

Kommafehler mit Folgen

Christoph Seitler^a, Dieter Schilling^b, Samuel Henz^a

^a Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

^b Spitalapotheke, Kantonsspital St. Gallen

Consequences of a misplaced decimal point

Summary

A 65-year-old previously healthy female was admitted twice with severe delirium. During the second hospitalisation typical anticholinergic signs were evident with dry skin, dry mouth, mild mydriasis and urinary retention. High concentrations of atropine were found in urine and blood samples. Ingestion of "Herztropfen nach Cardian" (Cardian heart drops), a copy of a former pharmaceutical speciality, was finally identified as the source of the intoxication. Due to a miscalculation on the pharmacist's part, the atropine concentration in the drops was 1000× higher than intended, resulting in ingestion of 7.5 mg atropine in both instances. This case illustrates the fact that errors of medication occur not only during prescription or dispensing of drugs but, in rare cases, during the production process too.

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 65jährige Hausfrau wurde wegen ausgeprägter Verwirrtheit zugewiesen. Laut Ehemann begann die Symptomatik wenige Stunden vor Eintritt und äusserte sich primär in einem Drehschwindel und Nausea. Anschliessend wirkte die Patientin zunehmend agitiert und desorientiert. Der Notarzt verabreichte vor der Einweisung 10 mg Olanzapin und 3 mg Bromazepam.

Die Anamnese ergab ein Carpal tunnel-Syndrom 1984, eine Inkontinenzoperation 1991 sowie einen Stapes-Ersatz 2000 mit nachfolgendem chronischem Tinnitus. Eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie waren bisher unbehandelt. Die Patientin befand sich seit einem Todesfall in der Verwandtschaft vier Wochen vor Eintritt in einer Trauerphase, weshalb sie gelegentlich Bromazepam einnahm. Die Einnahme anderer Medikamente wurde verneint. Die Patientin betrieb einen Nikotinabusus (25 PY) sowie einen regelmässigen Alkoholkonsum von täglich «einem Glas Whisky, um schlafen zu können».

Befunde

Bei Aufnahme befand sich die Patientin in einem guten AZ und EZ. Der Blutdruck betrug 152/98 mm Hg, der Puls 100/min und die Temperatur 38,4 °C. Noch auf der Notfallstation wurde ein Dauerkatheter gelegt, welcher sofort 850 ml förderte. Der übrige Status war mit Ausnahme einer Pharyngitis granularis und eines Hauterythems v.a. im Gesicht und im Bereich der Thoraxapertur unauffällig. Die konsiliarisch beigezogenen Neurologen beschrieben mit Ausnahme einer milden Dysarthrie keine Ausfälle.

Psychopathologisch fand sich hingegen ein ausgeprägtes delirantes Zustandsbild mit Desorientiertheit bezüglich Zeit, Ort und Situation, psychomotorischer Unruhe, zeitweise durchbrechender Aggressivität, optischen Halluzinationen (Marienkäfer, Ufos), erhöhter Ablenkbarkeit, verworrenem Denken sowie euphorischer Grundstimmung.

Im Labor fand sich eine Makrozytose (96 fl), ein leicht erhöhtes TSH (9,45 mU/l) bei normalen peripheren Hormonen, ein Cholesterin von 5,7 mmol/l und im Verlauf ein Anstieg des CRP bis 25 mg/l. Die Liquoruntersuchung inkl. oligoklonaler Banden war normal. Ein Drogenschnelltest (Triage8[®]) im Urin war negativ. Thoraxröntgen, Schädel-CT, EEG und Karotis-Doppler fielen unauffällig aus.

Weiterer Verlauf

Unter 15 mg Haloperidol täglich bildeten sich sowohl die deliranten Symptome als auch das Fieber innerhalb von 2 Tagen restlos zurück. Die subklinische Hypothyreose konnte nicht für das Bild verantwortlich gemacht werden. Die beschwerdefreie Patientin wurde mit der Beurteilung eines, möglicherweise im Rahmen einer ausgeprägten Trauerreaktion aufgetretenen, deliranten Syndroms nach Hause entlassen. Ein alkoholinduziertes Delir schien nicht vollständig ausgeschlossen.

