Indikation gänzlich unbekannt und in 68 Fällen (27%) bestand keine Therapie mit Methotrexat. Von den insgesamt 249 Fällen erhielten 46 (18%) Patienten Methotrexat zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis, 8 Patienten (3%) gegen Psoriasis und 3 Patienten (1%) gegen die juvenile

idiopathische Arthritis. Des Weiteren fand sich im Untersuchungskollektiv jeweils ein Fall mit Morbus Reiter, Mamma-Karzinom, Panarteriitis nodosa, Lupus Erythematodes, Plasmozytom, akuter lymphatischer Leukämie, mit einer unspezifischen Hauterkrankung und einer nicht näher bezeichneten Autoimmunerkrankung am Auge.

3.1.9 Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung

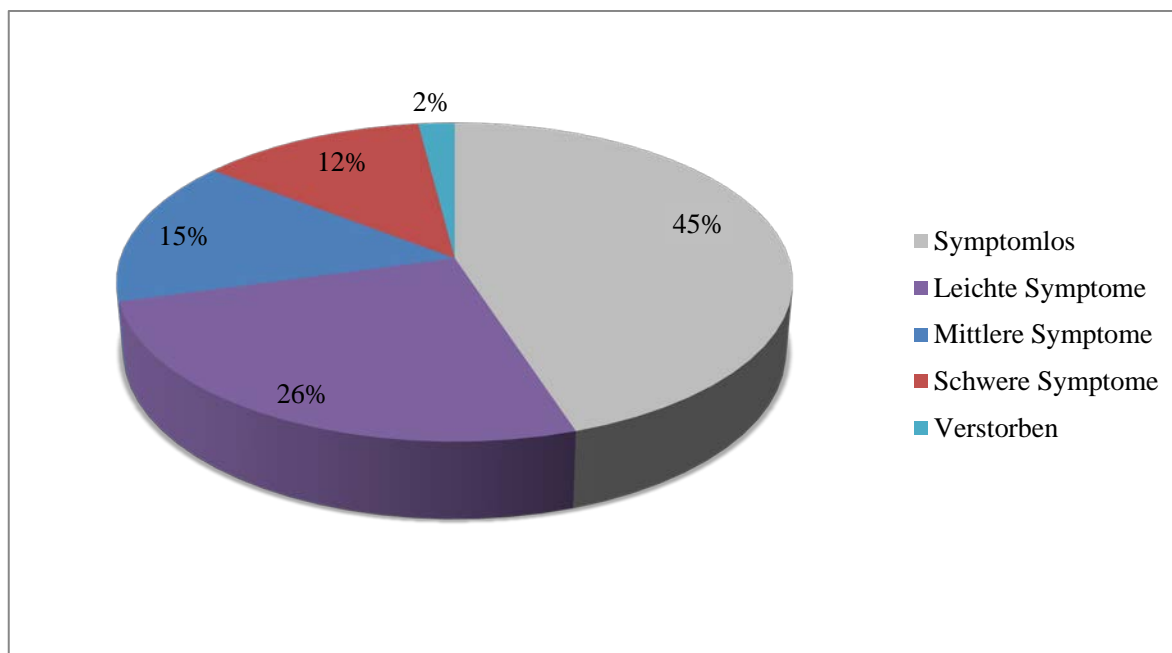


Abbildung 7: *Poisoning Severity Score* (PSS), n = 249

Nach dem *Poisoning Severity Score* (s. Abbildung 7) waren zum Zeitpunkt des Anrufes 112 Patienten (45%) symptomlos. Nachfolgend traten bei 64 Patienten (26%) leichte Symptome auf, bei 37 Patienten (15%) mittelschwere Symptome, bei 36 Patienten (12%) schwere Symptome und 2% verstarben.

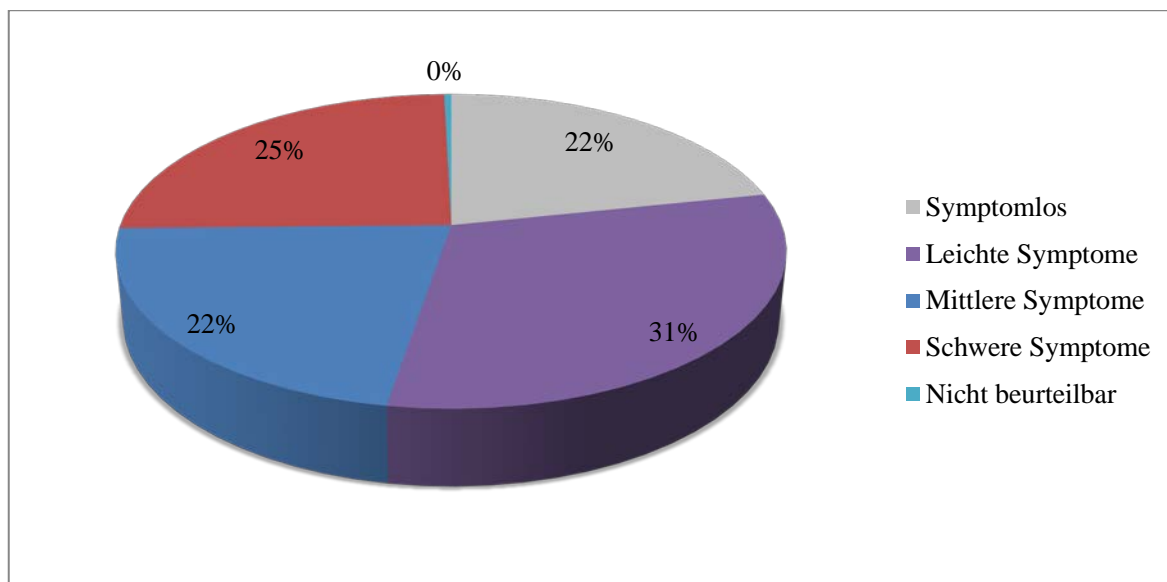


Abbildung 8: *Estimated Risk*, n = 249

In der obigen Darstellung wird das ohne Behandlung zu erwartende Risiko (*Estimated Risk*) gezeigt. In 54 Fällen (22%) wurden keine Symptome erwartet. Mit leichten Symptomen rechnete man in 77 Fällen (31%) und mit mittelschweren Symptomen in 55 Fällen (22%). Schwere Symptome wurden bei 62 Patienten (25%) erwartet. In einem Fall wurde das erwartete Risiko nicht beurteilt.

3.1.10 Symptomatik

Die bei den Patienten aufgetretenen Symptome zeigt die folgende Tabelle 2.

Tabelle 2: Symptome bei 133 Patienten, mehrere Symptome möglich

Symptome	Patientenanzahl	Prozentualer Anteil
Knochenmarksdepression	71	53%
Schleimhautläsionen	45	34%
Infektparameter	23	21%
Neurologische Symptome	21	15%
Gastrointestinale Symptome	20	15%
Nierenfunktionseinschränkungen	16	12%
Dermale Symptome	13	10%
Transaminasenanstieg	13	10%
Pulmonale Symptome	7	5%
Summe Symptome	229	-

Klinisch zeigte sich die Methotrexat-Intoxikation in 45 Fällen (34%) anhand von Schleimhautläsionen. Dazu zählen die Stomatitis, Mukositis, Gingivitis, Aphten und unspezifische Schleimhautläsionen. Eine Knochenmarksdepression (Panzytopenie, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie) trat in 71 Fällen (53%) auf. In absteigender Reihenfolge traten Infektparameter (23 Fälle, 21%), neurologische Symptome (21 Fälle, 15%), gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen (20 Fällen, 15%), Nierenfunktionseinschränkungen (16 Fälle, 12%), dermale Symptome (13 Fälle, 10%), erhöhte Transaminasen (13 Fälle, 10%) und pulmonale Symptome (7 Fälle, 5%) auf.

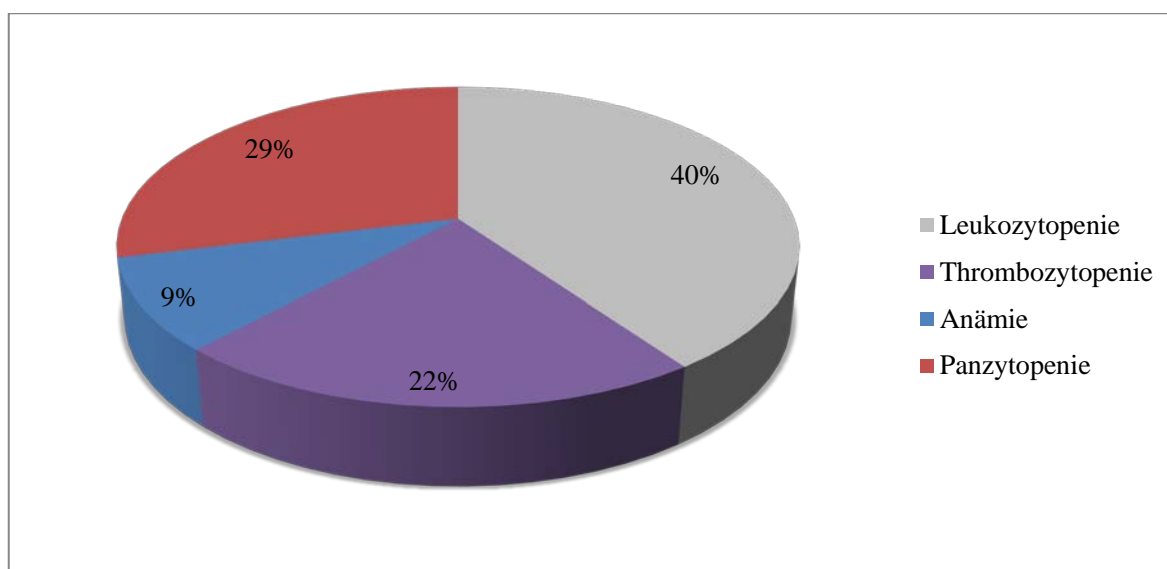


Abbildung 9: Laborparameter

In 39 Fällen (40%) wurde als laborchemische Auffälligkeit (s. Abbildung 9) eine Leukozytopenie angegeben, in 9 Fällen (9%) eine Anämie, in 21 Fällen (22%) eine Thrombozytopenie und in 28 Fällen (29%) eine Panzytopenie.

3.1.11 Primäre Giftentfernung

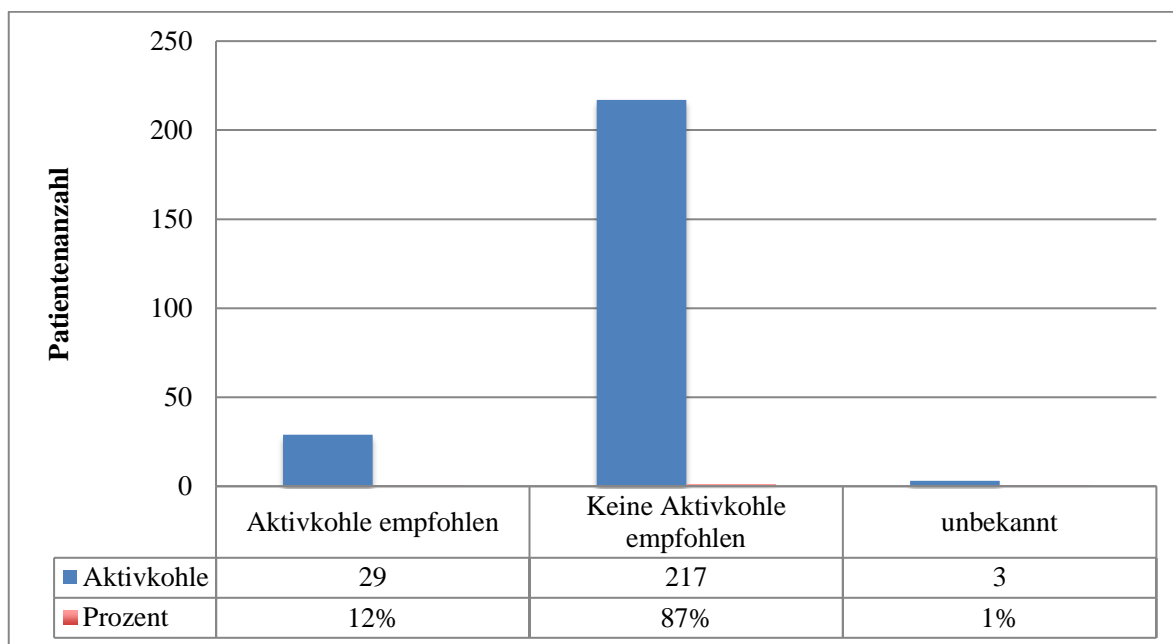


Abbildung 10: Primäre Giftentfernung mit Aktivkohle, n = 249

Wie aus Abbildung 10 zu entnehmen ist, wurde Aktivkohle in 217 Fällen (87%) nicht empfohlen und in 29 Fällen (12%) empfohlen. In 3 Fällen (1%) konnte keine Aussage über die primäre Giftentfernung mit Aktivkohle gemacht werden. Andere Möglichkeiten der primären Giftentfernung, wie beispielsweise die Magenspülung, wurden nicht empfohlen.

3.1.12 Weiterführende therapeutische Maßnahmen

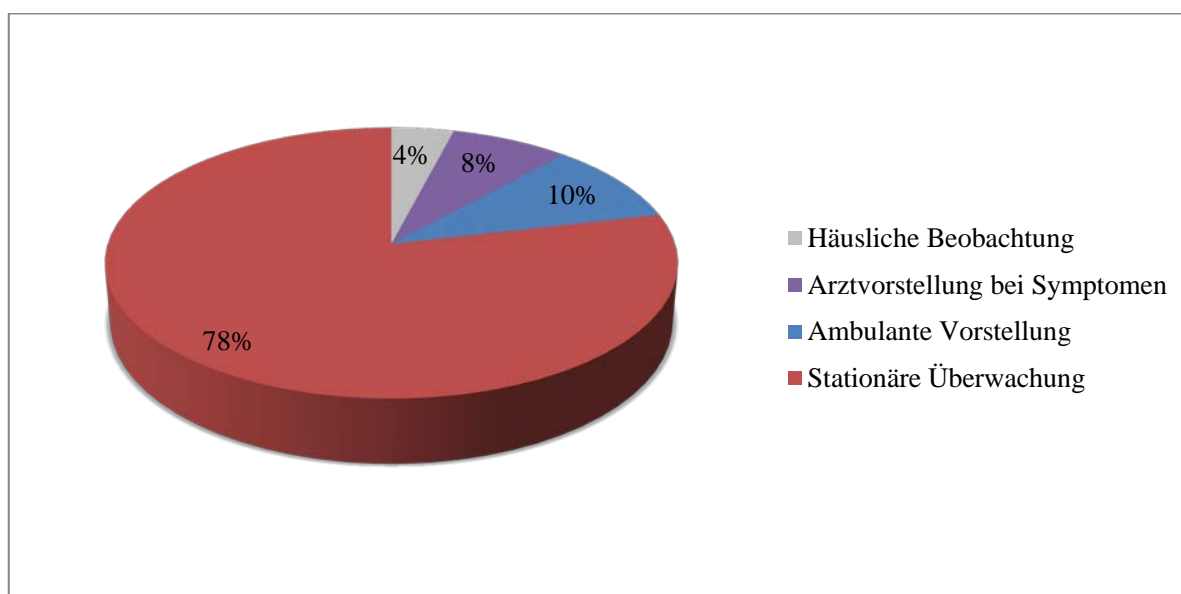


Abbildung 11: Prozedere, n = 249

Die weiterführenden therapeutischen Maßnahmen nach Methotrexat-Intoxikation zeigt die Abbildung 11. In 78% (196 Fälle) erfolgte eine stationäre Überwachung, in 10% (24 Fälle) eine ambulante Vorstellung. Eine Vorstellung bei Symptomen wurde in 8% (19 Fälle) und eine häusliche Beobachtung wurde in 4% (10 Fälle) empfohlen.

3.1.13 Antidot und Urinalkalisierung

Eine Übersicht über die Empfehlung des Antidots Calciumfolinat gibt die nachfolgende Abbildung 12.

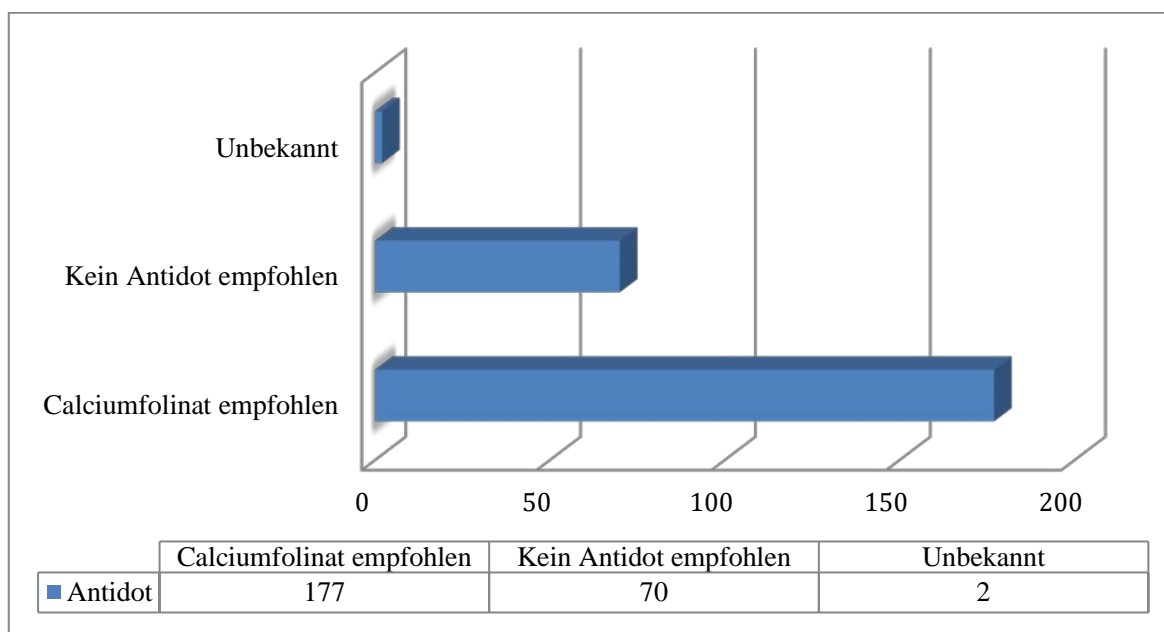


Abbildung 12: Antidot, n = 249

Das Antidot Calciumfolinat wurde als therapeutische Maßnahme bei 177 Patienten (71%) empfohlen. Nicht empfohlen wurde es in 70 Fällen (28%), und in 2 Fällen (1%) war die therapeutische Empfehlung unbekannt. In einem Fall wurde nach einer Chemotherapie mit Methotrexat zusätzlich zu Calciumfolinat das Antidot Glucarpidase eingesetzt. Dabei wurde neben Glucarpidase eine Hämodialyse durchgeführt, um den Methotrexat-plasmaspiegel zu senken.

