

Antidot bei Digitalisintoxikation

Leserbrief zu: Schorn K, Oestermann A, Schlup P. Digitalisintoxikation. Schweiz Med Forum. 2006;6(37):829–30.

Wir gratulieren den Autoren zur Publikation ihrer Fallschilderung. Die Übersicht möglicher Gründe einer Digitalisintoxikation bei therapeutischer Dosierung ist sehr umfassend dargestellt.

Wir möchten als Ergänzung aber noch die Therapiemöglichkeit mit digoxinspezifischen Antikörperfragmenten (Fab) erläutern, die im Artikel nicht erwähnt wird. Fab werden seit 30 Jahren beim Menschen angewendet. Nachdem ihr Einsatzgebiet sich anfänglich auf Digitalisintoxikationen durch die Pflanze *Digitalis purpurea* oder die entsprechenden Medikamente Digoxin und Digitoxin beschränkte, kamen in der Zwischenzeit noch Oleander- [1] und Krötengiftintoxikationen [2] hinzu.

Als Indikation gelten:

- eine akute Ingestion von ≥ 10 mg beim gesunden Erwachsenen und von ≥ 4 mg beim gesunden Kind;
- Serumspiegel von ≥ 10 ng/ml nach abgeschlossener Verteilung, also frühestens vier bis sechs Stunden nach einer akuten Ingestion;
- alle digitalisbedingten, potentiell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen (Kammertachykardie, Kammerflimmern, Sinusbradykardie, Blockbilder zweiten und dritten Grades, die nicht auf Atropin ansprechen) und
- Kaliumkonzentrationen von > 5 mmol/L [3].

Nach der intravenösen Applikation binden die Fab zunächst das intravaskuläre freie Digoxin. Im Verlauf kommt es zur Diffusion von Fab ins Interstitium, wo ebenfalls die freie Fraktion des Digoxins gebunden wird. Dadurch entsteht ein Digoxinkonzentrationsgradient, und es kommt zur Diffusion des intrazellulären und des an die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ gebundenen Digoxins nach extrazellulär, wo es fortlaufend durch Fab neutralisiert werden kann. Eine Verbesserung der Klinik erfolgt in der Regel innert 30 Minuten. Der maximale Effekt ist innert drei bis vier Stunden erreicht. Der Rebound des freien Digoxins wird nicht durch eine Dissoziation der Digitalis-Fab verursacht, sondern durch eine Umverteilung aus dem Gewebe.

Die Dosierung der Fab richtet sich nach der Menge der Herzglykoside, die gebunden werden müssen. Eine Ampulle (80 mg Digitalis-Fab) bindet 1 mg Digoxin/Digitoxin. Bei Intoxikationen mit anderen Herzglykosiden können höhere Dosen nötig sein. Die Dosisberechnung basiert darauf, die gesamte Menge Herzglykoside zu binden, die im Körper vorhanden ist. Aufgrund der Tatsache, dass a) bei akuter Intoxikation nicht die ganze Menge Herzglykoside gebunden werden muss und zudem der Spiegel bei noch nicht abgeschlossener Verteilungsphase zu hoch ist und b) es bei chronischer Intoxikation einige Stunden dauert, bis eine Redistribution aus den tieferen Kompartimenten erfolgt sowie bei Verabreichung der ganzen Dosis Fab ein Teil davon bis dahin bereits wieder renal eliminiert worden ist, empfehlen gewisse Autoren ein zweistufiges Vorgehen [4]. Es kann initial die Hälfte der berechneten Dosis Fab und nur bei ungenügendem Ansprechen oder bei erneuten Intoxikationssymptomen später die zweite Hälfte verabreicht werden.

Mit dem schweizerischen Antidotnetz ist sichergestellt, dass über die Regionalzentren (25 Spitäler) die Fab innert nützlicher Frist in der ganzen Schweiz zur Verfügung gestellt werden können. Informationen zu den Zentren, die über das Antidot verfügen, sowie eine Monographie zu diesem Thema sind online unter www.toxi.ch oder www.pharmavista.net zu finden.

Hugo Kupferschmidt^a, Christine Rauber-Lüthy^b

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum Zürich (STIZ)

^a Direktor, ^b Leiterin des Auskunftsdienstes und stellvertretende Direktorin

Korrespondenz:

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (STIZ)

Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich

info@toxi.ch

Literatur

- Shumaik GM, Wu AW, Ping AC. Oleander poisoning: treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. *Ann Emerg Med.* 1988;17(7):732–5.
- Brubacher JR, Ravikumar PR, Bania T, Heller MB, Hoffman RS. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. *Chest.* 1996;110(5):1139–41.
- Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 983–8.
- Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? *Toxicol Rev.* 2004;23(3):135–43.

Replik

In der Tat haben wir die Behandlung mit Fab-Antikörpern bei Digitalisintoxikationen in der Diskussion unseres Fallbeispiels nicht erwähnt. Ich möchte deshalb Frau Rauber-Lüthy und Herrn Kupferschmidt sehr herzlich für ihre ausführliche und wertvolle Ergänzung zu unserer Fallvorstellung danken. Ihrem Leserbrief ist nichts mehr beizufügen.

Mit freundlichen Grüssen

Andreas Oestmann

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Oestmann
Medizinische Klinik A
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
aestmann@uhbs.ch

«Verehrtes Publikum, jetzt kein Verdruß»

Duplik zu: Wimpfheimer C, Kern B. Solitäre Metastase ... oder vielleicht doch ein Karzinom? Schweiz Med Forum. 2006;6(36):807.

Besten Dank der Autorin für ihre Replik auf meinen Leserbrief. Aufgrund mehrerer Kommentare von Kollegen ist eine Duplik notwendig. Nicht unberechtigt kommt man sich nach dem Lesen der Antwort vor wie im Epilog zu Bertolt Brechts «Der gute Mensch von Sezuan»: «Wir stehen selbst enttäuscht und sehn betroffen / Den Vorhang zu und alle Fragen offen.»

Die Autorin führt zwar die uns allen bekannten Gründe für falsch hohe Thyreoglobulinspiegel an, wie sie in jedem Lehrbuch zu finden sind, beantwortet aber meine Frage nicht.

Im klinischen Alltag werden nur selten Thyreoglobulinspiegel von >1000 µg/L angetroffen. In einem grossen Labor wurden während eines Jahres 211 Thyreoglobulinwerte bestimmt. Dabei lagen die Spiegel bei vier Patienten zwischen 1000 und 2000 µg/L, bei zwei Patienten bei >3000 µg/L. Der weitere Verlauf bei fünf der sechs Patienten ist bekannt: es fand sich bei allen ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom.

Die chronische lymphozytäre Thyroiditis, die, wie in der Replik enthüllt wird, hier vorgelegen zu haben scheint, bedarf einer zusätzlichen Erklärung. Sie führt mit den heute meist verwendeten immunometrischen Assays zu tiefen Thyreoglobulinwerten, und nur mit den älteren Doppelantikörper-Radioimmunassays könnte es zu falsch hohen Werten kommen. Aus diesem Grund muss die verwendete Labormethode immer angegeben werden.

Wie einfach und beruhigend wäre es doch, wenn die Autorin schreiben könnte «der postoperativ in Hypothyreose gemessene Thyreoglobulinwert war unmessbar!» Es bleibt zu hoffen, dass der Hausarzt diese Information gelegentlich nachliefert.

Claus Wimpfheimer

Korrespondenz:
Dr. med. Claus Wimpfheimer
Museggstrasse 3
CH-6004 Luzern
c.wimpfheimer@freesurf.ch