

Antidote bei Vergiftungen 2009

Hugo Kupferschmidt

Arbeitsgruppe «Antidota» des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (STIZ) und der Gesellschaft Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker (GSASA).

Die Arbeitsgruppe «Antidota» des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (STIZ) und der Gesellschaft der Schweizerischen Amts- und Spitalapotheker (GSASA) hat die Schweizerische Antidotliste überarbeitet und im BAG-Bulletin 2009/11 veröffentlicht. Sie gibt Aufschluss über die Art der Antidote und deren Verfügbarkeit. Es werden nur Substanzen in die Liste aufgenommen, die nicht bereits zur Standardausrüstung der öffentlichen Apotheken und Spitalapotheken gehören und dabei folgende Kriterien erfüllen: 1. Die Substanz wird als klassisches Antidot angewendet; 2. ein Medikament, das nicht generell im Spital verfügbar ist, findet als Antidot Anwendung; 3. die Anwendung als Antidot erfordert grössere Mengen als die, die für den therapeutischen Einsatz im Spital normalerweise vorrätig sind, und 4. die Anwendung als Antidot ist wenig bekannt. Es wird keine Vollständigkeit, sondern Sicherheit bezüglich effektiven Vorhandenseins der ausgewählten Präparate angestrebt. Dieses Konzept der flächendeckenden Antidotverteilung in der Schweiz wurde 1986 von der Gesundheitsdirektorenkonferenz genehmigt und 2005 erneut bestätigt. Der Stiftungsrat des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums begrüsst dieses Notfallversorgungskonzept und unterstützt dessen Aufrechterhaltung mit der vorliegenden Antidotliste, die die Grundlage für dieses Versorgungskonzept bildet.

Das Schweizer Antidotarium ist in drei sich ergänzende Sortimente gegliedert, wobei Vergiftungshäufigkeit, Ort der Verwendung und logistische Kriterien für die Zuteilung entscheidend sind. Ein Grundsortiment ist generell in allen Akutspitälern und öffentlichen Apotheken vorhanden, ein Zusatzsortiment lediglich in Regionalzentren, die grossen Spitälern angegliedert sind (Tab. 1). Diese Sortimente bilden die Basis für eine optimale ärztliche Versorgung von toxikologischen Notfallsituationen.

Für einen Teil der Präparate ist die Verwendung als Antidot nicht zugelassen (sogenannter off-label use). Ein Beispiel stellt die subkutane Infiltration von Kalziumglubionat bei Flusssäureverätzungen dar. Die Erweiterung der Anwendung bzw. der Indikationen, die in der Hand der Hersteller liegt, ist aus verschiedenen Gründen oft nicht möglich, schon allein, da klinische Studien bei Vergiftungen nicht möglich sind. In diesen Fällen erwähnt die Antidotliste gelegentlich trotzdem den off-label use.

Verfügbarkeit der Antidote

Mehr als die Hälfte der Präparate auf der Antidotliste ist nicht zugelassen und muss auf der Grundlage des Art. 36 der Arzneimittelbewilligungsverordnung

(AMBV) direkt von den Herstellern oder über Grenzapotheken importiert werden. In der Schweiz nicht zugelassene Antidote mit ausländischer Zulassung sind überwiegend im Zusatzsortiment der Regionalzentren enthalten (Ausnahmen: Aktivkohle, Neostigmin, Kalziumglukonat-Hydrogel).

Swissmedic entwickelt zurzeit eine Anleitung zur Möglichkeit einer praxisorientierten, vereinfachten Zulassung für selten angewendete Antidota des Sortiments. Dies soll im Sinne eines «well established use» (gemäss VAZV Art. 12, Abs 3, Bst c) erfolgen. Das heisst, dass ein Arzneimittel seit mindestens 10 Jahren verwendet wird und dessen Sicherheit und Wirksamkeit in der wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert und allgemein anerkannt ist. Für zahlreiche seit langem angewendete Antidota hat es sich in der Praxis jedoch als schwierig erwiesen, genügend wissenschaftliche Daten oder sogar Literaturangaben im Hinblick auf die Zulassungsunterlagen für ein neues Präparat zu sammeln, die eine Zulassung auf der Grundlage einer nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Normen («evidence-based medicine») ermöglichen würden. Die selten angewendeten Präparate der Antidotliste sollen gemäss dem neuen Konzept als «well established» angesehen werden, und eine ordentliche Zulassung soll aufgrund einer vollständigen Qualitätsdokumentation, wie sie beim Hersteller zur Verfügung steht, erfolgen können. Der Mangel an präklinischen und klinischen Studien soll durch eine verstärkte Überwachung unerwünschter Wirkungen und der klinischen Wirksamkeit im Rahmen einer entsprechenden Dokumentierung von Vergiftungsfällen kompensiert werden.

ANTIVENIN-CH

Das Netzwerk der Schweizerischen Antivenin-Depots [1] hat 2008 vierzehnmal Antivenine ausgeliefert. Das STIZ registrierte 2008 58 Fälle zu Schlangenbissen beim Menschen (18 Kinder <16 Jahre und 40 Erwachsene), 35 zu einheimischen, 23 zu exotischen Schlangen. In 39 Fällen handelte es sich um Giftschlangen, 10 davon in Haltung (Kupferkopf, div. Klapperschlangen, grüne Mamba, div. Kobras, Collett-Schwarzotter). Von 17 dieser 39 Giftschlangenbisse wurde der Verlauf bzw. der Schweregrad der Symptome mitgeteilt: Ein Biss verlief ohne Symptome, 9 mit leichten, 3 mit mittelschweren und 4 mit schweren Symptomen. Todesfälle gab es keine.