Eine Urinalkalisierung wurde explizit in 33 Fällen (13%) empfohlen.

Im Folgenden werden folgende Patientengruppen näher erläutert: Intoxikationen bei Kindern, Patienten mit suizidaler Absicht, Patienten, die versehentlich Methotrexat täglich, anstatt wöchentlich eingenommen hatten, sowie Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie.

3.2 Akute versehentliche Intoxikationen bei Kindern und Jugendlichen

Unter den 249 Intoxikationen waren in 62 Fällen Kinder und Jugendliche bis zum 19. Lebensjahr betroffen. Dies entsprach 25 % der Methotrexat-Intoxikationen. Die Altersgruppen der 1-4 Jahre alten Kinder waren zu 90% vertreten (56 Kinder). In der Altersgruppe 5 bis 19 Jahre waren folgende vier vertreten: Ein 5-jähriger Junge, ein 7-jähriges Mädchen, ein 12-jähriges Mädchen und ein 15-jähriges Mädchen (weitere Einzelheiten zu den Fällen siehe unten). Das durchschnittliche Alter aller Kinder lag bei 3 Jahren. Die Geschlechterverteilung ergab 27 weibliche Kinder (43%), 24 männliche Kinder (39%) und 11 Kinder (18%) unbekanntes Geschlechts. Als Vergiftungsort konnte in allen 61 Fällen (98%) die Häuslichkeit angegeben werden, und in einem Fall trat eine Exposition gegenüber Methotrexat in einer Arztpraxis (iatrogen bei Methotrexat-dauertherapie) auf. Die Anfragen wurden in 27 Fällen (44%) von Laien, in 8 Fällen (13%) aus Arztpraxen, in 2 Fällen (3%) aus Apotheken und in 25 Fällen (40%) aus dem Krankenhaus gestellt. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen Exposition und Anruf lag im Mittel bei 1 Stunde und 31 Minuten. Dabei war die kürzeste Latenzzeit mit 5 Minuten und die längste Latenzzeit mit 29 Stunden dokumentiert.

In folgenden 3 Fällen (5%) wurde Methotrexat als Hauptnoxe zusammen mit anderen Medikamenten eingenommen: ein 2-jähriger Junge, der akzidentell 17,5 mg Methotrexat, 300 mg Allopurinol und 2,5 mg Prednisolon eingenommen hatte, ein 15-jähriges Mädchen, das 10 mg Methotrexat, 1000 mg Clarithromycin und 80 mg Nexium (Esomeprazol) eingenommen hatte und ein 4,5-jähriges Kind, das 100 mg Methotrexat und 200 mg Mercaptopurin eingenommen hatte. Bei den restlichen 59 Fällen (95%) wurde Methotrexat als einzige Noxe (Mononoxe) eingenommen.

Methotrexat wurde in 59 Fällen peroral eingenommen. In zwei Fällen erfolgte die versehentliche Gabe von Methotrexat subkutan. Ein 7-jähriges Mädchen erhielt versehentlich 25 mg anstatt 10 mg s.c. und ein 12-jähriges Mädchen erhielt versehentlich 40 mg s.c. in einer Arztpraxis.

60 Intoxikationen (97%) erfolgten akzidentell und 2 Intoxikationen (3%) waren iatrogen bedingt. In einem akzidentell bedingten Fall nahm ein 2-jähriger Junge 57 mg Methotrexat ein. Bei ihm war eine Dauertherapie wegen juveniler idiopathischer Arthritis mit der einmal wöchentlichen Dosis von 7,5 mg s.c. aus Praktikabilitätsgründen für einen bevorstehenden Urlaub auf orale Gaben umgestellt worden. Der Junge nahm laut Eltern 5 Tabletten je 7,5

mg eigenständig ein (entspricht 2,7 mg/kg KG). Aufgrund der Dosis und eines initialen Plasmaspiegels von 1,5 µmol/l erhielt der Patient das Antidot Calciumfolinat, intravenöse Flüssigkeitssubstitution sowie eine Urinalkalisierung. Laborchemisch zeigten sich erhöhte Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT] 44.0 U/l. Referenz-Bereich 7-29 U/l). Der Junge zeigte zu keinem Zeitpunkt klinische Symptome und erhielt bis zum Absinken des Plasmaspiegels auf 0,12 µmol/l Calciumfolinat.

In 55 Fällen (89%) lag keine Dauertherapie mit Methotrexat vor. In 2 Fällen (3%) war die Vorerkrankung bzw. Vormedikation unbekannt. Ein 7-jähriges Mädchen erhielt Methotrexat zur Behandlung einer nicht näher bezeichneten Autoimmunerkrankung am Auge. Und drei Kinder erhielten Methotrexat als Dauertherapie zur Behandlung einer juvenilen idiopathischen Arthritis.

Die durchschnittliche Dosierung lag bei 27 mg pro Kind. Dabei lag die niedrigste eingenommene Dosis bei 2,5 mg und die höchste Dosis bei 150 mg. Da in 18 Fällen keine genauen Gewichtsangaben angegeben waren, wurden die entsprechenden Gewichtsangaben aus den Perzentilenkurven entnommen. Die durchschnittliche Menge pro kg Körpergewicht lag bei 1,85 mg/kg KG (min. 0,1 mg/kg KG, max. 9,37 mg/kg KG).

Fünf Mal wurden die 15 mg-Tabletten, 35 Mal die 10 mg-Tabletten und je acht Mal wurden die 5 mg-Tabletten und die 2,5 mg-Tabletten eingenommen. In 6 Fällen konnte die Tablettenform nicht eruiert werden.

Der *Poisoning Severity Score*, das *Estimated Risk* und die Beurteilung des *Follow up* sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Einstufung der Symptomatik

	PSS	<i>Estimated Risk</i>	<i>Follow up</i>
Symptomlos	59 (95%)	27 (43%)	5 (8%)
Leicht	2 (3%)	24 (39%)	1 (2%)
Mittel	1 (2%)	10 (16%)	0
Schwer	0	1 (2%)	0
Gestorben	0	0	0
Nicht beurteilbar	0	16	0

Lediglich 2 von 60 Patienten zeigten eine Symptomatik. Symptome zeigte ein 2-jähriger Junge, der akzidentell 17,5 mg Methotrexat, 300 mg Allopurinol und 2,5 Prednisolon

eingenommen hatte. Der Anruf erfolgte 1,5 Stunden nach Einnahme, und der Patient hatte erbrochen. Ein weiterer 2-jähriger Junge nahm laut Eltern mit einer Latenzzeit von 29 Stunden eine unklare Menge von 10 mg-Tabletten Methotrexat ein. Da sich orale Aphten zeigten, wurde eine ärztliche Vorstellung empfohlen.

Als weiteres Procedere wurde in 6 Fällen (10%) lediglich eine Überwachung in der Häuslichkeit ohne spezifische Therapie empfohlen. In 17 Fällen (27%) wurde zu einer ärztlichen Vorstellung und in 33 Fällen (53%) zu einer stationären Überwachung im Krankenhaus geraten. In 6 Fällen (10%) wurde im Falle von Symptomen eine ärztliche Vorstellung empfohlen.

Aktivkohle zur primären Giftentfernung wurde in 22 Fällen (35%) empfohlen. Nicht empfohlen wurde die Gabe von Aktivkohle in 38 Fällen (61%). Das Antidot Calciumfolinat wurde in 28 Fällen (45%) empfohlen. In 33 Fällen (53%) erfolgte keine Antidotgabe und in einem Fall wurde die Empfehlung nicht auf dem Beratungsdokument festgehalten.

Ein Plasmaspiegel lag in 5 Fällen vor und wurde 7 mal empfohlen.

3.3 Suizidale Intoxikationen

Insgesamt wurden in der Datenbank des GIZ-Nord in den 21 Jahren des Untersuchungszeitraumes 116.952 suizidale Expositionen dokumentiert. Von den insgesamt 249 in die Untersuchung eingeschlossenen Methotrexat-Intoxikationen wurde Methotrexat in 39 Fällen (16%) in suizidaler Absicht eingenommen. Unter diesen 39 Fällen sind 30 Frauen (77%), 7 Männer (18%) und 2 Patienten unbekanntes Geschlechts (5%) dokumentiert. Demnach resultierte eine Geschlechtsverteilung von 4:1. Das niedrigste Alter lag bei 20 Jahren (männlich) und das höchste Alter bei 80 Jahren (weiblich), das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv lag bei 45 Jahren. Ein Maximum an suizidalen Fällen zeigte sich in den Altersgruppen 20-49 Jahren.

Die Aufnahme von Methotrexat erfolgte in 37 Fällen (95%) peroral und in 2 Fällen (5%) subkutan. In einem dieser Fälle spritzte sich eine weibliche Patientin 65 mg Methotrexat und 200 mg Etanercept s.c. (als Immunsuppressivum bei Psoriasis und rheumatoider Arthritis). Im zweiten Fall verabreichte sich eine 40-jährige Patientin 82,5 mg Methotrexat s.c. Bis auf eine Exposition mit unbekanntem Vergiftungsort erfolgten alle Suizidversuche in der Häuslichkeit. Allen 39 Patienten wurde eine stationäre Überwachung empfohlen.

Durchschnittlich lag die Dosierung bei suizidaler Absicht bei 200 mg pro Patienten. Die niedrigste eingenommene Dosis lag bei 30 mg (weiblich, 44 Jahre) und die höchste eingenommene Dosis lag bei 3 Patienten bei 500 mg.

In einem Fall erfolgte die Einnahme von Methotrexat in suizidaler Absicht durch eine 48-jährige Frau über 7 Tage (täglich 15 mg). In den anderen 38 Fällen erfolgte eine akute Exposition. Als Dauermedikation nahmen 14 Patienten (36%) Methotrexat regelmäßig ein. Darunter 7 aufgrund einer rheumatoiden Arthritis, 2 aufgrund eines Morbus Reiter, 1 aufgrund einer Psoriasis und 4 ohne genaue Indikation. Bei 2 Patienten bestand keine Dauertherapie und in 21 Fällen war die Vorerkrankung bzw. die Vormedikation unbekannt.

Die Anfragen wurden in 36 Fällen (92%) aus dem Krankenhaus gestellt. In zwei Fällen wurden Laien und in einem Fall eine Arztpraxis beraten.

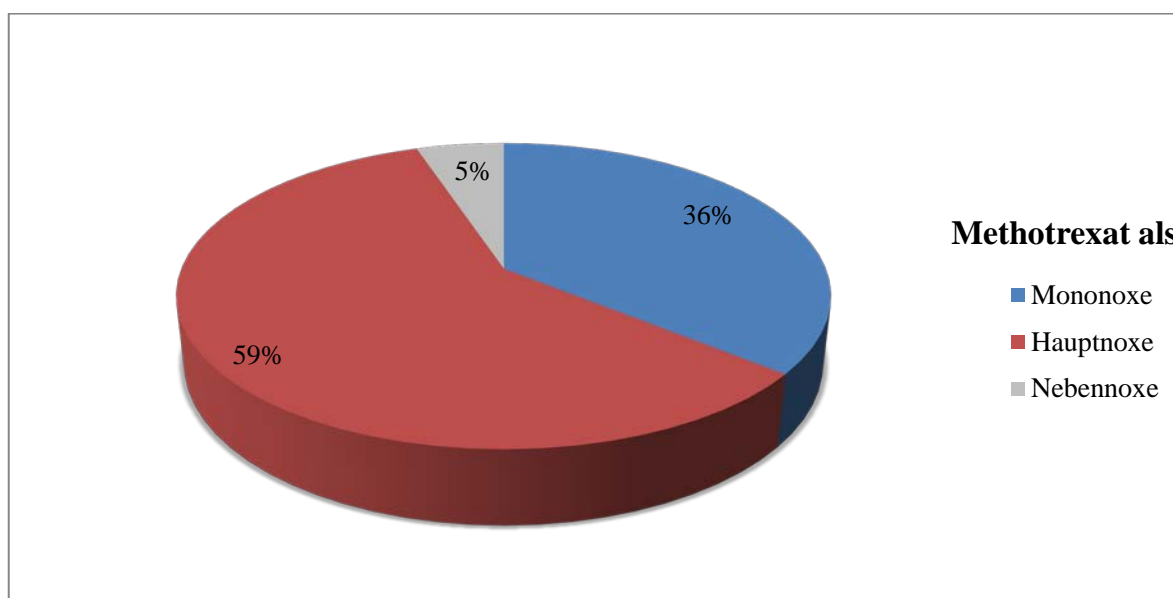


Abbildung 13: Noxenanzahl, n = 39

Im Rahmen der Suizidversuche nahmen 14 Patienten (36%) Methotrexat als einzige Noxe ein. In 23 (59%) Fällen war Methotrexat die Hauptnoxe und in 2 Fällen (5%) wurde Methotrexat als Nebennoxe angegeben.

Aktivkohle zur primären Giftentfernung erhielten 4 Patienten (10%). Bei 34 Fällen wurde keine Aktivkohle mehr verabreicht und in einem Fall wurde keine Empfehlung dokumentiert.

Die Latenzzeit zwischen Exposition und Anruf lag durchschnittlich bei 13 Stunden und 14 Minuten. Die kürzeste Latenz wurde mit 30 Minuten und die längste mit 72 Stunden angegeben.

Das Antidot Calciumfolinat wurde in 37 Fällen (95%) empfohlen. In einem Fall wurde es nicht empfohlen und in einem Fall war die Empfehlung unbekannt. Ein Methotrexat-Plasmaspiegel wurde in 24 Fällen (62%) empfohlen. In 6 Fällen war ein genauer Plasmaspiegel bekannt und in 9 Fällen erfolgte keine Plasmaspiegelbestimmung. Eine Alkalisierung des Urins als therapeutische Maßnahme wurde 6 mal empfohlen.

Zum Zeitpunkt des Anrufes waren bei 25 Patienten (64%) bereits Symptome aufgetreten, während 14 Patienten (36%) symptomlos waren (s. Tabelle 4). In einem Fall war die Symptomatik unbekannt. Unter den 14 Patienten, die Methotrexat als einzige Noxe aufgenommen hatten, traten bei 9 Patienten keine Symptome auf. Symptome traten bei folgenden 5 Patienten auf:

- Patient 1: Gastrointestinale Symptome und Dyspnoe (70 mg Methotrexat)
- Patient 2: Erhöhte Transaminasen (105 mg Methotrexat)
- Patient 3: Gastrointestinale Symptome mit Stomatitis, Infektparameter bei Pneumonie (105 mg Methotrexat über 7 Tage)
- Patient 4: Gastrointestinale Symptome (82,5 mg Methotrexat)
- Patient 5: Zentrales Nervensystem (ZNS)-Symptomatik (komatös), Sinusbradykardie (270 mg Methotrexat)

Unter den 23 Patienten die Methotrexat als Hauptnoxe, aber zudem noch weitere Noxen eingenommen haben, waren 6 symptomlos und einer mit unbekannter Symptomatik. Bei 16 Patienten traten folgende Symptome auf: 4x komatös, 7x schläfrig, 1x thrombozytopenisch, 1x psychotisch, 1x niereninsuffizient, 3x alkoholisiert, wovon einer intubiert und beatmet wurde. Ein Patient hatte gastrointestinale Symptome, ein anderer erhöhte Trans-aminasen.

Die 2 Fälle, in denen Methotrexat als Nebennoxe eingenommen wurde zeigten in einem Fall gastrointestinale Symptome, im anderen war der Patient somnolent, wobei hier Doxepin die Hauptnoxe war.

Tabelle 4: Einstufung der Symptomatik

	PSS	Estimated Risk	Follow up
Symptomlos	14 (36%)	0	1
Leicht	16 (40%)	17 (44%)	3
Mittel	4 (11%)	11 (28%)	0
Schwer	5 (13%)	11 (28%)	1
Gestorben	0	0	0
Nicht beurteilbar	0	0	0

3.4 Chronische Intoxikationen

Das Vergiftungsgeschehen bei versehentlicher täglicher Einnahme der wöchentlichen Dosis von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Symptomen führen. Schon geringe tägliche Dosen können einen gesundheitsgefährdenden Verlauf nehmen und sogar tödlich ausgehen.

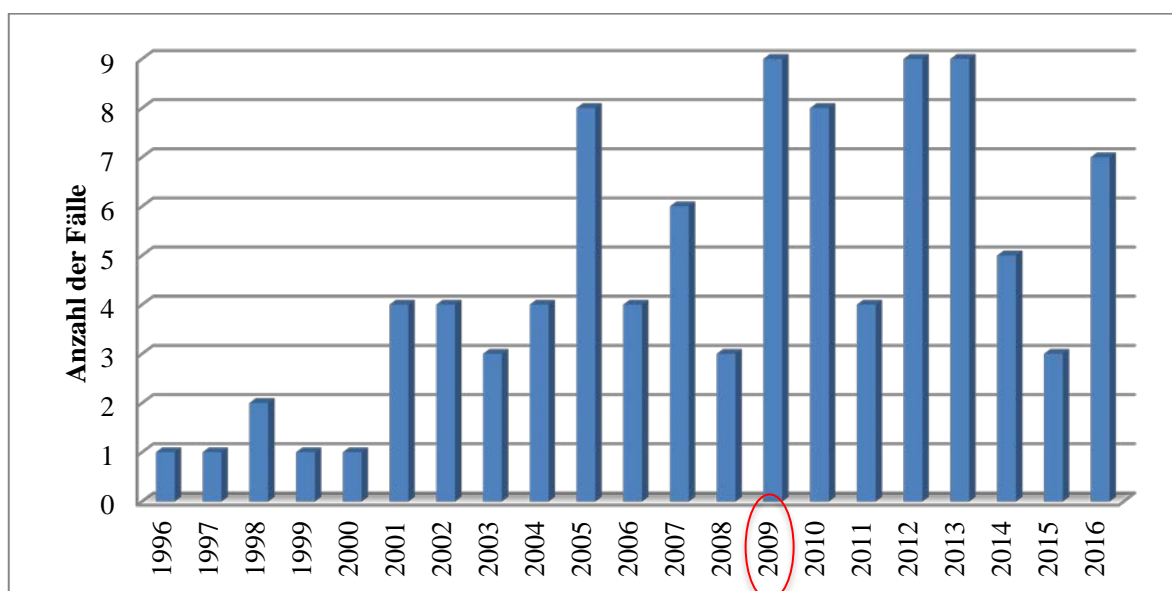


Abbildung 14: Chronische Intoxikation von 1996-2016, Bfarm Intervention 2009 (rot markiert), n = 96

Unter den 249 Intoxikationen mit Methotrexat wurden chronische Intoxikationen in 96 Fällen dokumentiert, entsprechend 39% der Methotrexat-Intoxikationen. Abbildung 14 zeigt die Anzahl der chronischen Intoxikationen von 1996 bis 2016.