Zwei Tage später wurde die Patientin mit identischem delirantem Zustandsbild, wieder beginnend mit Schwindel, erneut hospitalisiert. Nochmals musste wegen einer Harnretention ein DK gelegt werden und es fand sich eine leichte Tachykardie sowie Fieber. Im Status fielen nun zusätzlich eine moderate Mydriase mit praktisch fehlender Pupillenlichtreaktion, trockene Schleimhäute sowie eine generalisierte Hautrötung auf. Aufgrund der vorliegenden Befunde kam in erster Linie ein anticholinerges Syndrom in Betracht. In den gezielten blut- und urinemischen Untersuchungen konnte sowohl Atropin als auch Promethazin nachgewiesen werden. Eine Intoxikation mit den genannten Substanzen war somit bewiesen.

Die nochmals erhobene Medikamentenanamnese ergab, dass die Patientin vor dem Ausbruch der deliranten Symptome wegen Schwindel, vermutlich in Zusammenhang mit der bekannten Innenohrpathologie, «Herztropfen nach Cardian» eingenommen hatte. Diese wurden ihr nach der Rezeptur der bis 01/1998 registrierten pharmazeutischen Spezialität «Cardian 20 Tropfen» in-

dividuell zubereitet. Laut Codex 1992 Galenica, einem Verzeichnis der in der Schweiz erhältlichen pharmazeutischen Spezialitäten, soll ein Milliliter dieser Tropfen unter anderem 20 mg Promethazinhydrochlorid, 0,006 mg Atropinsulfat und 0,003 mg Scopolaminhydrobromid enthalten. Anhand der toxikologischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die genannten Herztropfen Atropin in einer Konzentration von 6 mg/ml enthielten. Die Patientin nahm jeweils 25 Tropfen zu sich, was einer Menge von 7,5 mg Atropin entsprach. Die Nachforschungen des Kantonsapothekers ergaben, dass in der Herstellungsrezeptur der Apotheke für den Wirkstoff Atropinsulfat Milligramm mit Gramm verwechselt und eingewogen worden waren. Die Herztropfen waren demnach tausendfach überdosiert.

Kommentar

Unsere Patientin zeigte das Vollbild eines anticholinergen Syndroms zufolge akzidenteller Intoxikation mit Herztropfen, deren Atropingehalt das Mehrfache der Normaldosis entsprach. Das zentrale anticholinerge Syndrom wird durch Blockierung zentraler, muskarinischer Neurone ausgelöst. In Betracht kommen vorwiegend direkt wirkende Anticholinergika wie die Belladonnaalkaloide Atropin und Scopolamin, welche unter anderem in der Tollkirsche, im Bilsen- und Kartoffelkraut, der Engelstromepe sowie im Stechapfel zu finden sind. Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva und anticholinerge Anti-Parkinson-Mittel sind wichtige medikamentöse Ursachen. Eine lange Reihe weiterer Medikamente und Toxine können anticholinerge Wirkungen haben. Bei Erwachsenen finden sich erste periphere Symptome einer systemischen Atropinvergiftung ab 0,5 mg, Tachykardie und Pupillenerweiterung werden ab 2 mg manifest und zentrale Symptome treten ab 5 mg auf. Ab 10 mg können Vergiftungen tödlich verlaufen [1], bei Kindern wesentlich früher.

Unser Fall belegt die Wichtigkeit der genauen klinischen Befunderhebung und Anamnese in der Diagnostik unklarer deliranter Zustände. Immerhin wurde die Diagnose bei der ersten Episode durch zwei erfahrene Internisten sowie die konsiliarisch beigezogenen Neurologen und Psychiater verpasst. Praktisch jedes Delir hat eine somatische Grundlage, die zu finden nicht selten eine detektivische Herausforderung darstellt. Gleichzeitig spielt die Kenntnis der Ursache eines Delirs eine zentrale Rolle, wenn es um die korrekte Behandlung sowie Abschätzung des Verlaufs und der Prognose geht. Schliesslich zeigt uns der vorliegende Fall, dass auch vermeintlich sichere Arzneimittel mögliche Vergiftungsquellen darstellen können.