News 2009

1. Die Spitalapotheke Aarau hat per Ende 2008 die Produktion von Antidotem eingestellt. Für die be-

Korrespondenz:
Dr. med. Hugo Kupferschmidt
Schweizerisches Toxikologisches
Informationszentrum
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
Tel. 044 251 66 66
Fax 044 252 88 33
hkupferschmidt@toxi.ch

Tabelle 1

Liste der Regionalzentren.

	Ort	Institut	Telefonnummer
1	Aarau	Kantonsspital Aarau AG	062 838 41 41
2	Baar	Notfallzentrum Kantonsspital	041 399 11 44
3	Basel	Universitätsspital	061 265 25 25
4	Bellinzona	Ospedale San Giovanni Bellinzona	091 811 91 11
5	Bern	Inselspital	031 632 21 11
6	Biel	Spitalzentrum Biel	032 324 48 60
7	Chur	Kantonsspital Graubünden	081 256 61 11
8	Delémont	Hôpital de Jura	032 421 21 21
9	Fribourg	Hôpital cantonal HFR	026 426 71 11
10	Genève	Hôpital universitaire (HUG)	022 372 33 11
11	Interlaken	FMI Spital Interlaken	033 826 26 26
12	Lausanne	CHUV	021 314 11 11
13	Lugano	Ospedale civico	091 811 61 11
14	Luzern	Kantonsspital	041 205 11 11
15	Münsterlingen	Kantonsspital	071 686 11 11
16	Neuchâtel	Hôpital Pourtalès	032 713 43 00
17	Samedan	Spital Oberengadin	081 851 81 11
18	St. Gallen	Kantonsspital	071 494 11 11
19	Schaffhausen	Spitäler Schaffhausen	052 634 34 34
20	Schwyz	Spital Schwyz	041 818 41 41
21	Sion	Hôpital de Sion	027 603 40 00
22	Solothurn	Spitäler AG	032 627 31 21
23	Winterthur	Kantonsspital	052 266 25 40
24	Zürich	Universitätsspital	044 255 21 11
25	Zürich	Stadtspital Triemli	044 466 22 20

troffenen Präparate (Aktivkohlesuspension, Kalziumgluconatgel, Atropin Vials 100 mL, Physostigmin) müssen andere Lieferanten berücksichtigt werden (Anhang der Antidotliste). Die Arbeitsgruppe dankt der Spitalapotheke Aarau für ihren langjährigen Einsatz im Bereich der Antidote. Neu wird die Armeepotheke vermehrt im Sektor Antidote tätig sein. Vertreter der Armeepotheke nehmen daher Einsitz in der Arbeitsgruppe (D. Heer, T. Meister).

- In der Literatur wird, zusätzlich zur etablierten intravenösen Gabe, über die erfolgreiche intrathekale Anwendung von Glucarpidase (Carboxypeptidase G2, Voraxase®) nach entsprechender Applikation von Methotrexat berichtet [2, 3].
- Dexrazoxan, das seit über 25 Jahren in der Onkologie gegen Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität eingesetzt wird, ist auch bei akzidentellen Extravasationen wirksam. Nach intravenöser Gabe

in der Folge einer solchen Extravasation traten therapiebedürftige Hautnekrosen und Ulzera nur in 1,8% auf, im Gegensatz zu 25–50% bei historischen Kontrollen [4, 5]. Die dabei verwendete Dosierung betrug 1000 (Tag 1), 1000 (Tag 2) und 500 (Tag 3) mg/m² pro Tag; die Therapie wurde innert der ersten sechs Stunden nach Extravasation begonnen.

- Eine kleine Studie aus Nepal [6] weist darauf hin, dass Methylenblau bei Methämoglobinämie besser wirkt, wenn es kontinuierlich anstatt bolusweise verabreicht wird. Bei elf Kindern im Alter zwischen 38 und 61 Monaten mit durchschnittlichen initialen Methämoglobinwerten von 52,7% nach Einnahme des Lepramittels Dapson waren die Methämoglobinwerte unter Therapie mit Methylenblau 25% tiefer bei kontinuierlicher Gabe als bei intermittierender Gabe (bei identischer kumulativer Dosis).

Die Antidotliste erscheint jedes Jahr regelmässig im BAG-Bulletin und ist auch auf dem Internet einsehbar über www.toxi.ch oder www.pharmavista.net. Dort sind zusätzlich Links zu weiterführender Information (Antidotmonographien, Fachinformationen) vorhanden.

Literatur

- Kupferschmidt H. Antidote bei Vergiftungen 2004. Gründung des Netzwerks Schweizerischer Schlangenserum-Depots. Schweiz Ärztezeitung. 2004;85(26): 1378-9.
- Adamson PC, Balis FM, McCully CL, Godwin KS, Bacher JD, Walsh TJ, Poplack DG. Rescue of experimental intrathecal methotrexate overdose with carboxypeptidase-G2. J Clin Oncol. 1991;9:670-4.
- Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. J Natl Cancer Inst. 2004;96: 1557-9.
- Langer SW, Jensen PB, Schested M. Other uses of dexrazoxane: Savene, the first proven antidote against anthracycline extravasation injuries. Cardiovasc Toxicol. 2007;7:151-3.
- Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007;18:546-50.
- Prasad R, Singh R, Mishra OP, Pandey M. Dapsone induced methemoglobinemia: Intermittent vs. continuous intravenous methylene blue therapy. Indian J Pediatr. 2008;75:245-7.