Die Geschlechterverteilung zeigte 60 weibliche (63%), 25 männliche (26%) und 11 Patienten (11%) unbekanntes Geschlecht. Der jüngste Patient wurde mit 36 Jahren und der älteste Patient mit 97 Jahren angegeben. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 69

Jahren. Die Altersgruppe der über 70 Jährigen (Senioren) nahm mit 53 Fällen über die Hälfte der chronischen Intoxikationen ein.

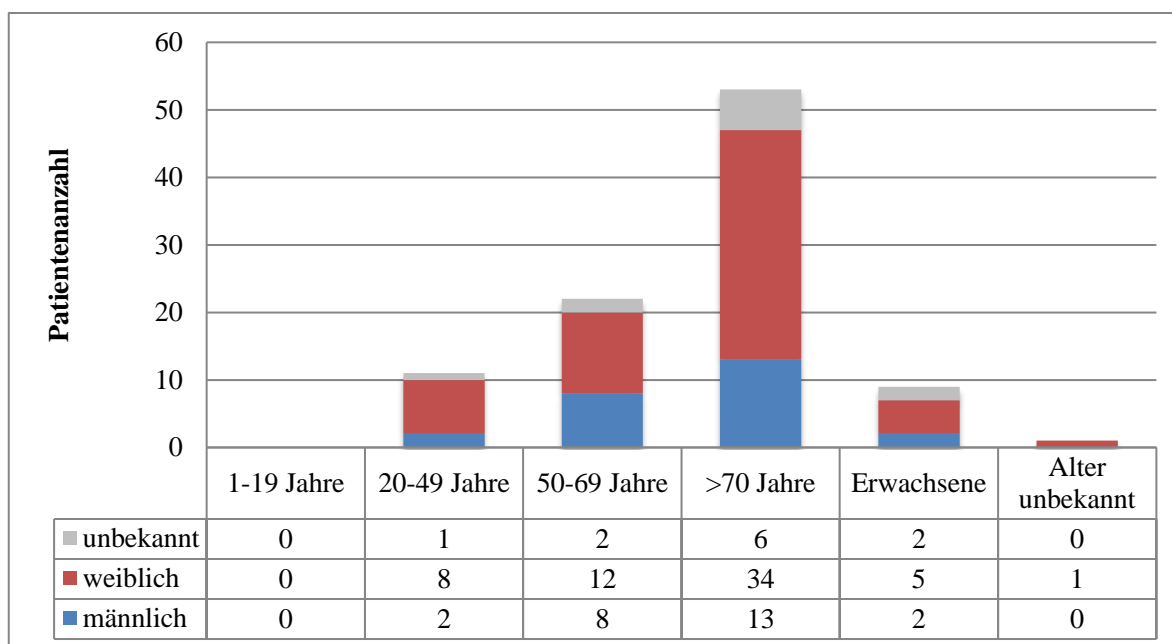


Abbildung 15: Altersgruppen und Geschlecht der chronischen Intoxikationen, n = 96

Bis auf 5 Fälle (5%) mit subkutaner Exposition erfolgte die Methotrexataufnahme peroral (91 Fälle, 95%).

Mit 78 Fällen (81%) war der vorrangige Expositionsort die Häuslichkeit. In Alten- bzw. Pflegeheimen wurden 8 Intoxikationen (8%) und im Krankenhaus 6 Fälle (6%) beschrieben. In 4 Fällen war der Vergiftungsort unbekannt. Die Anfragen kamen zu 85% (82 Fälle) von medizinischem Personal aus dem Krankenhaus und zu 9% (9 Fälle) von medizinischem Personal aus Arztpraxen. Vier Anrufe (4%) waren Laienanrufe und ein Anruf erfolgte aus einem Pflegeheim.

Akzidentell wurde Methotrexat 43 mal (45%) eingenommen, zu einer Verwechslung kam es in 30 Fällen (31%) und eine iatrogene Gabe erfolgte in 10 Fällen (21%). Einmal konnte die Exposition nicht näher eruiert werden. In zwei Fällen wurde Methotrexat in suizidaler Absicht über mehrere Tage eingenommen. Einmal nahm eine Patientin verteilt über 3 Tage eine Gesamtdosis von 100 mg ein. Beim zweiten Fall nahm eine Patientin 15 mg Methotrexat über eine Woche täglich ein (insgesamt 105 mg) und stellte sich dann mit starken gastrointestinalen Symptomen und einer Pneumonie vor.

Die eingenommene Gesamtdosis betrug durchschnittlich 144 mg pro Patient (min. Dosis 20 mg, max. Dosis 1050 mg). Dabei wurden die Einnahmen insgesamt über die entsprechenden Tage zusammengerechnet.

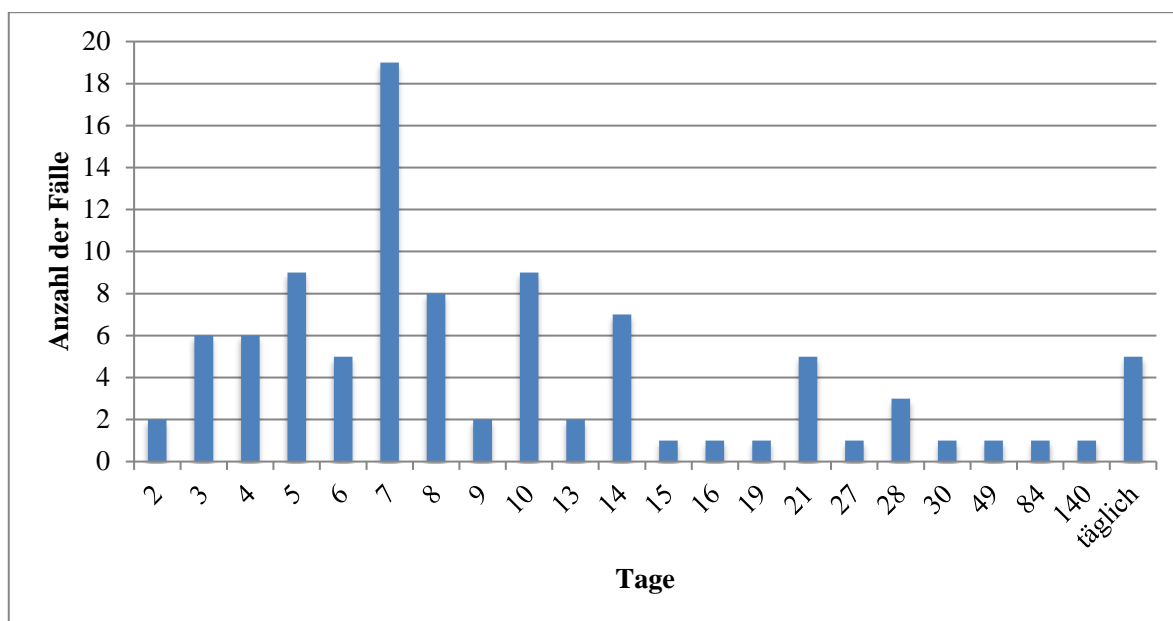


Abbildung 16: Anzahl der aufeinanderfolgenden Tage, über die Methotrexat eingenommen wurde

Eine versehentliche Einnahme erfolgte durchschnittlich über 12 Tage. In 5 Fällen konnte die genaue Anzahl der Tage nicht genannt werden. Die maximale Einnahmedauer wurde mit 140 Tagen (täglich 5 mg) dokumentiert. Alle Fälle betrafen Methotrexat in niedriger Dosierung.

Die Latenzzeit zwischen Exposition gegenüber Methotrexat und Anruf lag durchschnittlich bei 48 Stunden (Minimum: 01:30 Stunden, Maximum: 10 Tage). Oftmals wurde nur die tägliche Einnahme dokumentiert ohne Latenzzeit der letzten Einnahme.

Die Indikation für Methotrexat als Niedrigdosis-Therapie war vorrangig die rheumatoide Arthritis (26 Fälle, 27%). Zur Behandlung der Psoriasis wurde es in 5 Fällen (5%) verabreicht. In je einem Fall zur Behandlung einer nicht näher bezeichneten Hauterkrankung, eines Lupus erythematodes und einer Panarteritis nodosa. Bei 57 (59%) von 96 Fällen gab es eine Indikation für Methotrexat, ohne dass eine genaue Erkrankung dokumentiert wurde. In 4 Fällen (4%) war die Vormedikation unbekannt und in einem Fall war Methotrexat keine Dauertherapie.

Asymptomatisch waren 14 Patienten (15%), in einem Fall war keine Symptomatik dokumentiert. Bei 81 Patienten (85%) entwickelten sich folgende Symptome:

Tabelle 5: Symptome bei 81 Patienten, mehrere Symptome möglich

Symptome	Patientenanzahl	Prozent
Knochenmarksdepression	52	63%
Schleimhautläsionen	37	46%
Infektparameter	16	20%
Dermale Symptome	12	15%
Neurologische Symptome	12	15%
Gastrointestinale Symptome	10	12%
Pulmonale Symptome	7	9%
Transaminasenanstieg	7	9%
Nierenfunktionseinschränkungen	4	5%
Summe Symptome	157	-

Bezüglich der Symptomatik zeigte sich folgende Verteilung:

Tabelle 6: Einstufung der Symptomatik, n = 96

	PSS	Estimated Risk	Follow up
Symptomlos	14 (15%)	5 (5%)	0
Leicht	36 (37%)	25 (26%)	1 (1%)
Mittel	24 (25%)	26 (27%)	1 (1%)
Schwer	22 (23%)	40 (42%)	4 (4%)
Gestorben	0	0	5 (5%)
Nicht beurteilbar	0	0	0

Aktivkohle zur primären Giftentfernung wurde bei keinem der Patienten empfohlen.

In 95% der Fälle wurde eine stationäre Überwachung empfohlen. In 3 Fällen war zunächst bei geringer Dosierung eine allgemeinärztliche Vorstellung empfohlen worden (insgesamte Dosis 50 mg und 52,5 mg). Einer Patientin wurde nach versehentlicher Einnahme von 10 mg über 2 Tage (insgesamt 20 mg) eine Arztvorstellung bei Symptomen empfohlen. Als therapeutische Maßnahme wurde das Antidot Calciumfolinat in 89 Fällen (93%) empfohlen. Nicht indiziert war es in 7 Fällen (7%). Eine Urinalkalisierung wurde in 23 Fällen empfohlen.

3.4.1 Letale Verläufe

Insgesamt verstarben folgende 5 Patienten an einer chronischen Methotrexat-Intoxikation (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht der Todesfälle, n = 5

Patient	Alter, Geschlecht	Dosis	Modus	Symptome	Vergiftungsort
1	87 J., w	tgl., unbekannte Dosis	ak	Exanthem, Stomatitis, Blutungen	Alten/Pflegeheim
2	79 J., w	10 mg tgl.	ak	Koma	Alten/Pflegeheim
3	76 J., w	Über 5 Tage 15 mg (75 mg)	ak	Exanthem, Stomatitis, Pneumonie	Krankenhaus
4	83 J., m	Über 10 Tage 15 mg (150 mg)	ak	Pneumonie, GI-Symptome, Stomatitis	Häuslichkeit
5.	81 J., m	Über 10 Tage 5 mg (50 mg)	ak	Septischer Schock, Multiorganversagen	Häuslichkeit

Patient 1:

Eine 87-jährige Frau verstarb bei hochgradigem Verdacht auf eine Methotrexat-Intoxikation. Die Patientin nahm in der Vormedikation 15 mg Methotrexat aufgrund einer chronischen Polyarthrit ein. Die eingenommene Menge und die Dauer der Tage konnten nicht eruiert werden. Die Vorstellung erfolgte aufgrund von blutigen Diarrhoen, einer Stomatitis und reduziertem Allgemeinzustand. Laborchemisch konnten eine Panzytopenie und erhöhte Infektparameter gemessen werden. Trotz der Gabe des Antidots Calciumfolinat und antibiotischer Therapie verstarb die Patientin.

Patient 2:

Eine 79-jährige Frau erhielt im Pflegeheim versehentlich 10 mg Methotrexat über mehrere aufeinanderfolgende Tage. Eigentlich sollte die Patientin Methotrexat einmal wöchentlich aufgrund einer rheumatoiden Arthritis erhalten. Die Patientin verstarb im Krankenhaus an einer fulminanten Sepsis im Multiorganversagen.

Patient 3:

Eine 76-jährige multimorbide Frau hatte während eines stationären Krankenhausaufenthaltes laut Kurvendokumentation versehentlich 15 mg Methotrexat über

5 Tage erhalten. Der Methotrexatspiegel lag bei 1,25 $\mu\text{mol/l}$ und die Patientin erhielt intravenös Calciumfolinat. Klinisch zeigten sich eine Stomatitis, ein reduzierter Allgemeinzustand mit Dyspnoe und ein deliranter Zustand. Röntgenologisch zeigten sich eine Lungenfibrose und eine Pneumonie. Laborchemisch fiel neben einer Infektkonstellation eine Panzytopenie auf. Zwei Tage nach der letzten Methotrexateinnahme verstarb die Patientin.

Patient 4:

Ein 83-jähriger Patient verstarb infolge eines Multiorganversagens aufgrund einer Infektkonstellation und Panzytopenie nach Methotrexateinnahme (15 mg Methotrexat über 10 aufeinanderfolgende Tage). Die Aufnahme erfolgte aufgrund einer Anämie mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen und einer Stomatitis. Zudem zeigte sich eine Panzytopenie. Der Patient erhielt Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, Pegfilgrastim (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und Lenograstim (Granozyte). Es erfolgte keine Gabe eines Antidots. Trotz intensivmedizinischer und symptomatischer Maßnahmen verstarb der Patient an einem Multiorganversagen.

Patient 5:

Ein 81-jähriger Mann hatte akzidentell 5 mg Methotrexat über 10 Tage bei rheumatoider Arthritis eingenommen. Die initiale Vorstellung erfolgte aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit einer Mucositis. Laborchemisch zeigte sich eine Panzytopenie, sodass der Patient Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen und Granulozytenstimulierenden Faktor erhielt. Zudem erhielt der Patient das Antidot Calciumfolinat. Im Verlauf wurde eine Reanimation bei Kammerflimmern notwendig. Bei erhöhten Infektparametern erhielt der Patient eine kalkulierte antibiotischer Therapie und es erfolgte eine symptomatische Therapie. Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb der Patient 3 Tage nach der letzten Methotrexat-Einnahme.

3.5 Spezielle Fälle, n = 9

Spezielle Anfragen betrafen die dermale, die inhalative, die paraartikuläre Exposition, die Paravasation und die Exposition am Auge.

In 6 Fällen erfolgte eine dermale Exposition gegenüber Methotrexat. Dabei traten 2 Fälle in der Häuslichkeit auf, 2 Fälle im Krankenhaus und 3 Fälle am Arbeitsplatz (Krankenhaus) auf. Alle diese Patienten hatten einen kurzen dermalen Kontakt durch versehentlichen

Umgang mit Methotrexat. In einem Fall wurde Methotrexat beim Aufwischen vom Boden zusätzlich inhaliert. Bei keinem dieser 6 Patienten traten Symptome auf.

Eine 37-jährige Patientin hatte sich versehentlich ihre wöchentliche Methotrexat Dosis von 7,5 mg paraartikulär anstatt subkutan gespritzt. Das betroffene Fingergelenk zeigte sich 20 Stunden nach Injektion deutlich geschwollen. Da die Patientin sich das Medikament nahe der Strecksehnen injiziert hatte und sich eine ausgeprägte lokale Symptomatik zeigte, wurde eine chirurgische Vorstellung empfohlen.

Eine Anfrage betraf eine erwachsene Frau die Methotrexat intravenös als Zytostatikum bekam und bei der die Infusion para gelaufen war. Nach einer Latenzzeit von 24 Stunden nach Applikation zeigte sich eine lokale Schwellung und die Patientin gab zunehmende Schmerzen in dem betroffenen Bereich an. Es wurde eine symptomatische Therapie empfohlen.

Symptomlos blieb eine 36-jährige Patientin, die am Arbeitsplatz versehentlich ein paar Tropfen Methotrexat ins Auge bekam.

3.6 Methotrexat in therapeutischer Dosierung

Unter den in die Studie eingeschlossenen Methotrexat-Intoxikationen waren 13 Anfragen (5%), bei denen die eingenommene Dosis im therapeutischen Bereich lag. In allen 13 Fällen traten Beschwerden auf (s. Tabelle 8). Die durchschnittliche Einnahmedosis lag bei 13,5 mg (7,5 – 20 mg).

Tabelle 8: Symptomatik (Methotrexat in therapeutischer Dosierung), n = 13

Symptome	Patientenanzahl
Knochenmarksdepression	10
Infektparameter	7
Nierenfunktionseinschränkungen	6
Schleimhautläsionen	2
Gastrointestinale Symptome	1
Dermale Symptome	1

3.7 Hochdosis-Therapie

Tabelle 9: Hochdosis-Therapie, n = 4

Patient Nr.	Alter, Geschlecht	Dosis	Modus	Symptome	Vergiftungsort
1	38, m	1,7 g über 8 Stunden (2,7 g Tagesdosis)	ak	unbekannt	Krankenhaus
2	20, m	3 g	ia	Myelosuppression	Krankenhaus
3	75, u	unbekannt, spiegel: 200 µmol/l	ia	unbekannt	Krankenhaus
4	63, w	4 g/m ²	ia	Stomatitis, Myelosuppression, GI-Symptome, ZNS, Transaminasen	Häuslichkeit

Vier Anfragen (s. Tabelle 9) betrafen die intravenöse Gabe von Methotrexat in hoher Dosierung, wie sie bei Chemotherapien eingesetzt werden. Die Indikation bei Patient 1 bleibt unbekannt, Patient 2 erhielt Methotrexat aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie, Patient 3 aufgrund eines Plasmozytoms und Patient 4 aufgrund eines großzelligen B-Zell-Lymphoms. Alle vier Patienten haben das Antidot Calciumfolinat erhalten.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Intoxikationen mit Methotrexat aus dem GIZ-Nord für den Zeitraum vom 01.01.1996 bis einschließlich 31.12.2016, die den beschriebenen Einschlusskriterien (s. Kapitel 2.4) entsprachen, retrospektiv analysiert. Von den insgesamt 353 Methotrexat-Fällen wurden nach den Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.5) 104 Fälle aus der Studie ausgeschlossen und 249 Fälle erfolgreich ausgewertet.