Dank lückenloser Qualitätskontrollen gemäss GMP (Good Manufacturing Practice) sind industriell hergestellte Arzneimittel in westlichen Ländern sehr sicher geworden. Adaptierte GMP-Standards sind gemäss Regeln der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen (publiziert im *Swissmedic Journal* 9/2002) auch für die Herstellung in der Offizin vorgesehen. Eine Ad-hoc-Einzelherstellung erfordert besondere Vorsicht, da dafür Qualitätskontrollen wie z.B. analytische Schlussprüfung entfallen. Jeder Herstellungsschritt hat eine geringe Fehlerwahrscheinlichkeit. Das fertige Produkt ist nur fehlerfrei, wenn alle Einzelschritte fehlerfrei waren. «Herztropfen nach Cardian» enthalten zwar nur sechs Inhaltsstoffe, für jeden dieser Inhaltsstoffe sind jedoch mehrere Schritte nötig (z.B. korrekte Übertragung der Rezeptur in die Arbeitsanleitung, richtiger Inhaltsstoff, korrektes Abwägen oder Pipetieren, korrekte Mischung usw.). Dazu kommt die korrekte Abfüllung und Beschriftung. Bei einer hypothetischen Fehlerwahrscheinlichkeit von 1:1000 für jeden einzelnen dieser etwa 30 Schritte wäre das Endprodukt in 3% inkorrekt. Eine derart hohe Fehlerrate entspricht nicht unserer Wahrnehmung, weshalb die Fehlerwahrscheinlichkeit der Einzelschritte wohl tiefer als 1 Promille liegen dürfte. Da die Dokumentation des Fehlers allerdings selten so gut wie im vorliegenden Fall gelingt, ist eine gewisse Dunkelziffer denkbar. Tatsächlich findet sich in der Literatur bereits eine 1000fache Überdosierung von Atropin durch eine Eigenherstellung in einer Apotheke [2]. Auch bei korrekter Herstellung von «Hausspezialitäten» sind Intoxikationen, z.B. durch bleihaltige Salben, möglich [3]. Potentiell toxische Phytotherapeutika werden ausserdem durch nicht pharmazeutisch ausgebildete Hersteller vertrieben [4]. Ein wesentlich höheres Risiko von Intoxikationen durch unkorrekt hergestellte Arzneimittel ist unseres Erachtens jedoch durch den kaum kontrollierbaren weltweiten Arzneimittelhandel im Internet zu erwarten.

Schlussfolgerungen

Delirante Zustände sind oft medikamentös (mit-) bedingt. In seltenen Fällen kann eine falsche Zusammensetzung der Medikamente verantwortlich sein. Aus fehlertheoretischen Überlegungen ist das Risiko einer falschen Zusammensetzung bei pharmazeutischen «Hausspezialitäten» pro verkaufter Einheit höher als bei industriell hergestellten Produkten. Eine gegebene Indikation für das Produkt und das Fehlen guter therapeutischer Alternativen sind daher zu fordern. Das Risiko würde auch minimiert, wenn bei der Herstellung von Hausspezialitäten auf die Verwendung hochtoxischer und im ambulanten Bereich kaum mehr eingesetzter Wirkstoffe, wie Atropin, verzichtet würde.

Korrespondenz:

Dr. Samuel Henz
Departement Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
samuel.henz@kssg.ch

Literatur

- 1 Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 148.
- 2 Otani N, Shiino Y, Mii H, et al. Case report of atropine poisoning, after accidental ingestion of 500 mg atropine sulfate. Chudoku Kenkyu 2004;17:55–9.
- 3 Voack C, Kayasseh L, Galeazzi RL. Bleivergiftung nach Anwendung von «Hauspezialitäten». Schweiz Med Wochenschr 1993;123:2198–210.
- 4 Pfänder HJ, Sokoll U, Frohne D. Gifttees – frei Haus. Dtsch Apoth Ztg 1983;123:1974–8.