Mit dem Ziel, besondere Risikogruppen zu identifizieren und die anfangs beschriebenen Fragestellungen zu beantworten, wurden die Daten unter anderem nach demographischen Angaben, Intoxikationsmodi und nach der Dauer der Überdosierung (akut oder chronisch) untersucht. Medizinisch besonders interessante Anfragen zu Intoxikationen mit Methotrexat wurden in dieser Arbeit ausführlicher dargestellt.

Insbesondere Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre) und Senioren (über 70 Jahre) stellen aufgrund ihrer physiologisch bedingten Charakteristika eine spezielle Gruppe dar. Auch die versehentliche chronische Einnahme von Methotrexat stellt aufgrund der Häufigkeit und teilweise schweren Symptomatik eine Besonderheit dar und wurde entsprechend analysiert.

4.1 Alle Intoxikationen

In unserer Studie stieg die Anzahl der Intoxikationen mit Methotrexat von 5 im Jahr 1996 auf 17 Fälle im Jahr 2016. Dabei ist zu beachten, dass auch die Gesamtzahl der Anfragen an Giftinformationszentren in diesen Jahren angestiegen ist. Auch die Verschreibungsrate von Methotrexat zeigte in den Jahren eine ansteigende Tendenz. Besonders häufig wird es als Basistherapeutikum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Es hat durch die hohe Prävalenz (1%) und Inzidenz (0,05%) der rheumatoiden Arthritis in Europa eine besondere Bedeutung (Sinicina 2011). Aber auch bei anderen Indikationen, wie beispielsweise der Psoriasis, wird es immer häufiger eingesetzt (Souza et al. 2016).

Neben dem GIZ-Nord verzeichnete auch das Giftinformationszentrum in Erfurt von 2000 bis 2014 einen Anstieg der Beratungsfälle bezüglich Methotrexat. Der vorwiegende Modus war mit 39% durch eine Fehlmedikation bedingt. In 26% wurde Methotrexat in suizidaler Absicht eingenommen, in 15% akzidentell und in 20% traten Nebenwirkungen unter therapeutischer Dosierung auf (Stuerzebecher et al. 2015).

4.2 Demographische Daten

Das Durchschnittsalter bei allen 249 Intoxikationen lag bei 49,0 Jahren (1-97 Jahre), dabei lag das Durchschnittsalter der Frauen mit 48,6 Jahren, minimal unter dem der Männer mit 49,0 Jahren. Senioren über 70 Jahren stellten mit 29% die größte Patientengruppe. Kinder im Alter von 1-4 Jahren waren mit 23% am zweithäufigsten vertreten. Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung fehlten in 12% hierzu Angaben. Bei den restlichen 88% war das weibliche Geschlecht mit 59% überrepräsentiert gegenüber dem männlichen Geschlecht mit 29%.

Eine statistische Erhebung aus den USA zu diesem Thema zeigt ein etwas anderes Bild. Ursächlich könnte ein anderes Vergiftungsbild im Gegensatz zu Deutschland sein. Ein Vergleich der Daten ist zudem aufgrund der unterschiedlichen Einteilungen (beispielsweise Altersgruppen) nur eingeschränkt zu bewerten. Im Jahresbericht der USA waren 50% Erwachsene über 60 Jahre als häufigste Altersgruppe vertreten, gefolgt mit 28% von Erwachsenen zwischen 20 und 59 Jahren. Hierbei überwog die Anzahl der weiblichen Personen. Kindern unter 13 Jahren waren vorwiegend männlichen Geschlechts. 8% der Kinder waren unter 6 Jahre alt (Mowry et al. 2015).

4.2.1 Noxenaufnahme und -anzahl

Von 87% der Patienten wurde Methotrexat überwiegend oral eingenommen. In wenigen Fällen erfolgte eine subkutane (6%), eine dermale (2%), eine intravenöse (3%) und eine intramuskuläre (1%) Aufnahme. In einem Fall gelangte Methotrexat ins Auge.

Laut Jahresbericht 2014 der USA war der Expositionsweg von Intoxikationen ebenfalls zu 79% die orale Ingestion. Die dermale Exposition lag mit 7% an zweiter Stelle. Zu 6% waren die Intoxikationen inhalativ und in 2% waren Augen betroffen (Mowry et al. 2015).

Zu 87% erfolgte eine Exposition gegenüber Methotrexat als einzige Noxe. Insbesondere in suizidaler Absicht wurden Expositionen zusammen mit anderen Noxen beobachtet (12%). In einem Prozent der Fälle wurde Methotrat als Nebennoxe angegeben.

4.2.2 Vergiftungsort und Anrufer

Der Expositionsort der Vergiftung war mit 86% die Häuslichkeit, gefolgt von 6% das Krankenhaus und 3% ein Alten- und Pflegeheim. Zu einem Prozent erfolgte die Exposition

am Arbeitsplatz und in 2% war der Expositionsort unbekannt. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten aus den Giftinformationszentren der USA. Im Jahre 2014 traten die Expositionen dort zu 71% in der Häuslichkeit auf, zu 21% in Gesundheitseinrichtungen, zu 1 auf dem Arbeitsplatz und zu 7 % war der Expositionsort unbekannt (Mowry et al. 2015).

In unserer Studie wurde vorrangig mit 73% medizinisches Personal aus dem Krankenhaus beraten, in 18% Laien und in 8% medizinisches Personal aus ambulanten Arztpraxen.

4.2.3 Intoxikationsmodus

Die Modi der Intoxikationen sind durch Alters- und Geschlechtsunterschiede gekennzeichnet (Mowry et al. 2015). Kleinkinder im Alter von 1 bis 5 Jahren bilden zwei Drittel aller Vergiftungsfälle, da gerade in dieser Altersgruppe die Kinder durch ein erforschendes Verhalten die Umgebung erkunden und alles in den Mund nehmen. Im jugendlichen Alter nehmen Unfälle, Missbräuche, parasuizidale und suizidale Fälle zu (Hentschel 2004).

Den hauptsächlichen Modus stellte in unserer Analyse mit 50% die akzidentelle Einnahme von Methotrexat dar. In suizidaler Absicht und durch Verwechslungen nahmen es je 16 % ein. Aufgrund einer iatrogenen Ursache erfolgte eine Exposition in 12 %. Iatrogen bedingte Intoxikationen bedeuten eine Exposition unter regulärer Therapie mit Methotrexat, jedoch ohne sachgerechte Anwendung (Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: Ätiologie-Modus einer Intoxikation 2017). Darunter fallen falsche Applikationswege, fehlerhafte Dosierungen und fehlerhafte Überwachung der Patienten.

In den USA wurde zwischen unabsichtlichen Expositionen (79%) und absichtlichen (17%) unterschieden. 2% waren Nebenwirkungen und in 2% war der Modus unbekannt (Mowry et al. 2015).

4.2.4 Dosierung

Die Resorption nach oraler Aufnahme scheint abhängig von der Dosis zu sein. Dosen unter 30 mg/m^2 werden mit einer mittleren Bioverfügbarkeit von 60-90% resorbiert. Dagegen sind Dosen von 80 mg/m^2 , aufgrund einer Sättigung von Enzymen nur zu 10 - 20% absorbierbar (Bleyer 1978; LoVecchio et al. 2008). Oral eingenommenes Methotrexat hat eine geringe Toxizität, wenn es nicht täglich eingenommen wird. Die Gesamtdosis und Einnahmedauer

von Methotrexat gehen mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen einher (Bebarta et al. 2014).

Nahezu alle Anfragen (96%) betrafen Methotrexat in niedriger Dosierung, da gerade hier die fehlerhaften Einnahmen auftraten und die Ärzte weniger Erfahrung mit dem Medikament haben. Durchschnittlich lag die eingenommene Dosis in niedriger Dosierung bei 105 mg pro Patient.

4.2.5 Akute und chronische Einnahme

Eine akute Exposition gegenüber Methotrexat trat in 60% auf. Schwere Intoxikationen nach akuter oraler Methotrexatexposition sind bei gesunden Patienten sehr unwahrscheinlich (LoVecchio et al. 2008; TOXINZ 2016).

Zu 40% erfolgte eine tägliche Exposition gegenüber Methotrexat. Dabei lag die durchschnittliche Einnahmedauer über 12 aufeinanderfolgende Tage. Gegenüber akuten Expositionen ist die chronische übertherapeutische Einnahme von Methotrexat signifikant toxischer (LoVecchio et al. 2008). Die chronischen Intoxikationen werden ausführlich im Kapitel 4.5 dargestellt.

4.2.6 Indikation

Methotrexat ist in Deutschland für die Therapie der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis und der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Darüber hinaus kann es als Immunsuppressivum beispielsweise bei kutanem Lupus erythematodes, zirkumskriptiver Sklerodermie und Morbus Reiter wirksam sein (Abel 2000; Reich et al. 2012).

Zu 33% bestand eine Vortherapie mit Methotrexat ohne Angabe der Indikation oder Grunderkrankung. Unter den bekannten Indikationen war mit 18% die rheumatoide Arthritis am häufigsten. In 3% war die Indikation Psoriasis und in je 1% juvenile idiopathische Arthritis und Morbus Reiter.

Methotrexat wird bei verschiedenen Krebserkrankungen wie beispielsweise malignen Trophoblasttumoren, Non-Hodgkin-Lymphomen, akuter lymphatischer Leukämie und Mammakarzinomen eingesetzt (Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung 2015). Als Chemotherapeutikum waren die Indikationen bei unseren 4 Anfragen das Plasmozytom, das großzellige B-Zell-Lymphom und die akute lymphatische Leukämie.

4.2.7 Poisoning Severity Score und Estimated Risk

Unter den 136 Patienten, die Symptome infolge der Methotrexateinnahme entwickelten, hatten zum Zeitpunkt des Anrufes 64 Patienten leichte Symptome, 37 Patienten mittelschwere und 35 Patienten schwere Symptome. Das zu erwartende Risiko lag bei 77 Patienten bei leichten Symptomen, bei 55 Patienten bei mittelschweren Symptomen und bei 62 Patienten bei schweren Symptomen.

4.2.8 Symptomatik

Besonders bei höheren Dosierungen, aber auch im niedrigen therapeutischen Bereich können erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Weitere Risikofaktoren sind Unterernährung, eingeschränkte Nierenfunktion, Ergüsse, Aszites und ausgeprägte Ödeme. Methotrexat ist nicht selten mit hämatologischer Toxizität assoziiert (MacKinnon et al. 1985; Calvo-Romero 2001). Hämatologische Auswirkungen wie Panzytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, megaloblastäre Anämie unter niedrig dosierter Methotrexat-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis liegen nach einigen Studien bei 3 Prozent (Preet Singh et al. 2007). Dabei tritt eine Leukozytopenie und Thrombozytopenie in die Regel 4-14 Tage nach Methotrexat-Gabe ein (Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016). Unter niedrig dosierter Methotrexattherapie tritt eine Panzytopenie in der Regel mindestens 10 Tage nach Therapiebeginn auf (Calvo-Romero 2001; Hocaoglu et al. 2008). Eine Panzytopenie ist eine seltene Nebenwirkung. Sie kann langsam entstehen oder plötzlich ohne Frühsymptome auftreten mit potentiell schwerem klinischen Verlauf (Lim 2005).

Eine Knochenmarksdepression mit Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie wurde unter unseren Fällen in 31% beschrieben. Erhöhte Infektparameter traten in 10% der Fälle auf. Insbesondere durch eine Neutropenie mit folgender Immunsuppression sind die Patienten anfälliger für Infektionen (Moisa et al. 2006).

Schleimhautläsionen wie die ulzerative Stomatitis und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind die am häufigsten berichteten Symptome bei Intoxikationen (Jiranantakan 2012). Dabei treten Symptome einer Mukositis etwa 3-7 Tage nach Methotrexat-Gabe auf (Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016). Über Schleimhautläsionen wird in verschiedenen Fallauswertungen häufig berichtet. Eine Stomatitis kann zusammen mit einer Knochenmarksdepression auftreten, dieser aber auch vorausgehen und ein Warnsymptom sein (Lim 2005). Unter unseren Fällen traten in 20% Schleimhautläsionen auf.

Eine Methotrexat induzierte Neurotoxizität kann unabhängig vom Expositionsmodus auftreten. Die Symptome reichen von affektiven Störungen, Unwohlsein, Kopfschmerzen bis Somnolenz, fokalen neurologischen Defiziten und Krampfanfällen (Drachtman et al. 2002). Neurologische Symptome wurden in unsere Studie in 9% der symptomatischen Patienten dokumentiert.

Ebenfalls in 9% der Fälle traten gastrointestinale Symptome auf. Zu den häufigsten gastrointestinalen Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen.

Nierenfunktionseinschränkungen wurden in 7% der Fälle dokumentiert. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, kann es bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zu einer verlängerten Halbwertszeit mit daraus folgender Intoxikation führen (Bruyn et al. 1995).

Dermale Symptome traten in 6% der Fälle auf. Die dermatologischen Symptome sind unspezifisch und können von transienten Erythemen bis zur letal verlaufenden exfoliativen Dermatitis führen (Josting et al. 1998).

Unter unseren Fällen trat bei 6% eine Erhöhung der Transaminasen auf. Dagegen zeigen laut Fachinformation 13-20% der Patienten unter einer Therapie mit Methotrexat einen passageren Anstieg der Transaminasen auf das 2-3 fache (Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016).

Die Häufigkeit von toxischen Reaktionen auf Methotrexat tritt insbesondere bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren auf. Zu den Risikofaktoren gehören ein Patientenalter über 50 Jahre, Infektionen, Multimorbidität mit Behandlung mit mehr als 5 Medikamenten und eine eingeschränkte Nierenfunktion (Tett und Triggs 1996; Josting et al. 1998). Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt wahrscheinlich aufgrund einer Akkumulation von Methotrexat im Körper ein Risiko für eine erhöhte Toxizität dar. Gerade im höheren Lebensalter ist die Nierenfunktion zunehmend eingeschränkt (Tett und Triggs 1996). Zudem ist ein reduzierter Ernährungszustand mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko verbunden (Mihranian et al. 1984) Auch genetisch bedingte Enzymvarianten können zu Intoxikationen führen (Keyßer 2011).

Zu einer erhöhten Methotrexatkonzentration im Blut mit folglich erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen kann es zudem durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen. Dazu gehören beispielsweise Substanzen, die den Plasmaspiegel durch Verdrängung von Methotrexat aus der Serumalbuminbindung erhöhen, sowie

Medikamente, die durch Hemmung der renalen Clearance und die durch Hemmung der Folsäuresynthese zur Methotrexat-Toxizität beitragen (Souza et al. 2016). Gerade bei rheumatoiden Erkrankungen werden von den Patienten meist mehrere Medikamente eingenommen, darunter oftmals Schmerzmittel. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) und Salicylsäure führten in Tierexperimenten zu einer verminderten tubulären Sekretion von Methotrexat (Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016).

4.2.9 Primäre Giftentfernung

Als primäre Giftentfernung werden Maßnahmen bezeichnet, die die Resorption von giftigen Substanzen verhindern sollen. Nach oraler Aufnahme einer potentiell toxischen Dosis erfolgt häufig eine primäre Giftentfernung mit Aktivkohle, die an das Gift bindet. Dabei sollte die Gabe von Aktivkohle so früh wie möglich erfolgen (möglichst innerhalb von 60 Minuten nach oraler Ingestion), um die Resorption einer toxischen Substanz zu limitieren. Die Gabe von Aktivkohle erfolgte nach verschiedenen Studien oftmals mindestens zwei Stunden post ingestionem, sodass ein Großteil der toxischen Substanz bereits absorbiert wurde oder den Magen bereits passiert hat. Nach einer potentiell letalen Dosis kann eine Magenspiegelung in Erwägung gezogen werden. Zu den seltener angewandten Methoden gehören die orthograde Darmspülung, die endoskopische Entfernung toxischer Substanzen und das Entfernen toxischer Substanzen über eine nasogastrale Sonde (Bond 2002).

Aktivkohle wurde lediglich in 12% empfohlen, weil Aktivkohle in der Regel nur in der ersten Stunde nach Einnahme indiziert ist und das kurze Zeitfenster oft schon verstrichen war. Bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von nahezu 10 Stunden zwischen Exposition und Beratung konnte diese Empfehlung also nur in so geringer Anzahl gegeben werden. Zudem sollte Aktivkohle bei Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder ZNS-Symptomen zurückhaltend verabreicht werden, da in diesen Fällen eine große Gefahr der Aspiration besteht.

4.2.10 Weiterführende therapeutische Maßnahmen

Dem Großteil der Patienten (78%) wurde eine stationäre Behandlung empfohlen. In 10% war zunächst eine ambulante ärztliche Vorstellung ausreichend und in 8% wurde eine ärztliche Vorstellung bei Auftreten von Symptomen empfohlen. Lediglich in 4 Fällen waren keine Symptome zu erwarten, sodass eine häusliche Überwachung ausreichend war.

4.2.11 Antidot

Antidota sind Mittel, die auf verschiedenen Wegen die Wirkung von bestimmten Giften im Körper antagonisieren. Dies kann beispielsweise durch Inaktivierung des Giftes, Verdrängung des Giftes vom Wirkort oder durch eine beschleunigte Elimination erfolgen. Die oft fehlende ärztliche Routine und Erfahrung mit den Antidota und die oft lückenhafte Lieferbarkeit der Antidota stellt eine Schwierigkeit bei der Anwendung dar (Kupferschmidt et al. 2009). Das Antidot Calciumfolinat sollte frühzeitig und in ausreichender Dosierung eingesetzt werden, um die Wirkung von Methotrexat erfolgreich zu antagonisieren. Die initiale Dosis von Calciumfolinat sollte gleich der Methotrexatdosis sein und wiederholt bis zu einem Methotrexat-Serumspiegel $< 0,01 \mu\text{mol/l}$ verabreicht werden (Howland 2015). Bei Patienten ohne Krebserkrankungen und mit Knochenmarkdepression sollte die Antidotgabe solange erfolgen bis die Knochenmarkdepression rückgängig ist, auch wenn der Methotrexatspiegel bereits auf $< 0,01 \mu\text{mol/l}$ gesunken ist. Grund dafür sind die noch aktiven intrazellulären Methothrexat Polyglutamate. (MacKinnon et al. 1985).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Antidot Calciumfolinat in 71% der Fälle empfohlen.

In einem Fall wurde nach einer Chemotherapie mit Methotrexat zusätzlich zu Calciumfolinat das Antidot Glucarpidase eingesetzt. Dabei wurde neben der Verabreichung von Glucarpidase eine Hämodialyse durchgeführt um den Methotrexatplasmaspiegel zu senken. Durch die gleichzeitige Hämodialyse kann die Wirksamkeit der Glucarpidase in diesem Fall allerdings nicht beurteilt werden. Das Antidot Glucarpidase kann bei Methotrexat-Serumkonzentrationen $> 1 \mu\text{mol/l}$ und zusätzlich eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Es wirkt, indem es Methotrexat enzymatisch rasch in eine inaktive Form abbaut (Smith 2015).

4.2.12 Urinalkalisierung

Die Alkalisierung des Urins durch intravenöse Natriumbikarbonatgabe mit einem Ziel pH-Wert $\geq 7,5$ stellt eine Therapiemaßnahme zur besseren renalen Elimination bestimmter Substanzen dar. Grund dafür ist, dass schwache Säuren in einer alkalischen Umgebung stärker ionisiert werden und folglich besser renal ausgeschieden werden können. Dabei sollte auf eine gute Hydrierung und eine engmaschige Kontrolle der Kaliumwerte geachtet werden, um einer möglichen Hypokaliämie frühzeitig entgegen wirken zu können (Proudfoot et al. 2004).

Eine Urinalkalisierung wurde explizit in 33 Fällen (13%) empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass auf den Beratungsprotokollen nicht alle Empfehlungen dokumentiert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Therapieoption der Urinalkalisierung häufiger empfohlen wurde.

4.2.13 Folsäure-Substitution

Studien zeigen einen protektiven Effekt durch die ergänzende Gabe von Folsäure für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Durch die Einnahme können das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen und hepatischer Dysfunktionen (erhöhte Transaminasen) verringert werden (Van Ede et al. 2001; Shea et al. 2014). Dabei beeinträchtigt niedrig dosierte Folsäure nicht die Wirksamkeit von Methotrexat (Morgan et al. 1994). Eine Supplementierung mit Folsäure hat sogar einen schützenden Effekt auf Nebenwirkungen, wie zum Beispiel orale und gastrointestinale Nebenwirkungen von Methotrexat. Derzeit gibt es keine genauen Leitlinien zur begleitenden Folsäuretherapie bei niedrig dosierter Methotrexatgabe. Einheitliche Empfehlungen gibt es weder für die optimale Dosis noch für den Zeitpunkt der Einnahme.

4.2.14 Methotrexatplasmaspiegel

Der Plasmaspiegel von Methotrexat dient nach akuter Überdosierung zur Abschätzung der zu erwartenden Symptome und zur Dosisberechnung und Dauer der Antidotgabe von Calciumfolinat. Nach chronischer Methotrexatüberdosierung ist der Plasmaspiegel kaum verwertbar, da die Menge des intrazellulär gespeicherten Methotrexates nicht gemessen werden kann (TOXINZ 2016).

Eine Auswertung der Methotrexatplasmaspiegel ist in der vorliegenden Studie nicht beurteilbar, da oftmals kein Plasmaspiegel bestimmt wurde oder der Zeitpunkt der Abnahme des Plasmaspiegels nicht dokumentiert wurde.

4.3 Akute versehentliche Intoxikationen bei Kindern und Jugendlichen

Da in Deutschland keine Meldepflicht zu Vergiftungen im Kindesalter besteht, kann keine genaue Zahl der jährlichen Vergiftungen angegeben werden (Hentschel 2004). Im GIZ-Nord lagen im Jahr 2015 die Anfragen zu Intoxikationen mit Medikamenten im Kindes- und Jugendalter bei 5.105 Fällen (GIZ-Nord 2015). Die Gruppe der Intoxikationen durch Kinder stellt mit 62 Fällen von insgesamt 249 Methotrexat-Intoxikationen mit 25% einen großen Anteil. Die Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern sind im Stoffwechsel und in unterschiedlichen kognitiven und sozialen Verhaltensmustern geprägt. Für männliche Kinder wird in der Literatur zu akzidentiellen Intoxikationen eine größere Tendenz, als für die gleichaltrigen Mädchen angegeben, da Jungen aktiver und neugieriger sein sollen (Flavin et al. 2006; von Mach et al. 2006). Die Aussage, dass vor allem männliche Kinder betroffen waren, konnte mit unserer Studie nicht belegt werden. Die Geschlechterverteilung war mit 26 weiblichen Kindern und 23 männlichen Kindern angegeben, wobei in 11 Fällen kein Geschlecht angegeben war.

Vorwiegend war mit 90% die Altersgruppe der 1- bis 4-Jährigen vertreten. Besonders die 1- bis 2-jährigen Kinder sind wegen zunehmender Beweglichkeit, Geschicklichkeit und Neugierde an der Erkundung der Umgebung gefährdet durch versehentliche Ingestionen von Medikamenten. Dabei ereignen sich 75-90% in der häuslichen Umgebung (Hermanns-Clausen 2004). Eine Rolle spielt auch das Nachahmen von Kindern, wenn Eltern oder Großeltern Tabletten einnehmen (Flavin et al. 2006). In einer Studie zu Kinderunfällen von Agran et al. aus den USA wurden vor allem die 15-17 Monate alten Kinder als besonders gefährdet angesehen. Für Ingestionen von Medikamenten wurde ein Altershöhepunkt zwischen 21 und 23 Monaten festgestellt (Agran et al. 2003).

Da die Indikationen für die Einnahme von Methotrexat in den letzten Jahren deutlich angestiegen sind, wird Methotrexat zunehmend verschrieben. Somit steht es häufiger zur Verfügung, und es können mehr akzidentelle Ingestionen erwartet werden (Pruitt et al. 1974; Gibbon und Manthey 1999).

Die meisten Expositionen waren unbeabsichtigt akzidentell (97%). Als Vergiftungsort stand die häusliche Umgebung mit 98% an erster Stelle. Selten ereignen sich Vergiftungen mit

Medikamenten in Kleinkindeinrichtungen und in der Schule. Dabei stehen bei Kindern die Vergiftungen und Vergiftungsverdachtsfälle mit Arzneimitteln nach den chemisch-technischen Produkten an zweiter Stelle. Bei der Beurteilung der Gefährlichkeit ist zu bedenken, dass zwar oftmals die reguläre Dosis für Erwachsene eingenommen wird, jedoch bei Kindern die gewichtsbezogene Dosis schon deutlich im toxischen Bereich liegen kann (Hentschel 2004). Wichtig ist somit die Dosierung dem Alter und dem Körpergewicht des Kindes anzupassen. Durchschnittlich lag die eingenommene Dosis bei 27 mg pro Kind und die umgerechnete Dosis auf das Gewicht bei 1,85 mg/kg KG. Nach der Datenbank Toxinz wird bei Kindern, die oral > 5 mg/kg Methotrexat eingenommen haben, eine klinische Überwachung mit gegebenenfalls primärer Giftentfernung und intravenöser Calciumfolinatgabe empfohlen (TOXINZ 2016). Die Latenzzeit zwischen Einnahmezeitpunkt und Anruf bei der Giftinformation lag bei durchschnittlich einer Stunde und 31 Minuten.

In unserer Arbeit zeigten sich bei gesunden Kindern, die versehentlich eine einmalige geringe Dosis von Methotrexat eingenommen hatten, nahezu keine Symptome. Von den 62 erfassten Kindern traten leichte Beschwerden nur bei 2 Kindern auf. Ein Junge zeigte nach Ingestion von 15 mg trotz zeitnaher Einnahme von Aktivkohle und Antidotgabe erhöhte Transaminasen bei klinischer Beschwerdefreiheit. Unsere Beobachtungen decken sich mit Angaben aus der Literatur: In einer 2016 durchgeführten Studie über 47 Kinder mit akuter akzidenteller Ingestion von Methotrexat entwickelte kein Kind eine Hepatotoxizität, Niereninsuffizienz, Krampfanfälle, Knochenmarksuppression oder Sedierung (Hensley et al. 2016).

Ein Fallbericht berichtet über Zwillinge, die beide oral eine unbekannte Menge Methotrexat eingenommen hatten. Trotz Leucovorin-gabe 3 Stunden post ingestionem entwickelten die Kinder innerhalb von 24 Stunden erhöhte Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Laktatdehydrogenase (LDH) Werte. Sonst traten keine Beschwerden auf. Die Elimination von Methotrexat erfolgte sehr langsam, da es noch 13 Tage nach Einnahme im Blut nachgewiesen werden konnte. Die zeitnahe Verabreichung des Antidots ist wichtig, um eine schwere Intoxikation zu verhindern (Pruitt et al. 1974).

Ein weiterer Fallbericht bezog sich auf ein 2-jähriges Kind, das ebenfalls eine unbekannte Menge vom Methotrexat der Großmutter eingenommen hatte. Im Krankenhaus wurde eine Magenspülung durchgeführt, und das Kind erhielt Aktivkohle und Calciumfolinat. Laborchemisch zeigte sich ein Methotrexatspiegel im toxischen Bereich, während die LDH-

Werte leicht erhöht waren. Transient erhöhte Leberwerte gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von Methotrexat. Sie steigen in der Regel ohne klinische Symptomatik innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme an und normalisieren sich nach 7 bis 10 Tagen (Gibbon und Manthey 1999).

Der jüngste Fallbericht betraf ein 19 Monate altes Kind, welches maximal 25 mg Methotrexat eingenommen haben konnte. Laborchemisch zeigte sich ein erhöhter Plasmaspiegel sowie eine erhöhte alkalische Phosphatase. Klinisch blieb das Kind symptomfrei (Badurdeen et al. 2011).

Die Empfehlungen für akute orale Intoxikationen mit Methotrexat beinhalten abhängig vom Einnahmezeitpunkt, der Dosis und der Symptomatik, Maßnahmen der primären Giftentfernung, die Gabe des Antidots Calciumfolinat sowie die Alkalisierung des Urins (Micromedex Poisindex 2016). Zur Behandlung von oralen Methotrexat-Intoxikationen im Kindesalter existieren keine gesonderten Empfehlungen.

4.4 Suizidale Intoxikationen

In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahr 2013 10.076 Menschen aufgrund eines Suizides. Dabei steht der Suizid durch Intoxikationen mit Medikamenten nach dem Erhängen mit rund 13,7% an zweiter Stelle. Insbesondere treten Suizide im höheren Lebensalter auf. Das durchschnittliche Alter lag 2013 bei 57,4 Jahren, darunter lag das mittlere Alter der Suizidenten für Männer bei 56,7 Jahren und für Frauen bei 59,4 Jahren. Unter den 10.076 Suizidenten waren 7.449 männlichen und 2.627 weiblichen Geschlechts. Statistische Angaben zur Häufigkeit von Suizidversuchen gibt es nicht. (Nationales Suizid Präventionsprogramm 2013). Laut dem Statistischen Bundesamt zeigt sich im Jahr 2015 in der Suizidstatistik nach Altersgruppen eine Anhäufung bei den 50-55-Jährigen. Auffällig ist, dass dabei in jeder Altersgruppe die Männer im Vergleich zu den Frauen überwiegen (Statistisches Bundesamt 2015).

In der vorliegenden Studie waren 39 Fälle (16%) der Intoxikationen mit Methotrexat suizidalen Handlungen zuzuschreiben. Es zeigte sich eine deutliche Geschlechterverteilung hin zum weiblichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 4:1, und das durchschnittliche Alter lag bei 45 Jahren. In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zur Alters- und Geschlechterverteilung angegeben. Das mittlere Alter bei Bjornaas et al. lag bei 44 Jahren, somit vergleichbar mit unseren Daten. Allerdings lag das Verhältnis von Männern zu Frauen

bei 2:1 (Bjornaas et al. 2010). Dagegen wurden in der Studie von Bialas et al. wie in unserer Studie vor allem Frauen dokumentiert (Bialas et al. 1996).

Suizidversuche wurden im GIZ-Nord in vielen Fällen (64%) mit mehreren Medikamenten unternommen. In 36% der Fälle wurde Methotrexat als einziges Medikament in suizidaler Absicht eingenommen. Patienten mit absichtlicher Eigenvergiftung nehmen in über 50% der Fälle mehr als eine Substanz (z. B. Arzneimittel, Chemikalie) ein. Zudem wurde beobachtet, dass Patienten vor allem ihre eigene Dauermedikation in suizidaler Absicht einnehmen (Bialas et al. 1996). In unserer Studie nahmen 37% der Patienten Methotrexat als Dauermedikation ein. Im Giftinformationszentrum Erfurt wurde ebenfalls der Großteil der Suizidversuche mit Arzneimitteln verzeichnet. Zudem waren mehr als 50% Mischintoxikationen und in ca. über 40% wurde zusätzlich Alkohol konsumiert (GGIZ-Erfurt 2016).

Der hauptsächliche Expositionsweg in unserer Studie war mit 95% die orale Aufnahme. In zwei Fällen wurde Methotrexat in suizidaler Absicht subkutan gespritzt. Zudem traten die Suizidversuche vor allem in der Häuslichkeit auf. In einem Fall war der Expositionsort unbekannt. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 200 mg Methotrexat pro Patient. Der Modus war in den meisten Fällen akut, lediglich in einem Fall wurde Methotrexat in suizidaler Absicht täglich über eine Woche eingenommen.

Die Symptomatik zum Zeitpunkt des Anrufes variierte unter unseren Fällen von symptomlos (36%) bis zu schweren Symptomen (13%), wobei kein Patient mit suizidaler Absicht verstarb. Für eine akute Intoxikation mit Methotrexat sprechen leichte Symptome, wie Bauchschmerzen, Reizungen der Mund- und Halsschleimhäute, Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen (Bebarta et al. 2014).

Laut einem Artikel von Chan et al. treten nach akuter oraler Ingestion von Methotrexat aufgrund der sättigbaren Aufnahme und der kurzen Halbwertszeit keine schweren Symptome auf. Allerdings sind Symptome nach Ingestion über 1 g/m^2 , einer repetitiven Einnahme über 36 Stunden und bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich, sodass in diesen Fällen eine orale gefolgt von einer intravenösen Gabe von Calciumfolinat in Erwägung gezogen werden sollte. In dem Artikel wird sogar angemerkt, dass die Gabe von Aktivkohle nach akuter oraler Ingestion die Absorption nicht mindert. Calciumfolinat sei in diesen Fällen effektiver, um die Resorption zu vermindern, da es mit Methotrexat um die Aufnahme konkurriert (Chan et al. 2017). Auch wir konnten in unserer Studie bei suizidaler Absicht keine letalen Intoxikationen mit Methotrexat feststellen, alle letalen Fälle traten nach chronischer Intoxikation auf.

4.5 Chronische Intoxikationen

In der Analyse der Intoxikationen durch Methotrexat aus dem GIZ-Nord dominierte mit 96 Fällen die Einnahme von niedrig dosiertem Methotrexat als chronische Intoxikation mit einer Einnahmedauer täglich über mehrere Tage. Methotrexat ist in der niedrigen Dosierung ein recht sicheres Medikament, wenn es korrekt eingenommen wird. Eine ungewohnte Dosierung, wie einmal wöchentlich bei Autoimmunerkrankungen, führt oftmals zu dem Fehler, dass das Medikament täglich anstatt wöchentlich verschrieben, verabreicht oder eingenommen wird. Diese höheren oder öfteren Einnahmen können zu gastrointestinalen Beschwerden, Schleimhautschäden, Myelosuppression und sogar zum Tod führen (Cairns et al. 2016). Es gibt einige Fälle in der Literatur mit schweren Symptomen durch fehlerhafte Medikamenteneinnahmen (Sinicina et al. 2005; Moisa et al. 2006; Schmiegelow 2009). Es ist bekannt, dass täglich eingenommenes niedrig dosiertes Methotrexat zu schweren Symptomen führen kann, wobei sich die Literatur vorzugsweise auf Fallbeispiele bezieht. Karlen et al. haben Daten aus Krankenhäusern der Schweiz analysiert, um die Inzidenz des zu häufig eingenommen niedrig dosierten Methotrexat festzustellen. Im Krankenhaus der Zentralversorgung lag die Inzidenz bei 1,6% und im Krankenhaus der Grundversorgung ist sie von 2,5% nach Aufklärungs- und Warnhinweisen auf 0,8% gesunken (Karlen et al. 2015).

Die orale chronische übertherapeutische Einnahme von Methotrexat ist signifikant toxischer als eine akute orale Intoxikation (LoVecchio et al. 2008). Ursächlich dafür ist, dass die orale Absorption sättigbar ist. Unter 30 mg/m^2 werden nahezu vollständig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert, wohingegen bei einer Dosis von 80 mg/m^2 nur ein geringer Anteil absorbiert wird. Das bedeutet, wenn eine Dosis über 48 Stunden verabreicht wird, sie toxischer ist als bei akuter einmaliger Gabe. Tierexperimente haben dagegen gezeigt, dass ein niedriger, aber konstanter Plasmaspiegel genauso toxisch ist, wie ein einmalig hoher Plasmaspiegel durch eine einmalige Methotrexatgabe (Bleyer 1978). Dabei hat jedes Organ eine Zeit- und Konzentrationsgrenze, die überschritten werden muss, um eine toxische Wirkung hervorzurufen. Der Schweregrad der Intoxikation ist abhängig von der Dauer der Einwirkung der toxischen Substanz (Bleyer 1977).

Eine Studie von Moore et al. aus dem Jahr 2004 hat 106 Fälle von an die *Food and Drug Administration* gemeldeten Fehlverabreichungen von Methotrexat ausgewertet. Demnach lag mit 30% das größte Problem bei der einmal wöchentlichen Einnahme von Methotrexat.

Von den 106 Patienten zeigten 45% einen schweren Verlauf und 24% der Patienten verstarben infolge der Fehlmedikation mit Methotrexat (Moore et al. 2004).

Klinische Symptome zeigten in der vorliegenden Arbeit 86% der Patienten nach chronischer Einnahme von Methotrexat. Dabei war das zu erwartende Risiko (Estimated Risk) in den meisten Fällen (42%) als schwer angegeben. Im Vordergrund standen klinisch die Knochenmarksdepression mit Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie, gefolgt von Schleimhautläsionen. Bei 22% der Fälle wurde der Schweregrad der Symptomatik bereits zum Zeitpunkt des Anrufes als schwer beurteilt.

Trotz der Warnung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in den Jahren 2009 und 2012 sind weiterhin fehlerhafte Anwendungen aufgetreten. Die fehlerhafte Einnahme von Methotrexat kann sogar in niedriger Dosierung einen letalen Ausgang haben (Buschmann et al. 2007). Alle letalen Intoxikationen unserer Studie mit Methotrexat betrafen die Einnahme über mehrere aufeinanderfolgende Tage.

Bei einem Durchschnittsalter von 69 Jahren bildeten die Senioren über 70 Jahre mit 55% den größten Patientenanteil. Gerade im höheren Lebensalter treten, insbesondere durch altersphysiologische Veränderungen, wie eingeschränkte Sehfähigkeit und die kognitiven Probleme, gehäuft Verwechslungen der Medikamente auf. Häufig sind geriatrische Patienten gebrechlicher und multimorbide erkrankt, was deutliche Einschränkungen in psychischen, körperlichen und sozialen Bereichen bedeuten kann (Nikolaus und Zahn 1997). Zu fehlerhaften Medikamenteneinnahmen trägt oft auch die Vielzahl der einzunehmenden Medikamente bei. Mit Zunahme der Medikamentenanzahl (Polypharmazie) sinkt nachweislich die Compliance der Patienten; die Arzneimittelinteraktionen und die akzidentellen Fehleinnahmen und Fehldosierungen nehmen zu. In einer Studie von Rottlaender et al. stellte sich heraus, dass fast die Hälfte der Patienten die Indikationen ihrer Medikamente nicht benennen konnten (Rottlaender et al. 2007). Dies unterstreicht die kognitiven Einschränkungen im Alter. Mit fortgeschrittenem Alter geht zudem ein Nachlassen der Organfunktionen einher, was sich in einer veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln zeigt. Der Ernährungszustand sinkt (reduzierter *Body Mass Index*), die Nieren- und Leberfunktionen und auch die Gehirnaktivitäten nehmen ab (Nikolaus und Zahn 1997). Die Dosierungen von Methotrexat sollten bei fortgeschrittenem Alter aufgrund verminderter Leber- und Nierenfunktionsleistungen und gesunkener Folatreserven reduziert werden, da hierdurch die Toxizität gesenkt werden kann (Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2016).

Die durchschnittliche Dosis lag bei unseren Fällen bei 13 mg pro Tag. Schwere Intoxikationen und Todesfälle wurden bei Erwachsenen nach Einnahme von 7,5 mg bis 20 mg Methotrexat täglich für 3 bis 21 Tage (durchschnittlich 5 bis 7 Tage) beschrieben (TOXINZ 2016). In den Fallberichten variiert das Auftreten von Intoxikationserscheinungen abhängig von der Einnahmedauer und der Dosierung sehr stark. Nach Informationen von Cairns et al. können schwerwiegende Intoxikationen, inklusive tödliche Verläufe schon nach Einnahme von Methotrexat über 3 aufeinanderfolgende Tage auftreten (Cairns et al. 2016). Dagegen nahmen jedoch Patienten Methotrexat täglich in niedrigen Dosierungen sogar über mehrere Wochen ein, bevor sie sich ärztlich vorstellten. Ursächlich für diese großen Unterschiede der Intoxikationserscheinungen könnten in der Variabilität der Gene für die Aufnahme, den Transport, dem Metabolismus und der Ausscheidung von Methotrexat liegen (Schmiegelow 2009; Aslibekyan et al. 2014). Zusätzlich spielen wahrscheinlich die Nierenfunktion, der Flüssigkeitszustand des Patienten und das Alter eine große Rolle (Cairns et al. 2016).

Eine Indikation zur primären Giftentfernung mittels Aktivkohle bestand bei keinem dieser Patienten, da das Methotrexat bereits resorbiert worden war. Aufgrund der möglichen schweren Symptomatik wurde vorrangig eine stationäre Überwachung empfohlen und in 89 Fällen zudem die Antidotgabe von Calciumfolinat. Die explizite Empfehlung zur Urinalkalisierung erfolgte in 23 Fällen. Nach Entlassung sollten Patienten mit chronischer Intoxikation jede Woche für 4 Wochen ambulant zur klinischen Untersuchung und Laboruntersuchung vorgestellt werden (TOXINZ 2016).

Laut den Fallberichten von Moisa et al. beginnen die Symptome nach chronischer Einnahme von Methotrexat in der Regel nach 3 bis 7 Tagen mit gastrointestinalen und dermatologischen Symptomen. Tödliche Verläufe wurden nach 11 bis 17 Tagen nach der ersten Dosis beobachtet (Moisa et al. 2006). Ursächlich für tödliche Verläufe bei schweren Methotrexat-Intoxikationen sind vor allem Sepsis und Multiorganversagen (Jiranantakan 2012). Ob ein Patient eine Panzytopenie und ihre Folgen überlebt, ist abhängig vom Alter und von Komorbiditäten des Patienten (Lim 2005).

Moisa et al. analysierten mehrere Fallbeispiele zu letalen Methotrexat-Intoxikationen. Darunter war ein 76-jähriger Mann der oral über 9 Tage täglich 10 mg Methotrexat zu sich nahm. Klinisch imponierte eine erosive Dermatitis, eine Schleimhautnekrose und eine Panzytopenie. Trotz intensivmedizinischer symptomatischer Therapie verstarb der Patient. Eine 72-jährige Patientin verstarb nach oraler Einnahme von 15 mg täglich über 7 Tage.

Nach dieser Woche zeigte sie eine Stomatitis, Pharyngitis, systemische Mykose und eine Panzytopenie. Die Gabe des Antidots Calciumfolinat und eine symptomatische Therapie, wie Erythrozyten- und Thrombozytensubstitution, konnten den letalen Ausgang nicht verhindern (Moisa et al. 2006).

In unserer Studie wurde Methotrexat zu 45% akzidentell, zu 33% durch eine Verwechslung mit einem anderen Medikament und zu 21% iatrogen bedingt eingenommen. Zu einer versehentlichen Niedrigdosis-Methotrexat-Intoxikation kommt es insbesondere durch Fehler in der Einnahmehäufigkeit. Diese Patienten nehmen gehäuft die einmal wöchentlich verschriebene Dosis täglich ein. Diese Fehler werden häufig zufällig entdeckt (Klaber 1992; Yeoh 2001).

Eine dänische Studie aus dem Jahre 2015 untersuchte 173 Medikationsfehler mit niedrig dosiertem Methotrexat, wovon 31% die versehentlich tägliche Einnahme von Methotrexat darstellten. Gerade die tägliche Einnahme zeigte schwere und letale Symptome (Perregaard et al. 2015).

Gründe für Fehler bei der Verordnung können Rezeptierungsfehler, Übertragungsfehler in den Krankenunterlagen, Kommunikationsschwierigkeiten, inadäquate ärztliche Überwachung und ungewohnte Einnahmerhythmen sein (Sinicina 2011). Weitere Gründe für die steigenden Fehlerquellen sind die zunehmende Anzahl an älteren multimorbiden Patienten und die immer geringere Verweildauer im Krankenhaus und die Arbeitsverdichtung und Informationsmenge der Ärzte. Insbesondere durch die Arbeitsverdichtung bleibt weniger Zeit für eine ruhige und ausführliche Aufklärung der Patienten.

Methotrexat hat einen wichtigen therapeutischen Wert bei verschiedenen Erkrankungen. Um Intoxikationen vorzubeugen und zu vermeiden, sollte der Patient durch den verschreibenden Arzt gut über die Risiken, die Einnahme und Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Es ist demnach ausgesprochen wichtig, dass ein erfahrener Arzt den Patienten betreut, welcher die relativen und absoluten Kontraindikationen kennt und regelmäßige Kontrollen durchführt. Dazu gehört eine sorgfältige klinische Untersuchung sowie regelmäßige Blutentnahmen. Gerade bei kognitiv eingeschränkten und älteren Patienten ist eine gute ärztliche Betreuung unerlässlich. Um Einnahmefehler zu vermeiden, sollte ein spezieller Tag in der Woche für die Methotrexateinnahme bestimmt werden. Dieser sollte unmissverständlich gekennzeichnet sein, und nicht zum Beispiel mit „mo“ für montags abgekürzt werden, da so

versehentlich von einer „mo“ morgentlichen täglichen Einnahme ausgegangen werden kann.

Da trotz diversen Warnhinweisen und Aufklärungsversuchen die Anzahl der Intoxikationen durch Methotrexat nicht gesunken ist, sind weitere Strategien zur Vermeidung von Fehlmedikationen notwendig. Bisher kann in Deutschland jeder Arzt Methotrexat verschreiben. Eine Regelung, dass beispielsweise nur Fachärzte oder Ärzte mit speziellen Fortbildungen bezüglich Methotrexat dieses verschreiben dürfen wäre denkbar. Zudem können klinische Pharmakologen oder spezielle EDV-Medikamentenverordnungsprogramme, wie sie bereits in einigen Krankenhäusern eingesetzt werden, helfen Fehlmedikationen frühzeitig aufzudecken. Auch Apotheker können einen wichtigen Beitrag zur Prophylaxe von Fehlmedikationen beitragen (Sinicina 2011).

4.6 Spezielle Fälle

Zu den speziellen Fällen wurden die Kontakte gegenüber Methotrexat eingeschlossen, die nicht den regulären Anwendungswegen entsprachen.

Eine kurze dermale Exposition trat in 6 Fällen ohne klinische Beschwerden auf. Laut Fachinformation sollten Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat Injektionslösungen vermieden werden. Bei einer Kontamination sollten die betroffenen Areale mindestens 10 Minuten mit reichlich Wasser gespült werden. Bei Beschwerden, wie Schmerzen oder Ausschlag, sollte eine ärztliche Vorstellung erfolgen.

In einem Fall trat nach einem Paravasat eine lokale Schwellung mit Schmerzen auf. In der Literatur wird Methotrexat nicht als gewebsschädigend eingestuft, und es werden allgemeine Maßnahmen nach Paravasation empfohlen (Mader et al. 2006).

Nach Kontakt mit den Augen sollten ggf. Kontaktlinsen entfernt werden und das betroffene Auge über 15 min mit Wasser gespült werden. Bei Symptomen sollte eine augenärztliche Vorstellung erfolgen (Micromedex Poisindex 2016). In unserer Studie wurde ein Augenkontakt ohne klinische Beschwerdesymptomatik dokumentiert.

4.7 Methotrexat in therapeutischer Dosierung

Methotrexat wird vorwiegend über die Niere eliminiert. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion können selbst bei therapeutischer Dosis eine Intoxikation mit Methotrexat entwickeln. Aber auch ohne vorbestehende Niereninsuffizienz kann es zu erhöhten Plasmaspiegeln kommen (Smith und Nelson 2008). Die minimale letale Dosis bei Niereninsuffizienz liegt bei schon 10 mg pro Woche. Selbst bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Methotrexat (Bruyn et al. 1995). Auffallend war, dass in 6 von 13 Fällen eine Niereninsuffizienz dokumentiert wurde. So kann davon ausgegangen werden, dass in diesen Fällen aufgrund der Niereninsuffizienz eine Akkumulation von Methotrexat zu einer Intoxikation geführt haben kann. Um das Auftreten von toxischen Nebenwirkungen zu verringern, sollte die Gabe von Methotrexat bei Patienten mit Nierenerkrankungen und Hypoalbuminämie mit Bedacht eingesetzt werden, da MTX über die Nieren ausgeschieden wird und im Blut an Albumin gebunden ist (Josting et al. 1998).

4.8 Hochdosis-Therapie

Da in dem Untersuchungszeitraum lediglich 4 Fälle der insgesamt 249 eingeschlossenen Fälle Methotrexat in hoher Dosierung betrafen, kann ihnen nur eine untergeordnete Rolle zugeordnet werden. Nahezu alle der Anfragen zu Methotrexat betrafen die niedrige Dosierung. Aufgrund der Tatsache, dass die Anfragen lediglich in 2% der Fälle den Hochdosisbereich betrafen, könnte man vermuten, dass die bessere Erfahrung und Expertise der behandelnden Onkologen, die in diesem Dosisbereich vor allem tätig sind, eine Fehlmedikation erheblich reduziert gegenüber dem Bereich, in dem im Niedrigdosisbereich therapiert wird. Ein weiterer Grund könnte sein, dass Patienten die Methotrexat im Niedrigdosisbereich erhalten, dieses eigenständig zu Hause einnehmen und dagegen onkologische Patienten das Medikament im Hochdosis-bereich durch medizinisches Fachpersonal unter stationärer Überwachung erhalten. Zudem kontaktieren spezialisierte Onkologen im Gegensatz zu Laien oder Ärzten anderer Fachrichtungen vermutlich seltener ein Giftinformationszentrum zur weiteren Beratung. Diesbezüglich sind jedoch weitere gezielte Studien zu empfehlen.

4.9 Allgemeines

Die bisherigen Empfehlungen zur Überwachung und Therapie von Methotrexat-Intoxikationen sind uneinheitlich und unabhängig vom Expositionsmodus. Genaue Grenzwerte, ab denen eine ärztliche Vorstellung und Behandlung empfohlen wird, werden bis zu diesem Zeitpunkt lediglich in der Toxinz-Datenbank angegeben. Bei Kindern wird eine primäre Giftentfernung (wenn möglich), die Gabe des Antidots Calciumfolinat und eine stationäre Überwachung bei einer oralen Ingestionsmenge über 5 mg/kg Methotrexat, bei einer intravenösen Dosis über 1 mg/kg oder bei symptomatischen Kindern empfohlen. Bei Erwachsenen wird eine primäre Giftentfernung (wenn möglich), die Gabe des Antidots Calciumfolinat und eine stationäre Überwachung bei einer akuten oralen Ingestionsmenge über 500 mg Methotrexat, bei einer intravenösen Dosis über 1 mg/kg oder bei symptomatischen Patienten empfohlen. Bei akuter oder akut auf chronischer Methotrexatingestion wird eine stationäre Überwachung bei Mengen über der therapeutischen Dosierung und/oder bei symptomatischen Patienten empfohlen (TOXINZ 2016).

Akute Intoxikationen, insbesondere bei Kindern, sind weniger gefährlich als chronische Intoxikationen. Diese erfordern jedoch oftmals Maßnahmen der primären und sekundären Giftentfernung und eine weiterführende ärztliche Behandlung.

Bisher besteht zudem keine Einigkeit über die genaue Dosierung und den Einnahmezeitpunkt der Folsäure-Substitution. In diesem Bereich sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, mit dem Ziel, eine einheitliche Leitlinienempfehlung zu veröffentlichen.

Ärzte sollten Patienten in jedem Fall die klinischen Anzeichen einer Methotrexat-Intoxikation erklären. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte zunächst die Einnahmefrequenz von Methotrexat überprüft werden. Auch bei regulärer Dosierung können z. B. durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Einschränkungen der Nierenfunktion Intoxikationen mit Methotrexat auftreten.

4.10 Limitationen der Arbeit

Die Auswertung der Fälle kann einen Überblick über die Gefährlichkeit von Methotrexat geben. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass nicht bei allen Methotrexat-Intoxikationen ein Giftinformationszentrum durch Laien oder Krankenhauspersonal kontaktiert wird und somit die Dunkelziffern weitaus höher liegen könnten.

Da die Symptome nach Intoxikationen mit einer Latenz auftreten können, wird laut der Datenbank Toxinz nach akuten Intoxikationen 5 Tage nach Exposition eine ärztliche Vorstellung empfohlen. Nach chronischen Intoxikationen sollten wöchentlich für 4 Wochen Nachuntersuchungen durchgeführt werden (TOXINZ 2016). In unserer Studie konnten aufgrund fehlender Patientendaten viele Fälle nicht nachverfolgt werden.

Trotz der zunehmenden Anpassung der Dokumentation der Giftinformationszentren an das WHO – IPCS- INTOX Project sind die erhobenen Daten noch unterschiedlich. Ein Vergleich von Daten ist weiterhin schwierig, da die Giftinformationszentren in Deutschland und auch international beispielsweise keine einheitlichen Altersgruppen definiert haben. Hier wäre eine genaue einheitliche Definition der Dokumentationskriterien und der Terminologie wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Ursächlich für Überdosierungen mit Methotrexat sind häufig Einnahmefehler. Dazu gehört zum Beispiel die versehentliche tägliche Einnahme der wöchentlichen Dosis. Zudem ist bei Risikofaktoren, wie beispielsweise eingeschränkter Nierenfunktion und Multimorbidität, die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass toxisch bedingte Symptome auftreten. Diese können viele Organsysteme betreffen und reichen von leichten gastrointestinalen Beschwerden bis zur Knochenmarksschädigung mit Panzytopenie und möglichen letalen Verläufen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass trotz Warnhinweisen weiterhin Fehler, insbesondere bei der wöchentlichen Einnahme von Methotrexat auftreten. Dies weist auf einen Informationsbedarf sowohl bei Patienten als auch bei medizinischem Fachpersonal hin.

Für eine erfolgreiche Reduzierung der Vergiftungsfälle durch Methotrexat ist eine Aufklärung des Fachpersonals über die hohe Toxizität bei täglicher Einnahme wichtig; ebenso über eine Erhöhung der Toxizität bei Patienten mit Risikofaktoren und älteren Patienten, insbesondere durch die Abnahme der allgemeinen Organfunktionen und die häufige Gabe mehrerer Medikamente.

Die eingangs gestellten Fragen konnten folgendermaßen beantwortet werden:

1. Sind bestimmte Patientengruppen durch eine Intoxikation mit Methotrexat besonders gefährdet?
 - Ja, insbesondere Patienten, die Methotrexat versehentlich täglich, anstatt wöchentlich einnehmen, sowie multimorbide Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
2. Stellt die versehentliche einmalige Ingestion durch Kinder eine Gefahr dar?
 - Nach einer einmaligen versehentlichen Einnahme von Methotrexat durch gesunde Kinder zeigten sich nach unserer Analyse und Recherchen keine schwerwiegenden Symptome. Da sich jedoch in einigen Publikationen symptomatische Kinder zeigten, werden abhängig vom Einnahmezeitpunkt, von der Dosierung und der Symptomatik

therapeutische Maßnahmen wie primäre Giftentfernung, Antidotgabe und Urinalkalisierung empfohlen.

3. Führt die versehentliche tägliche Einnahme von der in der Regel niedrigen Methotrexat-Wochendosis zu schwerwiegenden Symptomen?

- Ja, die versehentliche tägliche anstatt einer wöchentlichen Einnahme von niedrig dosiertem Methotrexat kann schwere bis letale Folgen haben.



Bei 85% von insgesamt 96 chronischen Intoxikationen traten Symptome auf. Zum Zeitpunkt des Anrufes (PSS) hatten 23% der Patienten schwere Symptome, und bei 42% wurde das zu erwartende Risiko (*Est. Risk*) als schwer eingestuft. In 5% endete die versehentliche tägliche Einnahme von niedrig dosiertem Methotrexat letal.

6 Anhang

6.1 Beratungsprotokoll WHO IPCS – INTOX – Project, Seite 1

PATIENT											
Name:				Weight: kgs		<input type="checkbox"/> Animal, specify					
Address:				Height: cms							
Tel:				Occupation:							
Sex: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Unknown Age dy mo yr				<input type="checkbox"/> None		<input type="checkbox"/> Commercial		<input type="checkbox"/> Services			
<input type="checkbox"/> Neonate <input type="checkbox"/> Toddler <input type="checkbox"/> Adolescent <input type="checkbox"/> Elderly person				<input type="checkbox"/> Housewife / Husband		<input type="checkbox"/> Student					
<input type="checkbox"/> Infant <input type="checkbox"/> Child <input type="checkbox"/> Adult				<input type="checkbox"/> Agricultural worker		<input type="checkbox"/> Industrial worker		<input type="checkbox"/> Other, specify.....			
<input type="checkbox"/> Cottage industry worker				<input type="checkbox"/> Unknown							
Pregnant: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Uncertain				Trimester: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Uncertain		Lactating: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unknown					
Risk assessment (of poisoning): <input type="checkbox"/> No risk <input type="checkbox"/> Minimal risk <input type="checkbox"/> Moderate risk <input type="checkbox"/> High risk <input type="checkbox"/> Established poisoning											
Clinical features notes (see overleaf for classification):											
Investigations requested:											
Treatment (A-before inquiry; B-Recommended; C-Actually carried out)											
A	B	C		A	B	C	Symptomatic/Support	A	B	C	Enhanced Elimination
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	None	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fluids & electrolytes p.o.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A. Charcoal, multiple doses
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Refused	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fluids & electrolytes i.v.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Modified diuresis
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dilution	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oxygen, normobaric	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hemodialyses
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Neutralising agents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oxygen, hyperbaric	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peritoneal dialyses
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Decontamination Int.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Demulcents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Exchange transfusion
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gastric aspiration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Transfusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Haemoperfusion
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gastric lavage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Warming	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Plasmapheresis
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Induced emesis - ipecac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cooling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Haemofiltration
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Induced emesis - other	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parenteral/Ent. nutrition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hyperventilation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A. Charcoal - single dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intubation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antidote
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A. Charcoal - repeated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Artificial ventilation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antidote
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fuller's earth/Cholestiramine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cardiac massage, ext.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antivenom
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other adsorbent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cardiac massage, int.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antitoxin
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cathartics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacemaker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other pharm.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Whole bowel irrigation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Defibrillation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Consultation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Endoscopic removal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alkalinization	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other treatment
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Decontamination Ext.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Resuscitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unknown
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skin decontamination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HOSPITALIZATION.....dy mo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irrigation of eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other (symptom/support)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Initial severity: <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Minor <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe <input type="checkbox"/> Fatal				Outcome: <input type="checkbox"/> Recovery <input type="checkbox"/> Delayed recovery							
Final severity: <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Minor <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe <input type="checkbox"/> Fatal				<input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Sequelae <input type="checkbox"/> Unknown							
Comments/Reply:											

6.2 Beratungsprotokoll WHO IPCS – INTOX – Project, Seite 2

	IPCS - INTOX PROJECT CASE/ INCIDENT/ REQUEST FORMAT																					
COMMUNICATION																						
Id. number:		Date/Time Call:																				
Organization:		Date/Time Admission:																				
Name Interlocutor:		Officer's Signature:																				
		Tel/Fax:																				
		City:																				
		Tel/Fax:																				
Interlocutor's Category: <input type="checkbox"/> Health personnel <input type="checkbox"/> Other personnel <input type="checkbox"/> Family member <input type="checkbox"/> Victim/Patient <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Unknown	Interlocutor's Location: <input type="checkbox"/> Home <input type="checkbox"/> Workplace <input type="checkbox"/> Medical - Hospital <input type="checkbox"/> Medical (not Hospital) <input type="checkbox"/> Veterinary Clinic <input type="checkbox"/> Poisons Centre <input type="checkbox"/> Educational Establishment <input type="checkbox"/> Closed public space <input type="checkbox"/> Open public space <input type="checkbox"/> Mode of Transport <input type="checkbox"/> Prison <input type="checkbox"/> Military base <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Unknown	Communication by: <input type="checkbox"/> Phone <input type="checkbox"/> Mail <input type="checkbox"/> Personal Contact <input type="checkbox"/> Other Communication: <input type="checkbox"/> Incoming <input type="checkbox"/> Outgoing																				
Reason: <input type="checkbox"/> CASE <input type="checkbox"/> INCIDENT <input type="checkbox"/> REQUEST Specify																						
Circumstances of Exposure / Incident <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Accidental</td> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Therapeutic error</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Suicide</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Other</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Occupational</td> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Misuse</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Misuse</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Unknown</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Environmental</td> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Food Poisoning</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Abuse</td> <td><input type="checkbox"/> Adverse Reaction</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Transport accident</td> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Other</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Malicious/criminal</td> <td><input type="checkbox"/> Other</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Fire</td> <td><input type="checkbox"/> Unintentional - Unknown</td> <td><input type="checkbox"/> Intentional - Abortion</td> <td><input type="checkbox"/> Unknown</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> Unintentional - Accidental	<input type="checkbox"/> Unintentional - Therapeutic error	<input type="checkbox"/> Intentional - Suicide	<input type="checkbox"/> Intentional - Other	<input type="checkbox"/> Unintentional - Occupational	<input type="checkbox"/> Unintentional - Misuse	<input type="checkbox"/> Intentional - Misuse	<input type="checkbox"/> Intentional - Unknown	<input type="checkbox"/> Unintentional - Environmental	<input type="checkbox"/> Unintentional - Food Poisoning	<input type="checkbox"/> Intentional - Abuse	<input type="checkbox"/> Adverse Reaction	<input type="checkbox"/> Unintentional - Transport accident	<input type="checkbox"/> Unintentional - Other	<input type="checkbox"/> Intentional - Malicious/criminal	<input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> Unintentional - Fire	<input type="checkbox"/> Unintentional - Unknown	<input type="checkbox"/> Intentional - Abortion	<input type="checkbox"/> Unknown
<input type="checkbox"/> Unintentional - Accidental	<input type="checkbox"/> Unintentional - Therapeutic error	<input type="checkbox"/> Intentional - Suicide	<input type="checkbox"/> Intentional - Other																			
<input type="checkbox"/> Unintentional - Occupational	<input type="checkbox"/> Unintentional - Misuse	<input type="checkbox"/> Intentional - Misuse	<input type="checkbox"/> Intentional - Unknown																			
<input type="checkbox"/> Unintentional - Environmental	<input type="checkbox"/> Unintentional - Food Poisoning	<input type="checkbox"/> Intentional - Abuse	<input type="checkbox"/> Adverse Reaction																			
<input type="checkbox"/> Unintentional - Transport accident	<input type="checkbox"/> Unintentional - Other	<input type="checkbox"/> Intentional - Malicious/criminal	<input type="checkbox"/> Other																			
<input type="checkbox"/> Unintentional - Fire	<input type="checkbox"/> Unintentional - Unknown	<input type="checkbox"/> Intentional - Abortion	<input type="checkbox"/> Unknown																			
Location of Exposure / Incident: <input type="checkbox"/> RURAL <input type="checkbox"/> URBAN <input type="checkbox"/> PERIURBAN <input type="checkbox"/> Home <input type="checkbox"/> Veterinary clinic <input type="checkbox"/> Workplace <input type="checkbox"/> Poisons Centre <input type="checkbox"/> Open space <input type="checkbox"/> Military base <input type="checkbox"/> Medical - hospital <input type="checkbox"/> Educational establishment <input type="checkbox"/> Mode of transport <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Medical - non-hospital <input type="checkbox"/> Enclosed public space <input type="checkbox"/> Prison <input type="checkbox"/> Unknown		Population Group No <input type="checkbox"/> Family <input type="checkbox"/> Geographical <input type="checkbox"/> Residence (not family) <input type="checkbox"/> Ethnic <input type="checkbox"/> Institution <input type="checkbox"/> Animal <input type="checkbox"/> Occupational <input type="checkbox"/> Other																				
AGENT																						
Interlocutor Agent:		Use/Type: <input type="checkbox"/> Pharmaceutical (Human) <input type="checkbox"/> Pharmaceutical (Veterinary) <input type="checkbox"/> Industrial / Commercial <input type="checkbox"/> Household / Leisure <input type="checkbox"/> Cosmetic / Hygiene <input type="checkbox"/> Pesticide <input type="checkbox"/> Agricultural (not pesticide) <input type="checkbox"/> Abuse <input type="checkbox"/> Food / Beverage <input type="checkbox"/> Warfare <input type="checkbox"/> Environmental contamination <input type="checkbox"/> Unknown <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <input type="checkbox"/> Plant <input type="checkbox"/> Fungi <input type="checkbox"/> Animal <input type="checkbox"/> Other biological </div> <input type="checkbox"/> Other use																				
Centre Agent:																						
Use given:																						
Quantity gr. mg Lt ml <input type="checkbox"/> Unknown																						
Type of Exposure: <input type="checkbox"/> Acute <input type="checkbox"/> Chronic <input type="checkbox"/> Acute on chronic <input type="checkbox"/> Unknown																						
Route of exposure: <input type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Ocular <input type="checkbox"/> Sting <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Inhalation <input type="checkbox"/> Otic / Aural <input type="checkbox"/> Placental <input type="checkbox"/> Injection: Specify <input type="checkbox"/> Cutaneous <input type="checkbox"/> Bite <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Mucosal: Specify																						
Duration of exposure: sc mi hr dy we mo yr Unknown T since exposure / incident: mi hr dy we mo yr Unknown																						
Comments/Reply:																						

6.3 Beratungsprotokoll GIZ-Nord, Vorderseite

Beratung für GIZ EF FR

Giftinformationszentrum-Nord
 der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein
 Pharmakologisch-Toxikologisches Servicezentrum UMG Göttingen

Sofort-/Eilmeldung, Vigilanz: Ja
 Version 21.12.2016VB ausgeführt:

Datum .2017 Uhrzeit

Beratungsprotokoll-Nr.

Anrufer <input type="radio"/> w <input type="radio"/> m Name PLZ Ort Institution Telefon Patient <input type="radio"/> w <input type="radio"/> m	Eing. Anrufer: <input type="text" value="1"/> <input type="radio"/> Laie <input type="radio"/> Krankenh. <input type="radio"/> Praxis <input type="radio"/> RD / NA <input type="radio"/> Apotheke <input type="radio"/> sonst.: <input type="checkbox"/> gekoppelt mit Anfragen.: (Patient identisch!) <input type="radio"/> Senior <input type="radio"/> Erw. kg <input type="radio"/> Kind <input type="radio"/> Tier* <input type="radio"/> Stillzeit <input type="checkbox"/> keine NaCl-Gabe	aufgenommene Substanzen: <u>toxikol. relevanteste Noxe unterstreichen</u> <input type="checkbox"/> zusätzl. Ethanol Latenzzeit: Hersteller: <u>Produkt ID:</u> <u>Verwendung:</u>	Vorerkrankung: Bemerkung: Noxengruppe: Arzneimittel <input type="radio"/> Tierarzneim. <input type="radio"/> chem. Prod. <input type="radio"/> Kosmetika <input type="radio"/> Pestizide <input type="radio"/> Agrochem. <input type="radio"/> Drogen <input type="radio"/> Pflanzen <input type="radio"/> Pilze <input type="radio"/> Tiere <input type="radio"/> Nahrung & Genussmittel <input type="radio"/> Waffen <input type="radio"/> Umwelt <input type="radio"/> Grundsubst. <input type="radio"/> Nr. 614.000.7
---	--	--	--

Noxenform Medikament <input type="radio"/> Pflanze <input type="radio"/> Sonstiges <input type="radio"/> <input type="radio"/> Tbl / Kps <input type="radio"/> Fru./Samen <input type="radio"/> fest <input type="radio"/> Tropfen <input type="radio"/> Blatt <input type="radio"/> flüssig <input type="radio"/> Saft <input type="radio"/> Blüte <input type="radio"/> gasf. <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	Vergiftungsort <input type="radio"/> zu Hause <input type="radio"/> Arbeitsplatz <input type="radio"/> Kindergarten <input type="radio"/> Schule <input type="radio"/> Krankenhaus <input type="radio"/> Gefängnis <input type="radio"/> sonst.:	Symptomatik: <input type="radio"/> GI-Trakt <input type="radio"/> Atemsystem <input type="radio"/> Nervensystem <input type="radio"/> Cardiovasculär <input type="radio"/> Metabolismus <input type="radio"/> Leber <input type="radio"/> Urogenital <input type="radio"/> Blut <input type="radio"/> Muskeln <input type="radio"/> Haut <input type="radio"/> Auge <input type="radio"/> Stich/Biss <input type="radio"/> unbekannt kein Hinw. auf	Quellen: ABDA <input type="checkbox"/> Fachinfo <input type="checkbox"/> GIZindex <input type="checkbox"/> v. Mühlend <input type="checkbox"/> Poisindex <input type="checkbox"/> Rote Liste <input type="checkbox"/> Tomes <input type="checkbox"/> alte Fälle <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> GIZ-WIKI <input type="checkbox"/> Pois-Sev-Score Est.R Fup symptomlos <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> mittelschwer <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> schwer <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> gestorben <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> nicht beurteilbar <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
---	--	--	--

Giftaufnahme <input type="radio"/> p.o. <input type="radio"/> Auge <input type="radio"/> inhalativ <input type="radio"/> Biss/Stich <input type="radio"/> dermal <input type="radio"/>	Giftaufnahme <input type="radio"/> 1 unsicher <input type="radio"/> 2 unklare Dos. <input type="radio"/> 3 def. Dosis	Kausalität <input type="radio"/> 1 keine <input type="radio"/> 2 unsicher <input type="radio"/> 3 sicher	Therapie erfolgt <input type="checkbox"/> empfohlen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> keine Empfehlung <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nicht erforderlich <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> prov. Erbrechen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Magenspülung <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Flüssigkeit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kohle <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Glaubersalz <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Entschäumer <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verätzungsschema <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antidot <input type="checkbox"/>
--	---	--	--

Modus <input type="radio"/> Exposition, nnb <input type="radio"/> akzidentell <input type="radio"/> Abusus <input type="radio"/> suizidal <input type="radio"/> Fremdbeibringung <input type="radio"/> gewerblich <input type="radio"/> Nebenwirkung <input type="radio"/> iatrogen <input type="radio"/> chronisch <input type="radio"/> Verwechsl. <input type="radio"/> tox/med Anfrage*	erteilte Auskünfte: <input type="checkbox"/> pulmo. Sympt. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tensid-Kurzdok <input type="checkbox"/> (Inhalt siehe Rückseite)	mögliche Symptome: <input type="checkbox"/> epileptischer Anfall <input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörung <input type="checkbox"/> pulmonale Symptome <input type="checkbox"/> Schleimhautreizung <input type="checkbox"/> Gastro-Intest.-Reizung	Procedere durchgeführt <input type="checkbox"/> empfohlen <input type="checkbox"/> <input type="radio"/> bleibt zu Hause (K) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Arztvorstellung (A) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> stat. Überwachung (S) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> intensiv. Überwach. (I) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Arztvorst. bei Sympt. (Z) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> mit Datenerhebung einverstanden <input type="radio"/> besondere Übermittlung (Brief etc.)*
--	---	---	---

Bearbeitungsdauer: **Follow up:** ja nein tel

 Unterschrift

*Bei grau unterlegten Feldern die betreffenden Spalten auf der Rückseite ankreuzen.

6.4 Beratungsprotokoll GIZ-Nord, Rückseite

Giftinformationszentrum-Nord

der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein

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 unbekanntes Tieres
- (P) Identifizierung eines unb. pharmazeutischen Produkts
- (Z) Zusammensetzung eines Produkts
- (L) Anfragen zu Lebensmittelzusätzen
- (U) Beratung zu Umweltgiften/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) Epidemologische Anfragen zu spezifischen Noxen

Intoxikation eines Tieres

Species

- (V) Vogel
- (Z) Katze
- (R) Kuh/Rind
- (H) Hund
- (P) Pferd
- (F) Schaf
- (A) andere Tiere:

Besondere Übermittlung

	Anfrage	Antwort
(t) telefonisch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(e) E-Mail	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(f) Fax	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(b) Brief	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(p) persönlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tensid-Kurzdok. Inhalt: akzidentelle Aufnahme. zu Hause, p.o., Dosis unklar: symptomlos, Pulmo o.B., keine NaCl-Gabe, mögl.: GI-Reizung., ATEMWEGE, Therapie: Flüssigkeit & Entschäumer, bleibt zu Hause, Arzt bei Symp, Chem.Prod., Est.R :symptomlos

6.5 Poisoning Severity Score

Poisoning Severity Score

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. : Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36(3):205–13

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient, and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
GI-tract		<ul style="list-style-type: none"> Vomiting, diarrhea, pain Irritation, 1st degree burns, minimal ulcerations in the mouth Endoscopy: Erythema, edema 	<ul style="list-style-type: none"> Pronounced or prolonged vomiting, diarrhea, pain ileus 1st degree burns of critical localization or 2nd and 3rd degree burns in restricted areas Dysphagia Endoscopy: Ulcerative transmucosal lesions 	<ul style="list-style-type: none"> Massive hemorrhage, perforation More widespread 2nd and 3rd degree burns Severe dysphagia Endoscopy: Ulcerative transmural lesions, circumferential lesions, perforation 	
Respiratory system		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, coughing, breathlessness, mild dyspnea, mild bronchospasm Chest X ray: Abnormal with minor or no symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged coughing, bronchospasm, dyspnea, stridor, hypoxemia requiring extra oxygen Chest X ray: Abnormal with moderate symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> Manifest respiratory insufficiency (e.g., severe bronchospasm, airway obstruction, glottal edema, pulmonary edema, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumothorax) Chest X ray: Abnormal with severe symptoms 	
Nervous system		<ul style="list-style-type: none"> Drowsiness, vertigo, tinnitus, ataxia Restlessness Mild extrapyramidal symptoms Mild cholinergic/anticholinergic symptoms Paresthesia Mild visual or auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> Unconsciousness with appropriate response to pain Brief apnea, bradypnea Confusion, agitation, hallucinations, delirium Infrequent, generalized, or local seizures Pronounced extrapyramidal symptoms Pronounced cholinergic/anticholinergic symptoms Localized paralysis not affecting vital functions Visual and auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> Deep coma with inappropriate response to pain or unresponsive to pain Respiratory depression with insufficiency Extreme agitation Frequent, generalized seizures, status epilepticus, opisthotonos Generalized paralysis or paralysis affecting vital functions Blindness, deafness 	
Cardio-vascular system		<ul style="list-style-type: none"> Isolated extrasystoles Mild and transient hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> Sinus bradycardia (HR~40–50 in adults, 60–80 in infants and children, 80–90 in neonates) Sinus tachycardia (HR~140–180 in adults, 160–190 in infants and children, 160–200 in neonates) Frequent extrasystoles, atrial fibrillation/flutter, AV-block I – II, prolonged QRS and QTc-time, repolarization abnormalities Myocardial ischemia More pronounced hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> Severe sinus bradycardia (HR~<40 in adults, <60 in infants, <80 in neonates) Severe sinus tachycardia (HR~>180 in adults, >190 in infants and children, >200 in neonates) Life-threatening ventricular dysrhythmias, AV-block III, asystole Myocardial infarction Shock, hypertensive crisis 	

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient, and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
Metabolic balance		<ul style="list-style-type: none"> Mild acid-base disturbances ($\text{HCO}_3^- \sim 15\text{--}20$ or $30\text{--}40$ mmol/L, $\text{pH} \sim 7.25\text{--}7.32$ or $7.50\text{--}7.59$) Mild electrolyte and fluid disturbances ($\text{K}^+ 3.0\text{--}3.4$ or $5.2\text{--}5.9$ mmol/L) Mild hypoglycemia ($\sim 50\text{--}70$ mg/dL or $2.8\text{--}3.9$ mmol/L in adults) Hyperthermia of short duration 	<ul style="list-style-type: none"> More pronounced acid-base disturbances ($\text{HCO}_3^- \sim 10\text{--}14$ or >40 mmol/L, $\text{pH} \sim 7.15\text{--}7.24$ or $7.60\text{--}7.69$) More pronounced electrolyte and fluid disturbances ($\text{K}^+ 2.5\text{--}2.9$ or $6.0\text{--}6.9$ mmol/L) More pronounced hypoglycemia ($\sim 30\text{--}50$ mg/dL or $1.7\text{--}2.8$ mmol/L in adults) Hyperthermia of longer duration 	<ul style="list-style-type: none"> Severe acid-base disturbances ($\text{HCO}_3^- \sim <10$ mmol/L, $\text{pH} \sim <7.15$ or >7.7) Severe electrolyte and fluid disturbances ($\text{K}^+ <2.5$ or >7.0 mmol/L) Severe hypoglycemia ($\sim <30$ mg/dL or 1.7 mmol/L in adults) Dangerous hypo- or hyperthermia 	
Liver		<ul style="list-style-type: none"> Minimal rise in serum enzymes (AST, ALT $\sim 2\text{--}5 \times$ normal) 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes (AST, ALT $\sim 5\text{--}50 \times$ normal) but no diagnostic biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes ($\sim >50 \times$ normal) or biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver failure 	
Kidney		<ul style="list-style-type: none"> Minimal proteinuria/hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> Massive proteinuria/hematuria Renal dysfunction (e.g., oliguria, polyuria, serum creatinine of $\sim 200\text{--}500 \mu\text{mol/L}$) 	<ul style="list-style-type: none"> Renal failure (e.g., anuria, serum creatinine of $>500 \mu\text{mol/L}$) 	
Blood		<ul style="list-style-type: none"> Mild hemolysis Mild methemoglobinemia (methHb $\sim 10\text{--}30\%$) 	<ul style="list-style-type: none"> Hemolysis More pronounced methemoglobinemia (methHb $\sim 30\text{--}50\%$) Coagulation disturbances without bleeding Anemia, leucopenia, thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Massive hemolysis Severe methemoglobinemia (methHb $> 50\%$) Coagulation disturbances with bleeding Severe anemia, leucopenia, thrombocytopenia 	
Muscular system		<ul style="list-style-type: none"> Mild pain, tenderness CPK $\sim 250\text{--}1500$ IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> Pain, rigidity, cramping, and fasciculations Rhabdomyolysis, CPK $\sim 1500\text{--}10,000$ IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> Intense pain, extreme rigidity, extensive cramping, and fasciculations Rhabdomyolysis with complications, CPK $\sim > 10,000$ IU/L Compartment syndrome 	
Local effects on skin		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, 1st degree burns (reddening) or 2nd degree burns in $<10\%$ body surface 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in $10\text{--}50\%$ of body surface (children: $10\text{--}30\%$) or 3rd degree burns in $<2\%$ of body surface 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in $>50\%$ of body surface (children: $>30\%$) or 3rd degree burns in $>2\%$ of body surface 	
Local effects on eye		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, redness, lacrimation, mild palpebral edema 	<ul style="list-style-type: none"> Intense irritation, corneal abrasion Minor (punctate) corneal ulcers 	<ul style="list-style-type: none"> Corneal ulcers (other than punctate), perforation Permanent damage 	
Local effects from bites and stings		<ul style="list-style-type: none"> Local swelling, itching Mild pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity, local necrosis Moderate pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity and significant parts of adjacent area, more extensive necrosis Critical localization of swelling threatening the airways Extreme pain 	

7 Literaturverzeichnis

Abel EA (2000): Immunosuppressant and cytotoxic drugs: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 18, 95–101

Agran PF, Anderson C, Winn D, Trent R, Walton-Haynes L, Thayer S (2003): Rates of pediatric injuries by 3-month intervals for children 0 to 3 years of age. *Pediatrics* 111, 683–692

Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC, Lutz R, Rodbard D, Jolivet J (1985): Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J Biol Chem* 260, 9720–9726

Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, Redden DT, Morgan S, Baggott JE, Sha J, Moreland LW, O'Dell JR, Curtis JR, et al. (2014): Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J* 14, 48–53

Badurdeen S, Kang S-L, Saravanan M (2011): Accidental methotrexate ingestion in a 19-month-old child. *Case Rep* 2011, pii: bcr1120103477

Baselt RC: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 7. Auflage; Biomedical Publications, Foster City 2004

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

Begemann K, Feistkorn E, Friedemann M (2010): *Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen 2010, Siebzehnter Bericht der Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen im Bundesinstitut für Risikobewertung für das Jahr 2010.*

<http://www.bfr.bund.de/cm/350/aerztliche-mitteilungen-bei-vergiftungen-2010.pdf>; Zugriff am 18.01.2017

BfArM (2009): Wichtige Arzneimittelinformation zur korrekten Indikationsabhängigen Dosierung von Methotrexat (MTX).

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2009/infomethotrexat.pdf;jsessionid=8369BFF989D237443C22ABF2E1AF55EF.1_cid329?__blob=publicationFile&v=3; Zugriff am 18.12.2017

BfArM (2012): Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II - Methotrexat-haltige Arzneimittel zur oralen Anwendung. Risiko für Überdosierungen.

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/methotrexat_bescheid.pdf?__blob=publicationFile&v=3; Zugriff am 18.12.201

Bialas MC, Reid PG, Beck P, Lazarus JH, Smith PM, Scorer RC, Routledge PA (1996): Changing patterns of self-poisoning in a UK health district. *QJM* 89, 893–902

Bjornaas MA, Teige B, Hovda KE, Ekeberg O, Heyerdahl F, Jacobsen D (2010): Fatal poisonings in Oslo: a one-year observational study. *BMC Emerg Med* 10, 13

Bleyer WA (1977): Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev* 4, 87–101

Bleyer WA (1978): The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer* 41(1), 36–51

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

Bruyn GA, Velthuysen E, Joosten P, Houtman PM (1995): Pancytopenia related eosinophilia in rheumatoid arthritis: a specific methotrexate phenomenon? *J Rheumatol* 22, 1373–1376

Buschmann C, Theile A, Tsokos M, Püschel K, Schulz F (2007): Todesfälle nach low-dose-therapie mit methotrexat. *Rechtsmedizin* 17, 89–94

Cairns R, Brown JA, Lynch A-M, Robinson J, Wylie C, Buckley NA (2016): A decade of australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust* 204, 384

Calvo-Romero JM (2001): Severe pancytopenia associated with low-dose methotrexate

therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 35, 1575–1577

Chabner BA, Young RC (1973): Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of dna synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest* 52, 1804–1811

Chan BS, Dawson AH, Buckley NA (2017): What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol* 55, 88–96

Cronstein BN (2005): Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 57, 163–172

Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT (Gesellschaft für klinische Toxikologie): Ätiologie-Modus einer Intoxikation. <http://www.klintox.de>; Zugriff am 10.01.2017

Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: ESR (Estimated Risk). <http://www.klintox.de>; Zugriff am 10.01.2017

Datenbank für Vergiftungsfälle der GfKT: Kausalität. <http://www.klintox.de>; Zugriff am 10.01.2017

Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, Kamen BA (2002): Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 19, 319–327

Fachinformation Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion. <https://www.fachinformation.de>; Zugriff am 16.12.2017

Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten (2016), Pfizer. <https://www.fachinfo.de>; Zugriff am 05.06.2017

Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung (2015), medac. <https://www.fachinfo.de>; Zugriff am 05.06.2017

Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA (1948): Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic

acid (aminopterin). *N Engl J Med* 238, 787–793

Flavin MP, Dostaler SM, Simpson K, Brison RJ, Pickett W (2006): Stages of development and injury patterns in the early years: a population-based analysis. *BMC Public Health* 6, 187

Gibbon BN, Manthey DE (1999): Pediatric case of accidental oral overdose of methotrexate. *Ann Emerg Med* 34, 98–100

Giftnotruf der Charité (2015): Statistische Eckdaten der toxikologischen Notfallberatung im Giftnotruf Berlin. https://giftnotruf.charite.de/ueber_uns/zahlen_und_fakten/; Zugriff am 16.12.2017

GGIZ-Erfurt (2015): Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen in Erfurt. <https://www.ggiz-erfurt.de>; Zugriff am 07.01.2017

GIZ-Nord (2015): Jahresberichte 1996 - 2010. <https://www.giz-nord.de>; Zugriff am 07.01.2017

Hensley MD, Bebartá VS, Borys DJ (2016): A large case series of acute pediatric methotrexate ingestions: significant clinical effects are rare. *Pediatr Emerg Care* 32(10), 682-684

Hentschel H (2004): Intoxikationen bei Kindern. in: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung. https://www.ggiz-erfurt.de/pdf/pub_intoxikationen_kinder.pdf; Zugriff am 31.10.2016

Hermanns-Clausen M (2004): Medikamentenvergiftungen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 152, 1046–1054

Hocaoglu N, Atilla R, Onen F, Tuncok Y (2008): Early-onset pancytopenia and skin ulcer following low-dose methotrexate therapy. *Hum Exp Toxicol* 27, 585–589

Holmboe L, Andersen AM, Mørkrid L, Slørdal L, Hall KS (2012): High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients: High dose

methotrexate toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol* 73, 106–114

Howland MA (2015): Antidotes in depth. Folates: Leucovorin (folic acid) and folic acid. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR (Hrsg.): Goldfrank's toxicologic emergencies. 10. Auflage; McGraw-Hill Education, New York u. a. 2015, 693–697

Jiranantakan T: Methotrexate. In: Olson KR: Poisoning & drug overdose. 6. Auflage; McGraw-Hill Medical, New York 2012, 282-284

Joerger M, Huitema ADR, van den Bongard HJGD, Baas P, Schornagel JH, Schellens JHM, Beijnen JH (2006): Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 62, 71–80

Josting A, Diehl V, Engert A (1998): Methotrexat: Pharmakologie, Toxizität und Rescuemaßnahmen bei hochdosierter Behandlung. *Onkol* 4, 974–985

Karlen S, Oertle M, Weiler S, Schneemann M, Eschmann E, Kullak-Ublick G, Blaser J (2015): Too frequent low-dose methotrexate prescriptions: multicentre quality control and quality assurance with pre- and post-analysis. *Swiss Med Wkly* 2015, 145:w14218

Kawai S (2003): Current drug therapy for rheumatoid arthritis. *J Orthop Sci* 8, 259–263

Keyßer G (2011): Methotrexat-Toxizität: Mythen und Fakten. *Z Für Rheumatol* 70, 108–113

Klaber M (1992): Methotrexate tablet confusion. *Lancet* 339, 683

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

Lim AYN (2005): Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 44, 1051–1055

Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME (2014): Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD000957

LoVecchio F, Katz K, Watts D, Wood I (2008): Four-year experience with methotrexate exposures. *J Med Toxicol* 4, 149–150

MacKinnon SK, Starkebaum G, Willkens RF (1985): Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 15, 119–126

Mader I, Fürst-Weger P, Mader R, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S: *Paravasation von Zytostatika Ein Kompendium für Prävention und Therapie*. Springer-Verlag/Wien 2006

Micromedex POISINDEX System. Micromedex® Toxicology, Truven Health Analytics, <https://www.micromedexsolutions.com>; Zugriff am 27.11.2016

Mihranian MH, Wang YM, Daly JM (1984): Effects of nutritional depletion and repletion on plasma methotrexate pharmacokinetics. *Cancer* 54, 2268–2271

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

Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR (2004): Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 61, 1380–1384

Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, Koopman WJ, Krumdieck CL, Alarcón GS (1994): Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121, 833–841

Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL (2015): 2014 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (NPDS):

32nd Annual Report. Clin Toxicol 53, 962–1147

Nationales Suizid Präventionsprogramm für Deutschland - Suizide 2013.
<https://www.suizidpraevention-deutschland.de/informationen/suizide-2013.html>; Zugriff
am 25.01.2017

Nikolaus T, Zahn RK: Alter und Altern. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 27. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1997, 708-716

Perregaard H, Aronson JK, Dalhoff K, Hellebek A (2015): Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers. Eur J Clin Pharmacol 71, 1375–1379

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Garbino JP (1998): Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 36, 205–213

Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V (2007): Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol 26, 84–87

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004): Position paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol 42, 1–26

Pruitt AW, Kinkade JM, Patterson JH (1974): Accidental ingestion of methotrexate. J Pediatr 85, 686–688

Reich K, Domm S, Mrowietz U (2012): Methotrexate therapy in dermatology: Guidelines. J Dtsch Dermatol Ges 10, 363–370

Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E (2007): Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. DMW - Dtsch Med Wochenschr 132, 139–144

Schmiegelow K (2009): Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. Br J Haematol 146, 489–503

Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P (2014): Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients

receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 41, 1049–1060

Sinicina I (2011): Fehler bei der Verordnung — so kann Methotrexat tödlich wirken: Auch im Low-Dose-Bereich lauert Gefahr. *MMW - Fortschritte Med* 153, 42–46

Sinicina I, Mayr B, Mall G, Keil W (2005): Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol* 32, 2009–2011

Smith SW (2015): Antidotes in depth, Glucarpidase. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR (Hrsg.): *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10. Auflage; McGraw-Hill Education, New York u. a. 2015, 698–702

Smith SW, 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

Souza CFD, Suarez OMZ, Silva TFM da, Gorenstein ACLA, Quintella LP, Avelleira JCR (2016): Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol* 91, 375–377

Speletas M (2005): Relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and methotrexate related toxicity in patients with autoimmune diseases receiving folic acid supplementation. *Ann Rheum Dis* 64, 1791–1792

Statistisches Bundesamt (Destatis) - Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Suizide nach Altersgruppen.

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabelle/Sterbefaelle_Suizid_ErwachseneKinder.html; Zugriff am 25.01.2017

Stuerzebecher, Frimlova G, Deters, Hentschel (2015): Methotrexate exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt, Germany. *Clin Toxicol* 53, 233–403

Tett SE, Triggs EJ (1996): Use of methotrexate in older patients: A risk-benefit assessment. *Drugs Aging* 9, 458–471

Tian H, Cronstein BN (2007): Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65, 168–173

TOXINZ Poisons Information Database. <https://www.toxinz.com>; Zugriff am 25.11.2016

Treon SP, Chabner BA (1996): Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 42, 1322–1329

Van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, Van De Laar MAFJ, Denderen CJV, Westgeest TAA, Romme TC, De Rooij D-JRAM, Jacobs MJM, et al. (2001): Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 44, 1515–1524

von Mach M-A, Habermehl P, Zepp F, Weilemann LS (2006): Intoxikationen mit Medikamenten im Kindesalter bei einem regionalen Giftinformationszentrum. *Klin Pädiatr* 218, 31–33

WHO IPCS (International Programme on Chemical Safety) (1997): Guidelines for poison control.

http://www.who.in/ipcs/publications/training_poisons/guidelines_poison_control/en/index.htm; Zugriff am 09.01.2017

WHO IPCS - INTOX Project (2011): INTOX Data Management System - Component databases - Communication record format. <http://www.who.int/ipcs/poisons/intox/en/>; Zugriff am 09.01.2017

Wood AJJ, Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM (2000): Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 342, 946–956

Wu C-C, Huang C-F, Shen L-J, Wu F-LL (2015): Successful elimination of methotrexate by continuous veno-venous haemofiltration in a psoriatic patient with methotrexate intoxication. *Acta Derm Venereol* 95, 626–627

Yikrazuul (2008): Struktur von Methotrexat - Eigenes Werk, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4117211>, Zugriff am 26.06.2018

Yeoh S (2001): Methotrexate misadventure: a case for counselling. *Rheumatology* 40, 230–232

Danksagung

Ich möchte dem gesamten Team des Giftinformationszentrums in Göttingen für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Allen Mitarbeitern danke ich für die Mitarbeit bei der Datenerhebung, für wertvolle Anregungen und Literaturhinweise. Für den schnellen und guten Zugriff auf die Daten möchte ich Herrn Dr. Raphael Wagner danken.

Besonderen Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Andreas Schaper für die Ermöglichung dieser Promotion und die wunderbare Unterstützung dieser Arbeit.

Meiner Schwester Evke Schulte-Güstenberg möchte ich für die geduldige Hilfe bei der Tabellen- und Diagrammerstellung danken.

Lebenslauf